

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ХIII ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ШКОЛЬНИКОВ, СТУДЕНТОВ И АСПИРАНТОВ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

1 марта – 11 апреля 2023 года

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ
PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE**



Итоги конкурсной программы научных работ
ХIII Всероссийской научной конференции
школьников, студентов и аспирантов с международным участием
«Молодая фармация – потенциал будущего»

Официальная страница
ХIII Всероссийской научной конференции
школьников, студентов и аспирантов с международным участием
«Молодая фармация – потенциал будущего»

[https://spspu.ru/youngph/
young.pharm@pharminnotech.com](https://spspu.ru/youngph/young.pharm@pharminnotech.com)

Программа конференции

[https://drive.google.com/file/d/1vSVt65V9rFIH7t7cycZz5TSaVuWmE88/
view?usp=sharing](https://drive.google.com/file/d/1vSVt65V9rFIH7t7cycZz5TSaVuWmE88/view?usp=sharing)

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://spspu.ru/>

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ХIII ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ШКОЛЬНИКОВ, СТУДЕНТОВ И АСПИРАНТОВ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

1 марта – 11 апреля 2023 года

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ
PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE**

УДК 615.1+661.12(063)
ББК 52.82+52.81я54
М75

Рецензенты:

Р.А. Голубенко – доцент кафедры организации обеспечения медицинским имуществом войск (сил) федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова), доктор фармацевтических наук

А.Н. Шиков – профессор кафедры технологии лекарственных средств федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, доктор фармацевтических наук

М75 «Молодая фармация – потенциал будущего», XIII всероссийская научная конференция школьников, студентов и аспирантов с международным участием (13 ; 2023; Санкт-Петербург) [электронное издание]. Сборник материалов конференции=Proceeding of the conference «Молодая фармация – потенциал будущего», 1 марта – 11 апреля 2023г. – Электрон. текст. дан. (89,3 Мб). – Санкт-Петербург : Изд-во СПХФУ, 2023 . – 1495, [27] с. : ил. – ISBN 978-5-8085-0560-5. – PDF-файл.

ISBN 978-5-8085-0560-5

Сборник содержит тезисы докладов студентов, аспирантов, соискателей, стажеров-исследователей, молодых ученых ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России и других фармацевтических, медицинских и технических вузов Российской Федерации и ряда других государств, представленные на XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», 2023 г.

Все материалы публикуются в авторской редакции.

УДК 615.1+661.12(063)
ББК 52.82+52.81я54

ISBN 978-5-8085-0560-5

© Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет, 2023



Уважаемые участники XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»!

Конференция как платформа для обсуждения актуальных вопросов интенсивно развивающейся фармацевтической отрасли, дает возможность научной коммуникации, обмена знаниями и опытом как между студентами, аспирантами и их научными руководителями – представителями учебных заведений Российской Федерации и иностранных вузов-партнеров, так и с представителями фармацевтических компаний, а также является уникальной площадкой демонстрации последних достижений фармацевтической отрасли.

От имени оргкомитета конференции и лично от себя позвольте поблагодарить за активное участие и стремление к совершенствованию.

Итоги работы конференции аккумулированы в Сборнике материалов XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО».

Сборник включает тезисы, представленные студентами, аспирантами и молодыми учеными, в том числе из организаций среднего профессионального образования. Привлечение обучающихся по программам СПО к началам научной деятельности открывает дополнительные перспективы для развития научной активности молодежи.

В ходе дискуссии участники конференции рассмотрели широкий круг актуальных профессиональных проблем, обменялись накопленным опытом и передовыми практиками.

Успешный опыт работы в онлайн-формате был вновь востребован – с 1 марта по 11 апреля 2023 года в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтический университет конференции прошла в смешанном формате, что позволило расширить географию участников и экспертного сообщества. Подведение итогов конференции и награждение победителей секций состоялось на пленарном заседании в ЭКСПОФОРУМЕ, в рамках проведения Международной выставки и форума по фармацевтике и биотехнологиям IPhEB Russia.

Конференция стала значимым событием, отвечающим современным вызовам.

Желаю всем участникам конференции дальнейшей плодотворной работы, интересных дискуссий, новых идей и достижения намеченных целей!

**Игорь Анатольевич Наркевич,
Ректор ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России**



Дорогие участники XIII научной конференции «Молодая фармация – потенциал будущего»!

«ВЕРТЕКС» и СПХФУ давние партнеры и друзья. В нашей компании работает много выпускников разных лет, мы традиционно поддерживаем программы и проекты, и конференция для молодых и будущих неравнодушных к фармации специалистов в их числе. Возможно, для кого-то из вас она станет стартом дальнейшей яркой карьеры и реализации фундаментальных идей. Кого-то приведет в компанию, где он окажется на своем месте – профессионалом, который может менять жизнь людей к лучшему. Кто-то будет с интересом создавать новые направления и продукты для здоровья и качества жизни, чтобы их тиражировать в промышленном объеме, а значит, множить и здоровье, и счастливые улыбки.

Наука ищет новые решения и выбирает из них самые перспективные. Она настроена на позитив, так как даёт надежду и шанс преодолеть путь, который до этого был неизведанным. Наука помогает достигать целей, которые неподвластны сегодняшнему пониманию, потому что её безграничный потенциал превосходит мысль, сознание и привычный порядок вещей.

В этом году 20 лет со старта производства нашей компании. За это время почти в 20 раз вырос ассортимент продукции и почти в 50 раз – количество сотрудников. В штате 13 кандидатов наук – фармацевтических, медицинских, химических, биологических, технических. Из них две трети трудятся в департаменте управления продуктовым портфелем – службе науки и клинических исследований, службе разработки и других подразделениях. Это лишний раз говорит о том, насколько интенсивно развивается отрасль и как востребованы специалисты направлений, которые вы выбрали, и о том, что профессиональных точек соприкосновений со сферой фармацевтики очень много.

Самое сложное – воплотить идею, еще сложнее – получить результат. Желаю упорства в достижении целей и всегда двигаться вперед. Это основной закон успеха. Главное – чтобы ваши идеи были нужными, возможными для реализации, их итог – востребованным и коммерчески успешным. Желаю найти им применение на пользу обществу и осознания, что, возможно, благодаря науке вы спасете жизни.

Пусть конференция насытит полезными знаниями, даст импульс новым открытиям и вдохновению.

В добрый путь! И нам по пути!

С пожеланием веры в себя,

Георгий Побелянский,

генеральный директор фармацевтической компании «ВЕРТЕКС»



Дорогие студенты, коллеги и друзья!

Мы живём в эпоху масштабных трансформаций, где наука является одним из двигателей прогресса. Новые вызовы ставят перед нами необходимость искать нестандартные решения, быть гибкими и проактивными. На ежегодной конференции «Молодая Фармация» у вас есть уникальная возможность получить ценный опыт, узнать о ведущих и перспективных технологиях, чтобы оставаться на острие науки и идти в ногу со временем.

Развитие научного знания даёт возможность решать глобальные проблемы человечества. Мы в компании BIOCAD создаём инновационные лекарственные препараты для лечения сложнейших социально значимых заболеваний: онкологических, аутоиммунных и различных видов редких генетических заболеваний. Каждый день руками наших ученых создаётся будущее, и мы будем рады, если вы решите стать частью этой большой и важной истории. Сейчас время для поиска новых возможностей и путей развития, не упустите их!

Желаю удачи и успехов всем участникам конференции! А также выражаю искреннюю благодарность Санкт-Петербургскому государственному химико-фармацевтическому университету за бесценный вклад в подготовку профессионалов будущего.

Дмитрий Сивокоз,
Генеральный директор биотехнологической компании BIOCAD



Уважаемые коллеги!

Я рад приветствовать всех участников конференции!

«Молодая фармация – потенциал будущего» стала значимым ежегодным событием и уникальной коммуникационной платформой для знакомства с талантливой молодежью, а также площадкой для обмена опытом и дискуссий по актуальным вопросам отрасли.

ПОЛИСАНу 30 лет!

Значительная часть ключевых сотрудников ПОЛИСАНа – выпускники Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета.

Мы вместе растем и развиваемся, работаем над новыми вызовами, создаем новые продукты, находимся в постоянном поиске новых идей и направлений.

Мы ценим наше сотрудничество с Санкт-Петербургским химико-фармацевтическим университетом и благодарны за весомый вклад в развитие научного потенциала фармацевтической отрасли!

Желаю всем участникам конференции уверенного движения вперед!

Дмитрий Борисов,
Генеральный директор
ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»



Р-ФАРМ

Инновационные технологии здоровья

Дорогие друзья и коллеги,

Научные исследования – важнейший драйвер развития любой индустрии, особенно в наши времена, когда прорывные технологии и разработки все интенсивнее проникают в повседневную жизнь, все стремительнее меняют окружающую действительность. Не является исключением и фармацевтическая индустрия, одна из наиболее высокотехнологичных и востребованных человечеством отраслей.

Группа компаний «Р-Фарм», будучи одним из лидеров в области разработки, исследований и производства инновационных лекарств, традиционно уделяет повышенное внимание работе с молодыми исследователями, реализует широкий спектр программ поощрения и карьерного развития талантливой молодежи. Мы убеждены, что поддержка молодых ученых, студентов, аспирантов, которые вдохновлены наукой и планируют связать свою жизнь с медициной, фармацевтикой, биотехнологиями – это инвестиции в наше собственное будущее.

Вот почему для «Р-Фарм» большая радость выступить партнером такой важной инициативы, как конференция «Молодая фармация – потенциал будущего», прекрасной площадки и трибуны, позволившей в минувшие годы проявить себя десяткам начинающих исследователей, многие из которых остались в профессии, нашли себя в академической или индустриальной, бизнес-среде. Желаем участникам интересных дискуссий, новых идей и творческих успехов.

Елена Турянская,
директор по персоналу «Р-Фарм»



**Уважаемые участники XIII Всероссийской научной конференции
«Молодая фармация – потенциал будущего»!**

От имени Группы компаний «ЭРКАФАРМ» поздравляю вас с началом работы XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего».

В первую очередь хотелось бы выразить благодарность Санкт-Петербургскому государственному химико-фармацевтическому университету (СПХФУ) за плодотворное сотрудничество и приглашение к участию в конференции.

ГК «ЭРКАФАРМ» много лет реализует с СПХФУ совместные программы, направленные на дополнительное профессиональное образование и переподготовку фармацевтических специалистов, переобучение специалистов смежных отраслей, развитие прикладных аспектов подготовки студентов.

Мероприятия, организуемые СПХФУ, привлекают компании фармацевтической отрасли возможностью очного общения со студентами в процессе различных видов деятельности: научных секций, деловых игр, конкурсов, творческих заданий. Такой формат позволяет и студентам познакомиться с представителями компаний, задать интересующие вопросы, выбрать направление для дальнейшего трудоустройства.

Фармацевтическая сфера является одной из самых перспективных и востребованных профессиональных видов деятельности и нуждается в притоке молодых квалифицированных кадров!

Хочется отметить активную позицию, глубокие профессиональные знания и эрудицию, которые отличают студентов СПХФУ.

Желаем участникам конференции реализации научного потенциала, энтузиазма и новых открытий!

Анастасия Карпова,
генеральный директор ГК «ЭРКАФАРМ»



Уважаемые коллеги!

Приветствую участников конференции XIII Всероссийской научной конференции «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО».

Внешнеполитическая ситуация продемонстрировала высокий приоритет задач, которые в настоящее время стоят перед российской фармацевтикой. Поэтому кадровый потенциал отрасли приобретает особое значение. Сегодня российская школа высшего образования готовит талантливых выпускников, которые становятся драйверами развития фармацевтики.

ГЕРОФАРМ динамично растет, реализует амбициозные проекты и активно привлекает в свою команду молодых специалистов в области разработки и производства лекарственных препаратов. Компания уделяет большое внимание работе со студентами, развивает партнёрство и образовательные проекты с ведущими университетами и профильными факультетами.

Ежегодно ГЕРОФАРМ организует оплачиваемые стажировки на собственных инфраструктурных объектах, по итогам которых принимает на работу зарекомендовавших себя ребят, предоставляя им возможности для раскрытия потенциала и развития в компании. Начиная с 2023 года, в связи с востребованностью программы мы приняли решение проводить ее дважды в год.

Петр Родионов,
генеральный директор ГЕРОФАРМ



Фармацевтическая компания «ВЕРТЕКС» основана в 1999 г. в Петербурге. В 2003 г. запустила первое производство лекарств. С 2020 г. входит в перечни системообразующих организаций Санкт-Петербурга и России.

В портфеле 360+ позиций продукции:

- лекарства, включая 6 оригинальных комбинированных препаратов;
- косметические средства;
- БАД.

В 2019 г. компания ввела в эксплуатацию инновационно-производственный комплекс площадью около 56 500 м².

Лауреат Премии Правительства РФ в области качества 2017 г.

WERTEKS

The backbone enterprise of St. Petersburg and Russia, 2020.

Today in WERTEKS' portfolio there are 360+ items, including 6 original combined preparations to be applied in dermatology, gynecology, cardiology, otolaryngology, SARS and flu, fungal nail treatment; cosmetics and BAA items.

At 2019 WERTEKS fully put the pharmaceutical complex with a total area 56,500 m², taking into consideration the second and third stages.

Integrated quality system takes into account GMP, GDP, GVP, ISO 9001, ISO 22 000, ISO 45001.

Winner of the Russian Government Quality Award, 2017.

BIOSCAD

Biotechnology Company

BIOSCAD – одна из крупнейших биотехнологических инновационных компаний в России, объединившая научно-исследовательские центры мирового уровня, современное фармацевтическое и биотехнологическое производство, доклинические и клинические исследования, соответствующие международным стандартам.

BIOSCAD – компания полного цикла создания лекарственных препаратов от поиска молекулы до масштабного производства и поддержки пациентов. Препараты предназначены для лечения онкологических, аутоиммунных и других социально значимых заболеваний. Продуктовый портфель компании состоит из 62 лекарственных препаратов, из которых 9 – оригинальные, а 23 продукта – биологические. В настоящее время порядка 40 продуктов находятся на разных стадиях разработки.

В штате компании работает более 3000 человек, треть из которых ученые и исследователи. Международные офисы BIOSCAD представлены в Бразилии, Китае, Вьетнаме, Индии и ОАЭ.

BIOSCAD is one of the largest innovative biotech companies in Russia. It brought together world-class R&D centers, modern pharmaceutical and biotechnological production, and preclinical and clinical trials, compliant with international standards.

BIOSCAD is a full-cycle drug development company, from molecule search to mass production and patient support. The drugs are intended for the treatment of oncological, autoimmune and other socially significant diseases. Present product portfolio includes 62 medical products, 9 of them are original, 22 – biological. Over 40 products are now in different development stages.

There are more than 3000 people working in BIOSCAD, 1/3 of them are researchers and scientists. International offices of the company are located in Brazil, China, Vietnam, India and UAE.

Источник: пресс-служба компании BIOSCAD

www.biocad.ru



ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» – российский производитель оригинальных препаратов Циклоферон, Реамберин, Цитофлавин и Ремаксол. Входит в число ведущих российских фармпроизводителей. Ежегодно завод выпускает более 30 млн упаковок лекарственных препаратов. Значительная часть номенклатуры продукции фирмы входит в перечень ЖНВЛП.

Продукция фирмы поставляется во все регионы России, в страны СНГ, Юго-Восточной Азии.

В настоящий момент фирма реализует проекты по локализации производства препаратов международных фармацевтических концернов Stada, Bayer и Pfizer.

В конце 2018 года были введена в эксплуатацию третья очередь фармацевтического завода, рассчитанная на увеличение выпуска таблетированных форм более чем в 3 раза. В ноябре 2019 года состоялось открытие научно-технологического центра компании «ПОЛИСАН» – уникальной площадки для разработки инновационных отечественных лекарственных средств.

Главный принцип ПОЛИСАНА: вкладывать все свои силы, весь свой научный потенциал в разработку и производство эффективных и надёжных лекарственных препаратов. ПОЛИСАН – интеллект на защите здоровья.

POLYSAN is one of the leading Russian pharmaceutical manufacturing companies producing original pharmaceutical products Cycloferon, Reamberin, Cytoflavin and Remaxol.

POLYSAN products are distributed to all regions in Russia, to the former CIS countries, South East Asia.

Currently the company is implementing product localization projects with such pharmaceutical multinationals as Stada, Bayer and Pfizer.

In 2018 the third production block of the pharmaceutical plant was commissioned designed for more than a triple increase in SDF production. POLYSAN Research & Development Center was opened in 2019.



Р-ФАРМ
 Инновационные
 технологии
 здоровья

Группа компаний «Р-Фарм» предлагает комплексные решения для системы здравоохранения, специализируясь на исследованиях, разработке, производстве лекарственных средств, лабораторного оборудования и медицинской техники. Миссия «Р-Фарм» – сделать инновационные методы защиты здоровья более доступными для России и всего мира.

Свыше 6500 сотрудников группы прикладывают максимальные усилия для того, чтобы обеспечить как можно больше людей необходимыми средствами для улучшения качества и повышения продолжительности жизни.

В структуру «Р-Фарм» входят 10 высокотехнологичных производственных площадок, каждая из которых отвечает международным стандартам качества. Группой компаний заключены соглашения о стратегическом партнерстве, локализации производства, трансфере технологий с ведущими мировыми производителями фармацевтической продукции и медицинской техники.

Одним из важнейших направлений деятельности группы являются исследования и разработки лекарственных средств. Сегодня в портфель группы входит более чем 20 наукоёмких продуктов, многие из которых способны в будущем внести серьёзный вклад в усиление борьбы против ряда социально значимых заболеваний.

«Р-Фарм» занимается организацией социально значимых проектов, направленных на повышение осведомленности об опасных заболеваниях, профилактику здорового образа жизни, совершенствование системы образования и воспитание нового поколения лидеров фармацевтической отрасли.

R-Pharm Group introduces comprehensive solutions for the healthcare system and focuses on research, development, manufacturing and commercialization of pharmaceuticals, laboratory equipment and medical devices. R-Pharm's mission is to increase the accessibility of advanced diagnostics, preventative care and therapy methods in Russia and abroad.

More than 6500 employees of the group do their best to provide as many people as possible with the necessary means to improve and prolong their lives.

R-Pharm's 10 state-of-the-art manufacturing sites are functioning in accordance with international quality standards. The group has signed agreements on strategic partnership, production localization and technology transfer with the world's leading manufacturers of pharmaceuticals and medical equipment.

The most important activities of the group include research and development. Today, R-Pharm's research pipeline contains more than 20 knowledge-intensive products, many of which are capable of making a serious contribution to the fight against high burden diseases.

Following corporate social responsibility policies, R-Pharm organizes projects aiming to increase awareness about dangerous diseases, promote healthy lifestyle, improve the educational system and foster a new generation of professionals in the pharmaceutical industry.



Группа компаний «ЭРКАФАРМ» – федеральная розничная компания, входит в ТОП-3 аптечных сетей, а также включена в перечень системообразующих организаций России как критичная товаропроводящая инфраструктура.

Группа управляет 997 аптеками в 8 федеральных округах, работающими в формате от дискаунтеров до фармаетов. Основные бренды: аптечные сети «Озерки», «Доктор Столетов» и другие. Ежемесячно аптеки компании обслуживают более 7 млн покупателей.

За последние 5 лет группа компаний «ЭРКАФАРМ» увеличила товарооборот в 10 раз и удачно провела несколько сделок M&A: в 2014 году в состав группы вошла аптечная сеть «Озерки», в 2017 году – интеграция розничного бизнеса Группы РОСТА – Объединённой аптечной сети «Радуга-Первая помощь-Ладушка».

«ЭРКАФАРМ» входит в ведущие отраслевые рейтинги:

- 200 крупнейших частных компаний России (Forbes)
- ТОП-500 крупнейших компаний России (РИА РБК)
- ТОП-100 крупнейших ритейлеров (Infoline)
- ТОП-50 самых быстрорастущих компаний России (РБК)
- RETAILER RUSSIA ТОП-200 (ИД Retailer)
- Крупнейших компаний в рейтинге RAEX-600 (Рейтинговое агентство «Эксперт РА»)
- ТОП-200 крупнейших российских аптечных сетей, вторая строка рейтинга (Vademecum)

Компания является многократным победителем профессиональных фармацевтических премий и конкурсов:

- Всероссийский открытый конкурс профессионалов фармацевтической отрасли «Платиновая уния»: «Лучшая аптечная сеть» (2009), «Аптека года. За эффективное развитие бизнеса» (2014), «Сделка года» (2017) за успешную интеграцию объединённой аптечной сети «Радуга-Первая помощь-Ладушка», а также «Проект года» (2017) за маркетинговую кампанию, приуроченную к единовременному открытию 30 аптек «Озерки» в Нижнем Новгороде и Нижегородской области.

- Фармацевтическая премия «Зелёный крест»: «Функциональный менеджер» и «Иновация года» (2017), «Динамика года» и «Функциональный

менеджер» (2018). В 2019 году коммерческий директор «ЭРКАФАРМ» была отмечена наградой в номинации «Особый вклад в развитии фармацевтической отрасли».

Аптечная сеть «Озерки» является лидером фармацевтической розницы в Северо-Западном федеральном округе и имеет ключевое значение для экономики региона. Компания относится к крупнейшим налогоплательщикам страны федерального уровня. В Санкт-Петербурге и Ленинградской области работает более 300 аптек, ежемесячно обслуживая 2 млн покупателей. Штат сети превышает 2 900 человек, что делает «Озерки» одним из крупнейших работодателей региона.

«Озерки» неоднократно признавались любимым брендом россиян в категории «Аптеки» (по итогам онлайн-опроса исследовательской компании Online Market Intelligence): размер базы лояльных клиентов – 3 млн человек. Компания регулярно поддерживает важные социальные инициативы, направленные на поддержание здоровья населения и улучшение эпидемиологической обстановки в регионе. В апреле 2020 года «Озерки» приняли участие в благотворительной акции Общероссийского народного фронта и передали соблюдающим самоизоляцию пенсионерам и маломужским семьям Санкт-Петербурга и области бесплатные наборы лекарств первой необходимости.

Аптечная сеть «Доктор Столетов» – это аптеки с широким ассортиментом лекарственных средств, лечебной косметики, диетических и диабетических продуктов, витаминов и спортивного питания. Первые аптеки «Доктор Столетов» были открыты более 20 лет назад, сейчас сеть является одной из самых популярных и любимых покупателями. В середине 2017 года «Доктор Столетов» запустил программу лояльности #ябудужить100лет: бонусные баллы начисляются не только за совершённые покупки, но и за достижение спортивных целей, участие в фитнес-мероприятиях. В 2018 году в поддержку программы группа компаний «ЭРКАФАРМ» учредила первую в России премию в области аптечной косметики и биологически активных добавок Pharma Beauty Awards.



ГЕРОФАРМ – национальный производитель биотехнологических препаратов, обеспечивающий лекарственную безопасность России. Компания занимается выпуском лекарственных средств по полному циклу, инвестирует в технологическое развитие и создание современной фармацевтической инфраструктуры. Области специализации: неврология, эндокринология, офтальмология, гинекология и урология. В компании работает более 1600 высококвалифицированных сотрудников.

ГЕРОФАРМ – лидер на российском рынке инсулинов в сегментах присутствия. Компания также ориентирована на развитие экспорта: среди приоритетных направлений – рынки Латинской Америки, Юго-Восточной Азии, Ближнего Востока, Северной Африки, стран Персидского залива.

Развитие биотехнологий – приоритетное направление работы ГЕРОФАРМ. В собственном научно-исследовательском центре в Санкт-Петербурге компания занимается разработкой препаратов – в настоящее время в работе находятся более 20 проектов в различных терапевтических областях.

Подробнее на www.geropharm.ru

Карьерная группа: https://vk.com/geropharm_career

GEROPHARM is international rapidly growing biotechnological company with all insulin blockbuster in portfolio.

The company is engaged in full-cycle drug manufacture, invests in technological development and creation of a modern pharmaceutical infrastructure. Areas of specialization: neurology, endocrinology, ophthalmology, gynecology and urology. The company employs more than 1600 highly qualified professionals.

GEROPHARM is the leader in the Russian insulin market in the segments of presence. The company is also focused on the exports development: among the priority areas are the markets of Latin America, Southeast Asia, the Middle East, North Africa, and the countries of the Persian Gulf.

The development of biotechnologies is a priority direction of GEROPHARM's work. At its own research and development center in St. Petersburg, the company is developing drugs – currently there are more than 20 projects in various therapeutic areas.

For details, see the website www.geropharm.com
Career group https://vk.com/geropharm_career



Получи опыт до вручения диплома

«ВЕРТЕКС» - один из крупнейших фармпроизводителей России с современным производством, созданным в соответствии с мировыми стандартами.

Косметические средства
Биологически активные добавки
Лекарства

- Оригинальные комбинированные препараты
- Оригинальные препараты в разработке
- Дженерики

Стажировка «Новое поколение ВЕРТЕКС» - это:

- опытный наставник
- ежемесячная стипендия
- компенсация дороги и проживания
- индивидуальная программа
- включение в кадровый резерв
- отзыв работодателя и рекомендации

Мы заботимся
об улучшении
качества жизни
и укреплении здоровья
миллионов людей.

Когда проходит стажировка?

С июля по сентябрь
Продолжительность - 4 недели
Срок подачи заявки - до 21 апреля

Следите за
новостями:



BIOCAD — российская инновационная биотехнологическая компания, объединившая научно-исследовательские центры мирового уровня, современное фармацевтическое производство, доклинические и клинические исследования.

Компания производит препараты для терапии онкологических, аутоиммунных и других социально значимых заболеваний. Наш приоритет — непрерывная работа над разработкой и производством уникальных и эффективных лекарственных препаратов для улучшения и продления жизни пациентов.

Главная ценность компании — её команда. Каждый сотрудник BIOCAD сочетает в себе уникальный опыт и знания!



62 препарата в портфеле,
из них **9** оригинальные,
23 — биологические



Более 40 препаратов
в разработке



32 года — средний
возраст сотрудников



Более 40
лабораторий



Более 3000 сотрудников,
из них **30%** научные
сотрудники



5 зарубежных офисов
7 производственных
площадок

Стажировка

Стажировка — это возможность попробовать себя в роли сотрудника компании, прокачать практически навыки и узнать, чему ненаучат в университете!



Срок: от 2 до 3 месяцев



Стипендия: 35 000 рублей
в месяц (до вычета НДФЛ)



Сезон: лето (отбор с апреля)
и зима (отбор с октября)



График: от 30 часов
в неделю

Свяжитесь с нами:

+7 (812) 380 49 33, biocad@biocad.ru
biocad.ru

Сканируй QR-КОД

и узнай о всех возможностях
для старта карьеры мечты





Полисан

Интеллект
на защите здоровья

НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА



+ Собственный научно-технологический центр – уникальная площадка для разработки инновационных лекарственных средств

Компания «ПОЛИСАН» – это:

- + Оригинальные лекарственные препараты
- + Производство фармацевтических субстанций
- + Премии правительства РФ в области науки и техники
- + Производство по стандартам GMP
- + География: РФ, СНГ, Юго-Восточная Азия
- + Более 30 лет на фармацевтическом рынке



Узнай
больше

polysan.ru

ОДИН ИЗ КРУПНЕЙШИХ
РОССИЙСКИХ
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

6500+
сотрудников

2001
год основания

70+
филиалов



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Исследования
и разработки

Производство

Маркетинг

Дистрибуция

на правах рекламы

Группа компаний «Р-Фарм» – один из лидеров инновационных технологий здоровья. Миссия «Р-Фарм» – повышение доступности передовых методов диагностики, профилактики и терапии.

Группа предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве, коммерциализации высокотехнологичных лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

www.r-pharm.com

ЭРКА ФАРМ

группа компаний

О КОМПАНИИ

Группа компаний «ЭРКАФАРМ» – федеральная розничная компания, входит в ТОП-3 аптечных сетей, а также включена в перечень системообразующих организаций России как критичная товаропроводящая инфраструктура.

Группа управляет 997 аптеками в 8 федеральных округах, работающими в формате от дискаунтеров до фарммаркетов. Основные бренды: аптечные сети «Озерки», «Доктор Столетов» и другие. Ежемесячно аптеки компании обслуживают более 7 млн покупателей, объем базы лояльных клиентов – 7,9 млн человек.

«ЭРКАФАРМ» входит в ведущие отраслевые рейтинги:

- 200 крупнейших частных компаний России (Forbes)
- ТОП-500 крупнейших компаний России (РИА РБК)
- ТОП-100 крупнейших ритейлеров (Infoline)
- ТОП-50 самых быстрорастущих компаний России (РБК)
- RETAILER RUSSIA ТОП-200 (ИД Retailer)
- Крупнейших компаний в рейтинге RAEX-600 (Рейтинговое агентство «Эксперт РА»)
- ТОП-200 крупнейших российских аптечных сетей, вторая строка рейтинга (Vademecum)

>100

городов

>900

аптек

>1 488 115

посетителей
в месяц

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ К НАШЕЙ КОМАНДЕ



Доктор
Столетов
АПТЕКА



 **АПТЕКА «ОЗЕРКИ»**



 **SUPERAPTEKA.RU**



 **ЭРКАФАРМ**
колл центр

ПРЕИМУЩЕСТВА РАБОТЫ В ГК «ЭРКАФАРМ»



ГАРАНТИРОВАННЫЙ
ДОХОД + ПРЕМИИ



ВОЗМОЖНОСТИ
КАРЬЕРНОГО РОСТА



ГИБКИЙ РАБОЧИЙ
ГРАФИК



СОЦПАКЕТ
И ДРУГИЕ БОНУСЫ

Телефон: 8 (812) 603-00-04, 8 (921) 351-47-60

e-mail: personal.spb@erkapharm.com

<https://www.erkapharm.com/>



ГЕРОФАРМ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ ЛЕКАРСТВЕННУЮ БЕЗОПАСНОСТЬ РОССИИ.

Области специализации:

- Эндокринология
- Гинекология
- Неврология
- Урология
- Офтальмология

В компании работают более **1600** сотрудников.

g СТАРТ

**ПРОГРАММА
ОПЛАЧИВАЕМЫХ
СТАЖИРОВОК
ДЛЯ ТАЛАНТЛИВЫХ
СТУДЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ
СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ.**

Период проведения:

- 1 июля – 31 августа,
прием заявок – до 1 мая
- 1 февраля – 31 марта,
прием заявок – до 1 декабря

**БОЛЕЕ 30% СТАЖЕРОВ
ОСТАЮТСЯ РАБОТАТЬ
В КОМПАНИИ**

Направления стажировок:

-  R&D
(Санкт-Петербург)
-  Производство
(Санкт-Петербург, Оболенск)
-  Офис
(Санкт-Петербург, Москва)

Подробности и актуальные новости:

 vk.com/geropharm_career

 geropharm.ru

 career@geropharm.com



**ТВОЙ ВКЛАД
В ЗДОРОВОЕ БУДУЩЕЕ**

Подробное
описание
направлений:



Секция Фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества: новое в технологиях органического синтеза

Секция «Фармацевтические субстанции вспомогательные вещества: Новое в технологии органическом синтезе» в рамках XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» состоялась 7 апреля в Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической университете. В работе приняли участие студенты, магистранты и аспиранты университетов и научно-исследовательских институтов России.

Необходимо отметить значительное разнообразие тем докладов, среди которых можно выделить несколько направлений органического синтеза и химической технологии фармацевтических субстанций, такие как химия и технология биологически активных карбоциклических и гетероциклических соединений, изучение новых элементарных органических соединений, синтез новых природных материалов на основе аминирования лигнина, поиск новых технологий получения вспомогательных веществ для фармацевтической промышленности, синтез модифицированных полисахаридов и другие.

Такое разнообразие тем, вызвало неподдельный интерес со стороны всей аудитории секции, значительное количество вопросов и дискуссию, нацеленную на продолжение работы и сотрудничество в дальнейшем между участниками и университетами, которые они представляли.

Также в работе секции приняли участие партнеры и спонсоры конференции, представители одной из ведущих фармацевтических компаний России АО Вертекс, АО Биокад.

В результате продолжительных обсуждений и дискуссий, была отмечена актуальность, теоретическая и практическая значимость для науки и отрасли всех докладов и при этом был сделан нелегкий выбор победителя секции – лучшего среди равных. Им стал **Ефимов Сергей Владимирович** с докладом на тему «Оптимизация синтеза замещенных (пирано[3,2-с]хромен-5-ил)уксусных кислот».

Без сомнений, работа секции «Фармацевтические субстанции вспомогательные вещества: Новое в органическом синтезе» стала заметным событием в химической науке.



Модератор секции
Лалаев Борис Юрьевич,
заведующий кафедрой ХТЛВ, к.х.н.

УДК 547.781.4: 547.771

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ «МОДЕЛЬНОГО» ТИИРАНА С ПРОИЗВОДНЫМИ ИМИДАЗОЛА И ПИРАЗОЛА

Акимова Е.С., студ. 5 курса, Панфилова О.А., студ. 4 курса, Германова У.В., студ. 4 курса

Руководители: Шарипов И.М., к.фарм.н., доцент, Клен Е.Э., д.фарм.н., профессор

Башкирский государственный медицинский университет

450008, Уфа, ул. Ленина 3, Российская Федерация

E-mail: elizaveta_a@mail.ru

При взаимодействии 8-бром-1,3-диметил-7-(тиран-2-илметил)-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-диона («модельного» тирана) с 2,4,5-трибромимидазолом, 3,4,5-трибромпиразолом, 4-бромпиразолом и 5-бромимидазолом получены: 6,8-диметил-2-(2,4,5-трибромимидазол-1-ил)метил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*f*]ксантин, 2-(5-бромимидазол-1-ил)метил-6,8-диметил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*f*]ксантин, 6,8-диметил-2-(3,4,5-трибромпиразол-1-ил)метил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*f*]ксантин, 2-(4-бромпиразол-1-ил)метил-6,8-диметил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*f*]ксантин. Определены физико-химические характеристики соединений, проведен прогноз их биологической активности.

Ключевые слова: ксантин, тиран, имидазол, пиразол, прогноз биологической активности.

Актуальным вопросом современной фармации является создание новых биологически активных веществ с максимальным терапевтическим эффектом и минимальной токсичностью. Производные имидазолов и пиразолов являются перспективными соединениями, обладающими противогрибковой, антибиотической и анальгетической активностью [1].

Ранее на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической БГМУ было изучено взаимодействие «модельного» тирана с ксантинами, бензимидазолами и триазолами. Синтезированы соединения, проявляющие гипотензивную, иммуностропную, антидепрессивную, антигистаминную, противомикробную, противовирусную и другие виды активности [3,4]. Получен патент на 6,8-диметил-2-пиперидинметил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*f*]ксантин (рис. 1), который вызывает индукцию микросомальных ферментов печени [2].

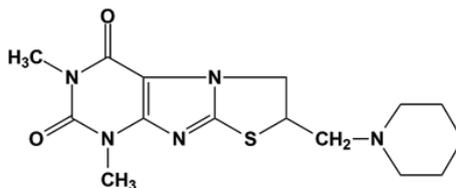


Рисунок 1. 6,8-Диметил-2-пиперидинметил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*f*]ксантин

Однако с производными имидазола и пиразола данная реакция остается малоизученной.

Цель. Целью нашей работы является исследование реакции «модельного» тирана с 2,4,5-трибромимидазолом, 5-бромимидазолом, 3,4,5-трибромпиразолом и 4-бромпиразолом. Определение физико-химических свойств и структуры синтезированных соединений, а также прогноз их биологической активности в PASS-online.

Задачи. Исследовать и разработать методы синтеза 6,8-диметил-2-(2,4,5-трибромимидазол-1-ил)метил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*f*]ксантина, 2-(5-бромимидазол-1-ил)метил-6,8-диметил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*f*]ксантина, 2-(4-бромпиразол-1-ил)метил-6,8-диметил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*f*]ксантина и 6,8-диметил-2-(3,4,5-трибромпиразол-1-ил)метил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*f*]ксантина. Установить структуру полученных соединений и изучить их физико-химические свойства, провести прогноз биологической активности в PASS-online.

Материалы и методы. Для определения индивидуальности полученных соединений использовали тонкослойную хроматографию на пластинках «Sorbfil», элюент – смесь бутанола, ледяной уксусной кислоты и воды в объемном соотношении 8:2:4, а также гексан и этилацетат в объемном соотношении 4:6. Пятна проявляли раствором йода в калия подиде и в УФ-свете. Температура плавления определена на приборе «Stuart SMP30» капиллярным методом. Структуру соединений подтверждали с помощью ИК-спектров, зарегистрированных на приборе «Инфралюм ФТ-02» в таблетках с калия бромидом, и спектров ЯМР ¹H, зарегистрированных на приборе «Bruker AM-300» с рабочей частотой по протонам 300 МГц с использованием остаточного сигнала растворителя (DMSO-*d*₆) в качестве внутреннего стандарта.

Результаты и обсуждения. С целью синтеза новых потенциально биологически активных соединений нами было изучено взаимодействие «модельного» тирана **1** с бромпроизводными имидазола и пиразола. Реакции соединения **1** с 2,4,5-трибромимидазолом **2**, монобромимидазолом **3**, 3,4,5-трибромпиразолом **4** и 4-бромпиразолом **5** проводили в среде этилового спирта в присутствии калия гидроксида при нагревании 3-5 часов (рис. 2). Установлено, что в ходе реакции происходит раскрытие тиранового цикла с образованием дигидротиазолоксантиновой системы [5] с образованием 6,8-диметил-2-(2,4,5-трибромимидазол-1-ил)метил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*f*]ксантина **6**, 2-(5-бромимидазол-1-ил)метил-6,8-диметил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*f*]ксантина **7**, 6,8-диметил-2-(3,4,5-трибромпиразол-1-ил)метил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*f*]ксантина **8**, 2-(4-бромпиразол-1-ил)метил-6,8-диметил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*f*]ксантина **9**. Выходы составили 30–90%.

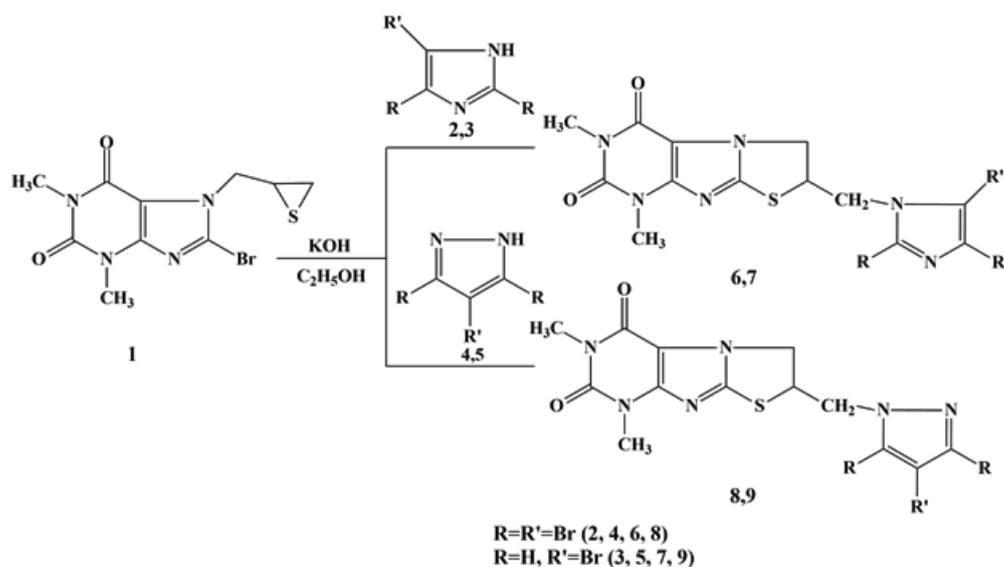


Рисунок 2. Схема синтеза соединений 6-9

Полученные соединения **6–9** представляют собой кристаллические порошки белого цвета. Соединения **6** и **7** растворимы при нагревании в диметилформамиде и не растворимы в воде, спиртах и хлороформе. Соединения **8** растворимо в хлороформе и при нагревании в спиртах, не растворимо в воде. Соединение **9** растворимо при нагревании в хлороформе, диметилформамиде, не растворимо в воде, спиртах, хлористоводородной кислоте. Характеристики синтезированных соединений представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Температура плавления, °С	Значение R_f	Выход соединения, %
4	262,2-263,3	0,64*	88,5
5	255,6-257,1	0,68*	31,0
8	218,3-221,1	0,50**	40,3
9	261,5-262,0	0,67**	82,8

*система бутанол:ледяная уксусная кислота:вода 8:2:4

**система гексан:этилацетат 4:6

Индивидуальность полученных соединений подтверждали ТСХ, а структуру – методами ИК-спектроскопии и ЯМР-спектроскопии. В ИК спектре соединений **6-9** регистрируются полосы поглощения валентных колебаний C=O группы около 1700 см⁻¹, что свидетельствует о сохранении ксантинового цикла. В спектрах ЯМР ¹H сигналы протонов метильных групп ксантина регистрируются в виде двух синглетов интенсивностью 3H около 3,2 и 3,4 м.д. Сигналы протонов дигидропиазольного кольца и метиленовой группы регистрируются в виде мультиплета интенсивностью 5H в области 4,2-4,6 м.д.

Далее нами был проведен прогноз биологической активности в интернет-версии программы PASS, которая основана на анализе взаимодействия «структура – активность» с использованием обучающей выборки, содержащей большое количество разнородных химических соединений с различными видами биологической активности. Результаты прогноза представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Прогноз биологической активности синтезированных соединений

№	Активность, Pa*						
	Противовоспалительная	Лечение нейродегенеративных заболеваний	Регулятор кальция	Ингибитор циклической фосфодиэстеразы	Стимулятор функции почек	Противоопухолевая	Лечение аутоиммунных заболеваний
6	0,592	-	-	-	-	0,623	0,613
7	0,639	-	-	0,289	0,537	-	0,711
8	0,717	-	0,467	-	0,638	-	-
9	0,590	0,402	-	-	0,570	-	0,617

* Pa – вероятность наличия активности

Таким образом, соединения **6-9** могут обладать противовоспалительной активностью или являться стимулятором функции почек. Соединение **6** может проявлять противопаркинсоническую активность и применяться для лечения аутоиммунных заболеваний. Соединение **7** может применяться как ингибитор циклической фосфодиастеразы. Соединение **8** может проявлять активность как регулятор кальция, соединение **9** – для лечения нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний.

Заключение. Таким образом, нами были изучены реакции «модельного» тирана с производными имидазола и пиразола. Определены их физико-химические свойства и спектральные характеристики, а также спрогнозирована биологическая активность в интернет-версии программы PASS.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

1. Mashkovskij M. D. Лекарственные средства. 16-е изд. Москва: ООО «Издательство Новая волна», 2019. С. 1216
2. Способ получения 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло-[2,3-f]ксантина / Ф. А. Халиуллин, Е. К. Алехин, И. Л. Красилова [и др.]. Пат. № 2161160 Рос. Федерация. № 99106256/04 . Заявл. 01.04.1999. Опубл. 27.12.2000.
3. Синтез и перспективы практического использования продуктов взаимодействия азотсодержащих гетероциклов с тиранами / Ф. А. Халиуллин, Е. Э. Клен, Ю. В. Шабалина [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2012. N 2. С. 350-356.
4. Khaliullin F. A., Klen E. E. 8-halo-1,3-dimethyl-7-(thiiran-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones, model thiiranes for investigating reactions with nucleophiles // Russian Journal of Organic Chemistry. 2009. Vol. 45. P. 1697–1699. DOI: 10.1134/S1070428009110207
5. Khaliullin F. A., Klen E. E., Makarova N. Yu. Pestrikova A. G. Reactions of 3,5-bibromo-1-(thiiran-2-ylmethyl)-1,2,4-triazole with NH-azoles // Russian Journal of Organic Chemistry. 2014. Vol. 50. P. 271–274. DOI: 10.1134/S1070428014020213

SUMMARY

REACTION OF THE «MODEL» THIIRANE WITH IMIDAZOLE AND PYRAZOLE DERIVATIVES

Akimova E.S., 5th year student, **Panfilova O.A.**, 4th year student, **Germanova U.V.**, 4th year student

Supervisors: **Sharipov I.M.**, Ph.D., associate professor, **Klen E.E.**, D.Sc., professor

Bashkir State Medical University

450008, Ufa, Lenin str. 3, Russian Federation

E-mail: elizaveta_a@mail.ru

6,8-Dimethyl-2-(2,4,5-tribromoimidazol-1-yl)methyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-f]xanthine, 2-(5-bromoimidazol-1-yl)methyl-6,8-dimethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-f]xanthine, 6,8-dimethyl-2-(3,4,5-tribromopyrazol-1-yl)methyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-f]xanthine, 2-(4-bromopyrazol-1-yl)methyl-6,8-dimethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-f]xanthine in the reactions of 8-bromo-1,3-dimethyl-7-(thiiran-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione («model» thiirane) with 2,4,5-tribromoimidazole, 3,4,5-tribromopyrazole, 4-bromopyrazole and 5-bromoimidazole were obtained. The physicochemical characteristics of the compounds and the prediction of their biological activity were determined.

Keywords: *xanthine, thiirane, imidazole, pyrazole, prediction of biological activity.*

REFERENCES

1. Mashkovskij M. D. Lekarstvennye sredstva. 16-e izd. Moscow: ООО «Izdatel'stvo Novaja volna», 2019. P. 1216. (In Russ)
2. Method of preparing 6,8-dimethyl-2-piepidino methyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-f]xanthine / F. A. Khaliullin, E. K. Alekhin, I. L. Krasilova [et al.] Patent № 2161160 C2 Russian Federation, Int. Cl. C07D 513/14, A61K 31/519, A61P 1/16. № 99106256/04 . Application 01.04.1999. Date of publication: 27.12.2000 (In Russ)
3. Sintez i perspektivy prakticheskogo ispol'zovanija produktov vzaimodejstvija azotsoderzhashhjih geterociklov s tiiranami / F. A. Haliullin, E. Je. Klen, Ju. V. Shabalina [et al.] // Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2012. N 2. P. 350-356. (In Russ)
4. Khaliullin F. A., Klen E. E. 8-halo-1,3-dimethyl-7-(thiiran-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones, model thiiranes for investigating reactions with nucleophiles // Russian Journal of Organic Chemistry. 2009. Vol. 45. P. 1697–1699. DOI: 10.1134/S1070428009110207
5. Khaliullin F. A., Klen E. E., Makarova N. Yu. Pestrikova A.G. Reactions of 3,5-bibromo-1-(thiiran-2-ylmethyl)-1,2,4-triazole with NH-azoles // Russian Journal of Organic Chemistry. 2014. Vol. 50. P. 271–274. DOI: 10.1134/S1070428014020213

УДК 54:547.8

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-(6-МЕТИЛ-4-ОКСО-4Н-ХРОМЕН--3-ИЛ)АКРИЛОНИТРИЛА С ГИДРАЗИДАМИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Анисимов С.О., студ. 4 курса бакалавриата, Пыша Ю.В., маг. 1 года обучения, Кустин Р.П., асп. 3 года обучения

Руководитель: Чернов Н.М., канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: sergej.anisimov@spcru.ru

В ходе проведенных исследований разработана методика взаимодействия хромонодержавшего акрилонитрила с гидразидами карбоновых кислот, определен синтетический диапазон реакции. В процессе работы синтезированы соответствующие производные [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

Ключевые слова: ANRORC, хромон, винилхромон, рециклизация, триазоло[1,5-а]пиридин.

Производные хромонов являются соединениями, привлекающими интерес химиков-синтетиков по всему миру. Многочисленные исследования отмечают высокую биологическую активность природных, а также синтетических соединений, содержащих хромоновый фрагмент [1]. Широко известна их антиастматическая, противораковая, антиоксидантная, антимикробная, холинэстеразная и другие виды активностей. Таким образом, данный класс соединений может рассматриваться с точки зрения разработки новых лекарственных средств.

Кроме того, множество работ посвящено изучению синтетической активности функционализированных хромонов, свидетельствуя о том, что их производные могут быть превращены в разнообразные гетероциклические структуры [2, 3]. Следовательно, производные хромонов привлекают интерес как универсальные строительные блоки в органическом синтезе [4], и разработка стратегий соответствующих химических превращений является актуальной задачей.

Особую роль в этом смысле играют электронодефицитные 3-винилхромоны, как реагенты, имеющие несколько электрофильных центров, а также доступные в получении. Широкое разнообразие подобных субстратов, а также варьирование условий синтеза и нуклеофильных агентов позволяют получать различные продукты рециклизации хромонового ядра [5, 6], в том числе труднодоступные классическими методами.

Реакции хромонов с такими нуклеофилами как ацилгидразины ранее не были описаны в литературе. В связи с этим цель данной работы – изучить взаимодействие 3-(6-метил-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)акрилонитрила **1** с гидразидами карбоновых кислот **2a-x**.

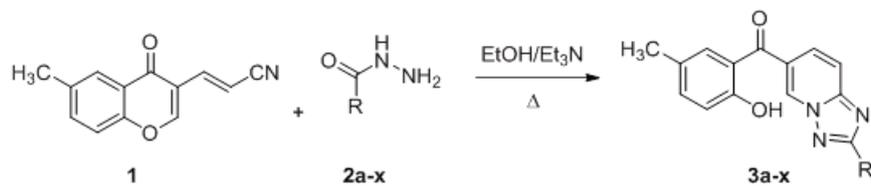


Рисунок 1. Взаимодействие 3-винилхромона **1** с гидразидами **2a-x**

Для проведения реакции нитрил **1** кипятили с соответствующим гидразидом **2a-x** (1.2 экв.) в этаноле в присутствии основания – триэтиламина (1.2 экв.). Для получения бис-производных **3v-x** в реакцию вводили 0.52 экв. необходимого дигидазида **2v-x** (рис. 2). Конец синтеза контролировали по ТСХ (элюент: гексан/ацетон=10/1 или гексан/ДХМ=2/1) на пластинках Silufol-UV-254, детектирование в И УФ-свете. Конечные продукты выделяли после кристаллизации из реакционной массы, а в случае **3j,k** – упаривали реакционную смесь и твердый остаток кристаллизовали из диэтилового эфира. Строение полученных соединений доказано с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C .

Таблица – Выходы полученных [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинов **3a-u**

Соединение	R	T, ч	Выход, %
3a	Ph	1,5	67
3b	4-MePh	1,5	68
3c	2-MePh	1,5	27
3d	3-MePh	1	63
3e	4-MeOPh	1,5	51
3f	3,4-diMeOPh	0,5	67
3g	2,4-diClPh	1	47
3h	4-ClPh	1	82
3i	3-ClPh	1	76

Соединение	R	T, ч	Выход, %
3j	2-ClPh	1	11
3k	2-Ph	1	28
3l	4-NO ₂ Ph	1,5	71
3m	3-NO ₂ Ph	1,5	77
3n	4-NH ₂ Ph	1	–
3o	фуран-2-ил	1	49
3p	пиридин-4-ил	1	77
3q	Me	1	55
3r	t-Bu	1,5	42
3s	адамантил	2	73
3t	4-MeOPh-CH ₂ -CH ₂ -	1	74
3u	C ₅ H ₁₁	1,5	49

Зависимость времени реакции от структуры используемого гидразида не была обнаружена в ходе эксперимента. В то же время для продуктов, содержащих алифатический радикал, а также симметричных бис-производных отмечена тенденция к уменьшению выходов.

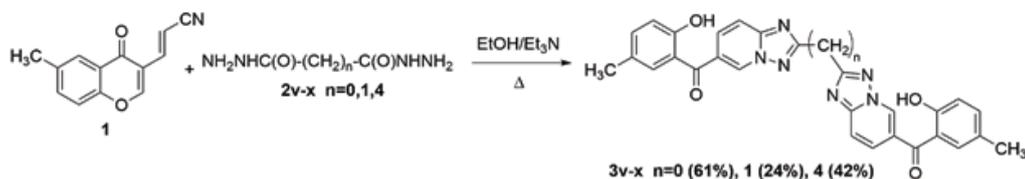


Рисунок 2. Взаимодействие 3-винилхромона 1 с бисгидразидами 2v-x

Необходимо отметить, что в спектре ЯМР ¹H продукта реакции с 4-аминобензгидразидом наблюдались отличия от спектральных данных, полученных для других соединений в серии. В частности, в спектре присутствует дополнительный сигнал (уш. синглет, 8.80 м.д., 1H). На основании анализа химизма реакции, а также полученных спектральных данных, можно предположить, что полученный продукт представляет собой 1-бензоиламинопиридон 3n (рис. 2):

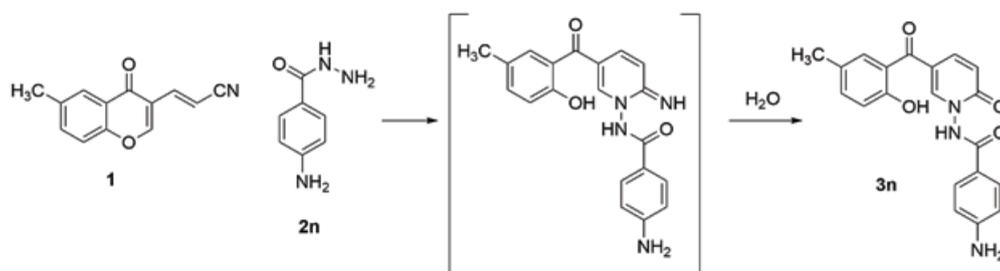


Рисунок 3. Взаимодействие 3-винилхромона 1 с 4-аминобензгидразидом (2n)

Таким образом, в результате данного исследования разработана простая и воспроизводимая методика взаимодействия 3-(6-метил-4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилонитрила с гидразидами карбоновых кислот, получена серия соответствующих (2-гидрокси-5-метилфенил)([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанонов. Показано, что разработанный синтез применим для широкого круга функционализированных субстратов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00 Химия

31.21.27 Гетероциклические соединения

ЛИТЕРАТУРА

1. Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review / R. S. Keri [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. 2014. Vol. 78. P. 340–374. DOI: 10.1111/cbdd.13951
2. Advances in Chromone-Based Reactants in the Ring Opening and Skeletal Reconstruction Reaction: Access to Skeletally Diverse Salicyloylbenzene /Heterocycle Derivatives / D.-G. Guo [et al.] // Organic and Biomolecular Chemistry. 2022. Vol. 20(23). P. 4681–4698. DOI: 10.1039/d2ob00478j
3. Synthesis and Reactivity of Electron-Deficient 3-Vinylchromones / V. Y. Sosnovskikh // SynOpen. 2021. Vol. 5(3). P. 255–277. DOI: 10.1055/a-1589-9556

4. Natural and Synthetic Chromenes, Fused Chromenes, and Versatility of Dihydrobenzo[h]chromenes in Organic Synthesis / R. Pratap, V. J. Ram // Chemical Reviews. 2014. Vol. 114(20). P. 10476–10526. DOI: 10.1002/chin.201503281
5. A Flexible synthetic approach to fluorescent chromeno[4,3-b]pyridines and pyrano[3,2-c]chromenes from electron-deficient 3-vinylchromones / N. M. Chernov [et al.] // ChemPlusChem. 2021. Vol. 86. P. 1256-1266. DOI: 10.1002/cplu.202100296
6. Convenient Synthesis of Fluorescent Chromeno[4,3-d]pyrimidines from Electron-Deficient 3-Vinylchromones / N. M. Chernov [et al.] // Synthesis. 2020. Vol. 52. P. 40-50. DOI: 10.1055/s-0039-1690723

SUMMARY

**REACTIONS OF 3-(6-METHYL-4-OXO-4H-CHROMEN-3-YL)ACRYLONITRILE
WITH CARBOXYLIC ACIDS HYDRAZIDES**

Anisimov S.O., 4th year student, **Pyra Y.V.**, 1st year master student, **Kustin R.P.**, 3rd year PhD student

Academic adviser: **Chernov N.M.**, Ph.D., senior researcher

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: sergej.anisimov@spcpcu.ru

In this research a procedure for the interaction of chromone-containing acrylonitrile with carboxylic acids hydrazides has been developed and the scope of the reaction has been determined. During this work corresponding [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine derivatives were synthesized.

Keywords: ANRORC, chromone, vinylchromone, recyclization, triazolo[1,5-a]pyridine.

REFERENCES

1. Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review / R. S. Keri [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. 2014. Vol. 78. P. 340–374. DOI: 10.1111/cbdd.13951
2. Advances in Chromone-Based Reactants in the Ring Opening and Skeletal Reconstruction Reaction: Access to Skeletally Diverse Salicyloylbenzene /Heterocycle Derivatives / D.-G. Guo [et al.] // Organic and Biomolecular Chemistry. 2022. Vol. 20(23). P. 4681–4698. DOI: 10.1039/d2ob00478j
3. Synthesis and Reactivity of Electron-Deficient 3-Vinylchromones / V. Y. Sosnovskikh // SynOpen. 2021. Vol. 5(3). P. 255–277. DOI: 10.1055/a-1589-9556
4. Natural and Synthetic Chromenes, Fused Chromenes, and Versatility of Dihydrobenzo[h]chromenes in Organic Synthesis / R. Pratap, V. J. Ram // Chemical Reviews. 2014. Vol. 114(20). P. 10476–10526. DOI: 10.1002/chin.201503281
5. A Flexible synthetic approach to fluorescent chromeno[4,3-b]pyridines and pyrano[3,2-c]chromenes from electron-deficient 3-vinylchromones / N. M. Chernov [et al.] // ChemPlusChem. 2021. Vol. 86. P. 1256-1266. DOI: 10.1002/cplu.202100296
6. Convenient Synthesis of Fluorescent Chromeno[4,3-d]pyrimidines from Electron-Deficient 3-Vinylchromones / N. M. Chernov [et al.] // Synthesis. 2020. Vol. 52. P. 40-50. DOI: 10.1055/s-0039-1690723

УДК 547.794.3

**ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2,4-ТИАДИАЗОЛА:
СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ**

Дахно П.Г., маг. 1 года обучения (ORCID: 0000-0002-5581-0241),

Левченко А.Г., маг. 1 года обучения (ORCID: 0000-0003-4787-7072)

Руководитель: **Доценко В.В.**, д-р хим. наук, доцент (ORCID: 0000-0001-7163-0497)

Кубанский государственный университет

350040, Краснодар, ул. Ставропольская д.149, Российская Федерация

E-mail: p.dahno@yandex.ru

Изучена реакция окисления 2-цианотиоакриламидов системой ДМСО–HCl и Et₂SO–HCl. Изучена реакция окислительной димеризации под действием нитрита натрия в кислой среде. Получены функционально замещенные производные 3,5-ди(α-цианостирил)-1,2,4-тиадиазола. Соединения охарактеризованы спектрально (ИК, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C). Проведен предикторный анализ биологической активности некоторых синтезированных соединений.

Ключевые слова: цианотиоацетамид, тиоамиды, 2-цианотиоакриламиды, окислительная димеризация, 1,2,4-тиадиазолы, молекулярный докинг.

Производные 1,2,4-тиадиазола представляют собой класс гетероциклических соединений, обладающих различной биологической активностью. Будучи менее изученными, чем изомерные производные 1,3,4- или 1,2,3-тиадиазола, 1,2,4-тиадиазолы тем не менее представляют практический интерес, в первую очередь для фармации и агрохимии [1]. Молекулярные гибриды такрина и 1,2,4-тиадиазола **1** перспективны как новые средства для терапии болезни Альцгейме-

ра [2]. Соединения с общей формулой **2** обладают нейропротекторной, антихолинэстеразной и антиоксидантной активностью [3]. Гибридные производные 1,2,4-тиадиазола, связанные с фрагментами 1,2,4-триазола обнаруживают противоопухолевое действие [4] (рис. 1). С этой точки зрения 3,5-(α -цианотирила)-1,2,4-тиадиазолы являются интересными и перспективными соединениями для исследования биологической активности.

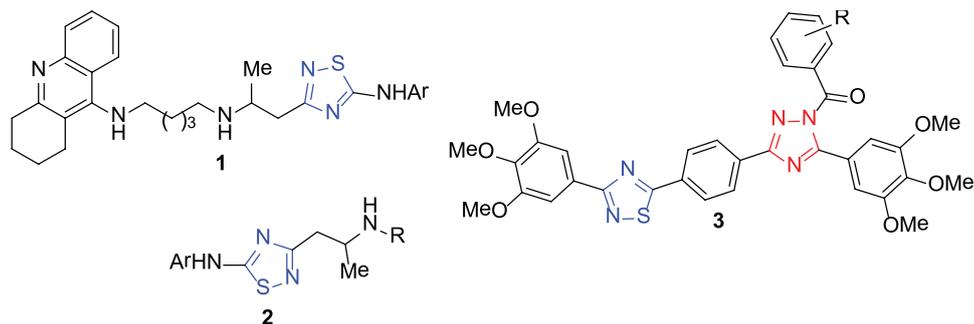


Рисунок 1. Структурные формулы соединений 1–3

Цель работы – исследовать реакции окисления 2-цианотиоакриламидов и оценить биологическую активность полученных соединений.

Задачи:

1. Провести реакции окисления 2-цианотиоакриламидов под действием диметилсульфоксида и диэтилсульфоксида.
2. Провести реакцию окисления 2-цианотиоакриламидов под действием нитрита натрия в кислой среде.
3. Подтвердить строение полученных функционально замещенных производных 1,2,4-тиадиазола спектрально.
4. Провести предикторный анализ биологической активности функционально замещенных производных 1,2,4-тиадиазола **6** расчетными методами с использованием программных пакетов Pass Online и Galaxy Web Sagittarius.

Материалы и методы. Производные 1,2,4-тиадиазола могут быть получены из первичных тиоамидов путем их окислительной димеризации под действием различных окислителей. Одним из наиболее удобных окислительных реагентов, вызывающих окислительную димеризацию тиоамидов является ДМСО, активированный электрофильными реагентами. В качестве исходных реагентов для проведения реакций окисления были выбраны 2-цианотиоакриламиды **5**, которые были получены конденсацией по Кнёвенагелю ароматических альдегидов и цианотиоацетамида в водно-спиртовой среде в присутствии каталитических количеств основания (рис. 2).

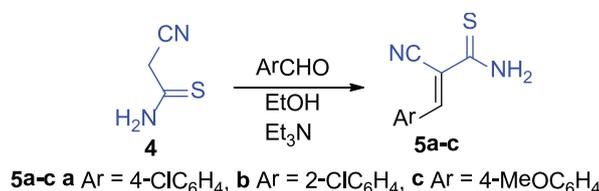


Рисунок 2. Схема получения 2-цианотиоакриламидов

Реакция 2-цианотиоакриламидов **5a-c** с системой ДМСО–HCl (метод 1) приводит к образованию продуктов окислительной димеризации – (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис(3-арилакрилонитрилов) **6a-c**, строение которых подтверждено встречным синтезом – окислением 2-цианотиоакриламидов в системе Et₂SO–HCl (метод 2) (рис. 3).

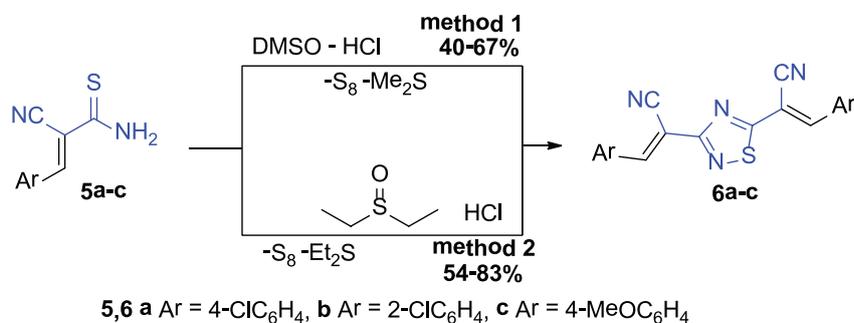


Рисунок 3. Схема метода 1 и 2

Установлено, что при обработке тиоакриламидов **5a,b** водным раствором NaNO₂ в горячей уксусной кислоте образуются (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис[3-арилакрилонитрилы] **6a,b** с колеблющимися выходами (62-87%) (метод 3) (рис. 4).

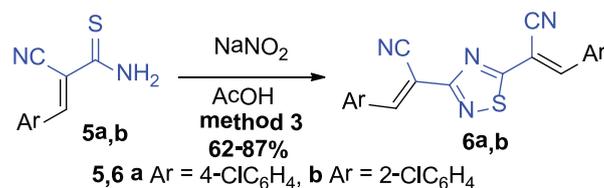


Рисунок 4. Схема метода 3

Принимая во внимание фармакологическую активность многих производных 1,2,4-тиадиазола, представлялось целесообразным исследовать **профиль возможного биологического действия** для наиболее растворимых и поэтому наиболее биодоступных соединений **6a-c** средствами молекулярного докинга. Для прогнозирования возможной биологической активности полученного соединения **6a** был использован сервис Pass Online.

Возможные протеиновые мишени для соединения **6a** были спрогнозированы с использованием нового протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius на базе веб-сервера GalaxyWeb. 3D-структуры соединений были предварительно оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatibility prediction и Re-ranking using docking. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью ID-идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt.

Результаты и обсуждение. Для подтверждения строения полученных соединений были использованы методы ИК- и ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H и ^{13}C . В ИК-спектрах 2-цианотиоакриламидов **5a-c** наблюдаются характерные полосы поглощения в области $3390\text{--}3300\text{ см}^{-1}$ аминогруппы и в области 2200 см^{-1} сопряжённой нитрильной группы. В спектрах ЯМР ^1H характерный пик, относящийся к аминогруппе, находятся в области $9,90\text{--}10,90$ м.д.

Реакции (метод 1 и 2) толерантны к субстратам как с донорными, так и с акцепторными заместителями в ароматическом кольце. В целом, выходы 1,2,4-тиадиазолов **6** по методу 2 сопоставимы с таковыми при использовании ДМСО–HCl.

К преимуществам использования DESO следует отнести тот факт, что побочно образующийся диэтилсульфид существенно менее летуч, чем Me_2S (температуры кипения $37\text{ }^\circ\text{C}$ и $92\text{ }^\circ\text{C}$ соответственно), поэтому DESO предпочтителен вследствие менее интенсивного запаха.

В реакцию по методу 3 не удалось ввести тиоакриламиды, содержащие ароматический заместитель с сильными донорными заместителями ($\text{Ar} = 4\text{-HO-C}_6\text{H}_4$, $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $4\text{-HO-3-MeOC}_6\text{H}_3$). В этом случае наблюдается осмоление реакционной смеси, вероятно, из-за протекания побочных реакций окисления и нитрозирования в кольцо. Попытка проведения синтеза в **однореакторном (one-pot) варианте** – через взаимодействие цианотиоацетамида **4** с альдегидами в EtOH в присутствии Et_3N с последующей обработкой $\text{NaNO}_2\text{-HCl}$ без выделения полученного тиоакриламида **5** – также приводит к осмолению реакционной массы.

Соединения **6a-c** представляют собой мелкокристаллические порошки, окрашенные в цвета от бледно-желтого до желто-оранжевого, практически нерастворимы в EtOH, умеренно растворимы при нагревании в EtOAc, ДМФА, Me_2CO , HCOOH, AcOH, ДМСО. Строение продуктов подтверждается спектральными данными.

В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений **6a-c** обнаруживается набор сигналов ароматического заместителя, удвоенных по интегральной интенсивности, и два сигнала протонов СН акрилонитрильного фрагмента в интервале $8,36\text{--}8,83$ м.д. Характерными «реперными» сигналами в ^{13}C ЯМР спектрах соединений **3** являются сигналы атомов углерода 1,2,4-тиадиазольного цикла: C^3 при $\delta \sim 168.0\text{--}169.0$ м.д. и C^5 при $\delta \sim 184.0\text{--}185.0$ м.д., что хорошо коррелирует с литературными данными. В ИК-спектрах присутствуют интенсивные полосы поглощения при $2208\text{--}2221\text{ см}^{-1}$, соответствующих валентным колебаниям сопряженных групп $\text{C}\equiv\text{N}$. Соединение **6a** ожидаемо обнаруживает противоопухолевые свойства (92%). К благоприятным свойствам данного соединения с большой вероятностью относят лечение фобических расстройств (60,9%).

Однако, дополнительно возникают риски гипоплазии коры надпочечников (78,9%) и развития нейтрофильного дерматоза – синдрома Свита (70,9%), а также полиорганной недостаточности (66,1%).

По результатам докинга, минимальное значение скоринговой функции (-25.724 ккал/моль) для соединения **6a** найдено для танкиразы (PDB ID 4u1b). Таким образом, соединение **6a** и его аналоги могут служить молекулярными зондами для изучения пролиферативной передачи сигналов и для разработки ингибиторов TNKS в качестве лекарств.

Мишенями для соединения **6a** являются также регуляторы пролиферации клеток – рибосомальная протеинкиназа S6 альфа-3 (RPS6KA3, PDB ID 4jg7_A, UniProt ID P51812), $\Delta G_{\text{bind}} = -22.1\text{...}-22.3$ ккал/моль, рецептор тромбоцитарного фактора роста A (PDGFR α , PDB ID 5grn_A, UniProt ID P16234), $\Delta G_{\text{bind}} = -23.6\text{...}-24.3$ ккал/моль, и митоген-активируемая белковая киназа 9 (MAPK9, PDB ID 3nrc_A, UniProt ID P45984) $\Delta G_{\text{bind}} = -23.5\text{...}-25.3$ ккал/моль.

В целом, для данных соединений перспективным является скрининг в направлении поиска противоопухолевых препаратов, а также противовоспалительных агентов и регуляторов антивирусного иммунитета.

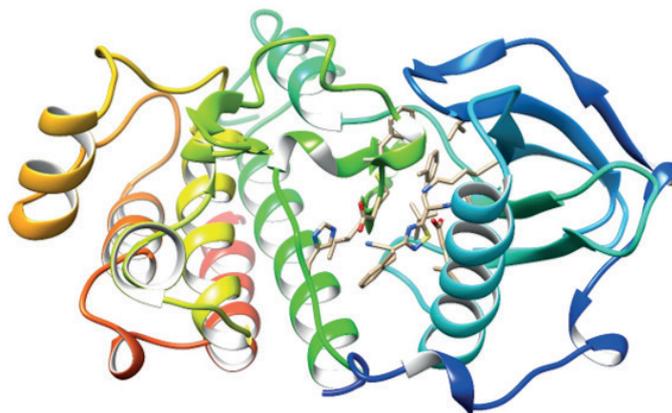


Рисунок 5. Прогнозируемая структура протенин-лигандного комплекса для 1,2,4-тиадиазола **6a** и танкиразы (PDB ID 4ui6)

Заключение. В результате проделанной работы была изучена реакция окисления 2-цианотиоакриламидов системой ДМСО–HCl и Et₂SO–HCl. Исследована реакция окисления тиоамидов под действием нитрита натрия в кислой среде.

Исследована биологическая активность синтезированного соединения **6a**. Полученные данные позволяют оценить синтезированные вещества как перспективные кандидаты для дальнейшего биоскрининга.

Выводы:

1. Получены функционально замещенные производные 3,5-ди(α-цианостирил)-1,2,4-тиадиазола.
2. Соединения охарактеризованы спектрально (ИК, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C).
3. Проведен предикторный анализ биологической активности соединения **6a**.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.21.00 Органическая химия

31.21.27 Гетероциклические соединения

ЛИТЕРАТУРА

1. Medicinal Chemistry and Properties of 1,2,4-Thiadiazoles / T. F. Tam [et al.] // Mini Rev. Med. Chem. 2005. Vol. 5(4). P. 367. doi: 10.2174/1389557053544056.
2. Conjugates of tacrine and 1,2,4-thiadiazole derivatives as new potential multifunctional agents for Alzheimer's disease treatment: Synthesis, quantum chemical characterization, molecular docking and biological evaluation / G. F. Makhaeva [et al.] // Bioorg. Chem. 2020. Vol. 94. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103387.
3. 5-Amino-3-(2-aminopropyl)-1,2,4-thiadiazoles as the basis of hybrid multifunctional compounds / A. N. Proshin [et al.] // Izv. AN. Ser. chem. 2014. Vol. 5. C. 1148 doi: 10.1007/s11172-014-0563-1.
4. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 1,2,4-Thiadiazole-1,2,4-Triazole Derivatives Bearing Amide Functionality as Anticancer Agents / Y. J. Pragathi [et al.] // Arab. J. Sci. Eng. 2021. Vol. 46(1). P. 225. doi: 10.1007/s13369-020-04626-z.

SUMMARY

FUNCTIONALLY SUBSTITUTED DERIVATIVES 1,2,4-THIADIAZOLE: SYNTHESIS AND MOLECULAR DOCKING

Dakhno P. G., mag. 1 year of study (ORCID: 0000-0002-5581-0241),

Levchenko A. G., mag. 1 year of study (ORCID: 0000-0003-4787-7072)

Scientific supervisor: **Dotsenko V. V.**, Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0001-7163-0497)

Kuban State University

149 Stavropol str., Krasnodar, 350040, Russian Federation

E-mail: p.dahno@yandex.ru

The oxidation reaction of 2-cyanothioacrylamides by the DMSO–HCl and Et₂SO–HCl systems has been studied. The reaction of oxidative dimerization under the action of sodium nitrite in an acidic medium has been studied. Functionally substituted derivatives of 3,5-di(α-cyanostyryl)-1,2,4-thiadiazole were obtained. The compounds are characterized spectrally (IR, ¹H NMR, ¹³C NMR). A predictor analysis of the biological activity of some synthesized compounds was carried out.

Keywords: *cyanothioacetamide, thioamides, 2-cyanothioacrylamides, oxidative dimerization, 1,2,4-thiadiazoles, molecular docking*

REFERENCES

1. Medicinal Chemistry and Properties of 1,2,4-Thiadiazoles / T. F. Tam [et al.] // Mini Rev. Med. Chem. 2005. Vol. 5(4). P. 367. doi: 10.2174/1389557053544056.

2. Conjugates of tacrine and 1,2,4-thiadiazole derivatives as new potential multifunctional agents for Alzheimer's disease treatment: Synthesis, quantum chemical characterization, molecular docking and biological evaluation / G. F. Makhaeva [et al.] // Bioorg. Chem. 2020. Vol. 94. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103387.

3. 5-Amino-3-(2-aminopropyl)-1,2,4-thiadiazoles as the basis of hybrid multifunctional compounds / A. N. Proshin [et al.] // Izv. AN. Ser. chem. 2014. Vol. 5. С. 1148 doi: 10.1007/s11172-014-0563-1.

4. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 1,2,4-Thiadiazole-1,2,4-Triazole Derivatives Bearing Amide Functionality as Anticancer Agents / Y. J. Pragathi [et al.] // Arab. J. Sci. Eng. 2021. Vol. 46(1). P. 225. doi: 10.1007/s13369-020-04626-z.

УДК 577.151.4

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ БИС(ПИРРОЛИДИН-2,5-ДИОНОВ)

Дубовицкая О.В., студ. 4 курса, Труханова Ю.А., асп. 1 г.о.

Руководитель: Куваева Е.В., канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: olga.dubovickaya@spcru.ru

Описан химический синтез новых *N*-замещенных производных сукцинимиды – 1,1'-(1,4-фениленбис((арилимино)метиле))бис(пирролидин-2,5-диона). Методом ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C доказано их строение. Приведена характеристика ЯМР-спектров полученных соединений. Проведен скрининг биологической активности методом *in silico*.

Ключевые слова: пирролидин-2,5-дион, бис(диариламидины), анальгезирующая активность.

Известно множество соединений, обладающих анальгезирующей активностью, однако, поиск более эффективных и менее токсичных веществ является актуальным. В литературе можно найти большое количество публикаций, посвященных как самому пирролидин-2,5-диону, так и его производным, что связано с их широким спектром биологической активности, особенно в качестве противосудорожных, антибактериальных, антиоксидантных, антимиокардиальных препаратов [1-3]. Помимо прочего, они не вызывают серьезных побочных эффектов, которые ограничивают применение триметина и других оксазолдиндионов [4].

Ранее на кафедре органической химии СПбФУ проводились исследования возможности синтеза *N*-замещенных производных пирролидин-2,5-диона. Было найдено, что данные производные с достаточной легкостью можно получить по реакции ангидрида янтарной кислоты с *N*-арилбензаминами [5].

Цель работы – разработка способа синтеза новых *N*-замещенных производных пирролидин-2,5-диона путем взаимодействия ангидрида янтарной кислоты с бис(диариламидами), изучение их строения и скрининг биологической активности методом *in silico*.

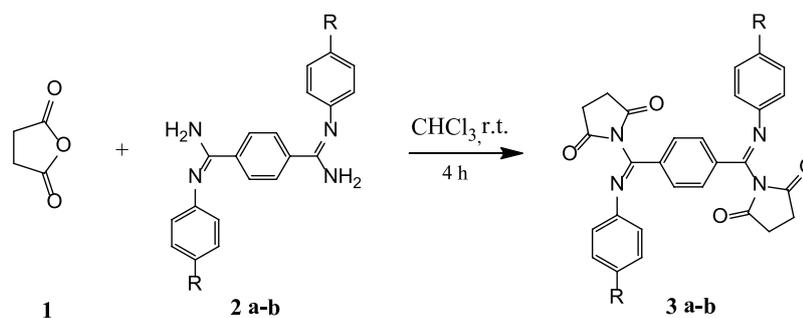
Материалы и методы. Синтез целевых продуктов осуществлен в лабораторных условиях на товарном сырье квалификации «х.ч.» Бис(диариламины) синтезированы на кафедре органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета [6].

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов соединений в ДМСО- d_6 снимали на спектрометре Bruker Avance III (400.13 МГц для ^1H и 100.62 МГц для ^{13}C) относительно остаточного сигнала дейтерированного растворителя.

Тонкослойную хроматографию для доказательства индивидуальности соединения и полноты прохождения реакции выполняли на пластинках Silicagel 60 F254 (Merck), элюент – этилацетат, проявление в УФ свете.

Прогнозирование биологической активности *in silico* синтезированных соединений осуществляли с помощью компьютерного скрининга в программе PASS-online.

Результаты и обсуждения. Синтез 1,1'-(1,4-фениленбис((арилимино)метиле))бис(пирролидин-2,5-дионов) **3 a-b** осуществляли путем взаимодействия янтарного ангидрида **1** с бис(арилбензаминами) **2 a-b** (2:1) при температуре окружающей среды в среде хлороформа (схема 1).



R: H, CH_3

Схема 1. Получение 1,1'-(1,4-фениленбис((ариламино)метиле))бис(пирролидин-2,5-дионов)

Ход реакции контролировали методом ТСХ в течение 4 часов. Выходы целевых продуктов составили 63-67%.

Стоит отметить, что несмотря на усложнение исходного субстрата в сравнении с ранее исследуемой реакцией [5], образование бис(пирролидин-2,5-дионов) также успешно протекало при температуре окружающей среды.

Строение соединений было доказано методом спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C . Характеристика и спектральные данные соединений **3 a-b**:

1,1'-(1,4-фениленбис((фенилимино)метилден))бис(пирролидин-2,5-дион) **3a** $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$; Порошок бежевого цвета; Выход 63%. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц) δ , м.д.: 2,55 (AA, J = 4.77, 18.20 Гц, 4H) 2,90 (AA, J = 4.77, 18.20 Гц, 4H), 6,83 (A, J = 7.91 Гц, 4H) 7,20 (T, J = 7.40 Гц, 2H), 7,40 (T, J = 7.78 Гц, 4H), 8,12 (с, 4H). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$, 100МГц) δ , м.д.: 29.24, 119.32, 125.15, 129.54, 136.47, 146.97, 147.57, 176.19.

1,1'-(1,4-фениленбис((п-толилимино)метилден))бис(пирролидин-2,5-дион) **3b** $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$; Порошок бежевого цвета; Выход 67% Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц) δ , м.д.: 2.30 (с, 6H) 2.57 (AA, J = 4.27, 17.82 Гц, 4H) 2,90 (AA, J = 4.89, 18.32 Гц, 4H), 6, 73 (A, J = 8.16 Гц, 4H), 7,20 (A, J = 18.16 Гц, 4H), 8,07 (с, 4H). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$, 100МГц) δ , м.д.: 21.02, 29.23, 119.48, 128.15, 130.05, 135.08, 136.50, 144.97, 146.36, 176.26.

На рисунке 1 в качестве примера представлен ЯМР-спектр соединения **3b**.

Согласно скринингу биологической активности было выявлено, что полученные 1,1'-(1,4-фениленбис((арилимино)метилден))бис(пирролидин-2,5-дионы) с наибольшей долей вероятности будут обладать анальгезирующей активностью.

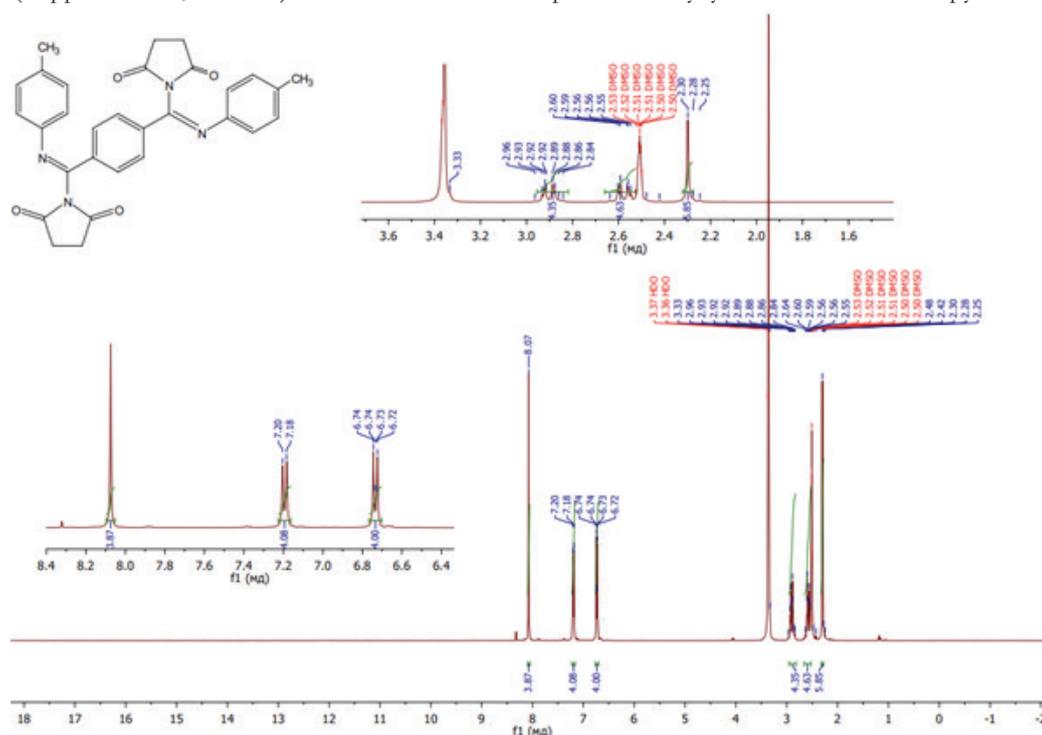


Рисунок 1. ЯМР-спектр ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц) для соединения **3b**

Заключение.

1. Синтезированы новые *N*-замещенные производные пирролидин-2,5-диона.
2. Доказана структура полученных соединений с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C .
3. Для полученных соединений методом *in silico* спрогнозирована биологическая активность. Выявлено, что синтезированные вещества имеют высокий потенциал проявления анальгезирующей активности.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00 Химия
31.21.00 Органическая химия

ЛИТЕРАТУРА

1. Synthesis and central nervous system depressant activity of some bicyclic amides / P. Aeberli, J. H. Gogerty, W. J. Houlihan, L. C. Iorio // Journal of Medicinal Chemistry. 1976. Vol. 19(3). P. 436–438. DOI: 10.1021/jm00225a023
2. Synthesis and anticonvulsant activity of new N-Mannich bases derived from 3-(2-fluorophenyl)- and 3-(2-bromophenyl)-pyrrolidine-2,5-diones. Part II / J. Obniska, S. Rzepka, K. Kaminski // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2012. Vol. 20. P. 4872-4880. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.05.032
3. The Current Status of Heterocyclic Combinatorial Libraries / A. Nefzi, J. M. Ostresh, R. A. Houghten // Chemical Reviews. 1997. Vol. 97. P. 449-472. DOI: 10.1021/cr960010b
4. Pufemid, a new home-produced antiepileptic drug / O. L. Mndzhoyan, S. A. Avetisyan, N. E. Akopyan, D. A. Gerasimyan, I. A. Dzhagatspanyan, S. A. Pashinyan // Pharmaceutical Chemistry Journal. 1983. Vol. 17(6). P. 452–455. DOI: 10.1007/bf01150732

5. An efficient synthesis and characterization of novel (Z)-1-phenyl(arylamino)methylpyrrolidine-2,5-dione derivatives as potential analgesic agents / Y. A. Trukhanova, D. A. Kolesnik, I. P. Yakovlev, D. V. Spiridonova, V. N. Yuskovets, E. V. Kuvaeva, G. V. Ksenofontova, T. L. Semakova // Chemical Data Collections. 2021. Vol. 35. DOI: 10.1016/j.cdc.2021.100770
6. Synthesis and structure of aroylamidines and N-arylbenzamidines hydrochlorides / E. V. Kuvaeva, E. V. Fedorova, V. V. Zaitsev, I. P. Yakovlev, V. I. Zakharov, T. L. Semakova // Russian Journal of Organic Chemistry. 2012. Vol. 48(2). P. 209–213.

SUMMARY

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW BIS(PYRROLIDINE-2,5-DIONES)

Dubovitskaya O.V., 4th year student, Trukhanova Yu.A., post-graduate student of 1 year of study

Supervisor: Kuvaeva E.V., Ph.D., Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: olga.dubovickaya@spcru.ru

The chemical synthesis of N-substituted derivatives of succinimide – 1,1'-(1,4-phenylenbis((arylamino)methylene))bis(pyrrolidine-2,5-dione). The NMR method on ¹H, ¹³C nuclei proved their structure. The characteristic of the NMR spectra of the obtained compounds is given. Screening of biological activity by the *in silico* method was carried out.

Keywords: *pyrrolidine-2,5-dione, bis(diaryl)amidines, analgesic activity.*

REFERENCES

1. Synthesis and central nervous system depressant activity of some bicyclic amides / P. Aeberli, J. H. Gogerty, W. J. Houlihan, L. C. Iorio // Journal of Medicinal Chemistry. 1976. Vol. 19(3). P. 436–438. DOI: 10.1021/jm00225a023
2. Synthesis and anticonvulsant activity of new N-Mannich bases derived from 3-(2-fluorophenyl)- and 3-(2-bromophenyl)-pyrrolidine-2,5-diones. Part II / J. Obniska, S. Rzepka, K. Kaminski // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2012. Vol. 20. P. 4872–4880. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.05.032
3. The Current Status of Heterocyclic Combinatorial Libraries / A. Nefzi, J. M. Ostresh, R. A. Houghten // Chemical Reviews. 1997. Vol. 97. P. 449–472. DOI: 10.1021/cr960010b
4. Pufemid, a new home-produced antiepileptic drug / O. L. Mndzhoyan, S. A. Avetisyan, N. E. Akopyan, D. A. Gerasimyan, I. A. Dzhagatspanyan, S. A. Pashinyan // Pharmaceutical Chemistry Journal. 1983. Vol. 17(6). P. 452–455. DOI: 10.1007/bf01150732
5. An efficient synthesis and characterization of novel (Z)-1-phenyl(arylamino)methylpyrrolidine-2,5-dione derivatives as potential analgesic agents / Y. A. Trukhanova, D. A. Kolesnik, I. P. Yakovlev, D. V. Spiridonova, V. N. Yuskovets, E. V. Kuvaeva, G. V. Ksenofontova, T. L. Semakova // Chemical Data Collections. 2021. Vol. 35. DOI: 10.1016/j.cdc.2021.100770
6. Synthesis and structure of aroylamidines and N-arylbenzamidines hydrochlorides / E. V. Kuvaeva, E. V. Fedorova, V. V. Zaitsev, I. P. Yakovlev, V. I. Zakharov, T. L. Semakova // Russian Journal of Organic Chemistry. 2012. Vol. 48(2). P. 209–213.

УДК 54:547.8

ОПТИМИЗАЦИЯ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ (ПИРАНО[3,2-с]ХРОМЕН-5-ИЛ)УКСУСНЫХ КИСЛОТ

Ефимов С.В., студ. 4 курса

Научный руководитель: Чернов Н.М., канд. хим. наук, старший научный сотрудник

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

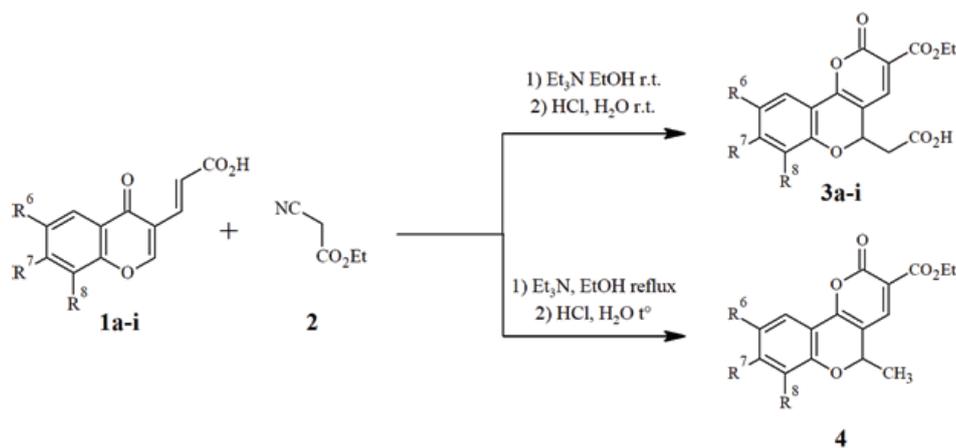
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: sergej.efimov@spcru.ru

Разработан синтез (пирано[3,2-с]хромен-5-ил)уксусных кислот на основе реакции 3-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)акриловых кислот с цианоуксусным эфиром при катализе триэтиламино. Синтез протекает в среде этанола при 20°C с выходами вплоть до 95% и не требует применения сложных катализаторов.

Ключевые слова: *пирано[3,2-с]хромен, 3-винилхромен, ANRORC, цианоуксусный эфир, флуоресценция.*

Ранее на кафедре органической химии был синтезирован ряд флуоресцентных пирано[3,2-с]хроменов, обладающих фрагментом уксусной кислоты в виде эфира [1]. Данный фрагмент достаточно удобно функционализировать, однако такие операции обычно проводят непосредственно с кислотами. Получить соответствующую кислоту из эфира сложно, так как в структуре присутствуют две сложноэфирные группы, и гидролиз не будет проходить с достаточной селективностью. Таким образом, цель работы заключается в разработке метода получения (пирано[3,2-с]хромен-5-ил)уксусных кислот **3a-i** из соответствующих 3-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)акриловых кислот **1a-i** и цианоуксусного эфира **2**.

Рисунок. Взаимодействие 3-винилхромонов **1a-i** с цианоуксусным эфиром (**2**)

В связи с особенностью химических свойств кислот, необходимо оптимизировать процесс. Реакция протекает в условиях основного катализа, и замена эфиров на кислоты приведёт к повышению расхода катализатора из-за его связывания. Поэтому было предложено заменить тетраметилгуанидин (TMG) на более дешёвый и доступный катализатор – триэтиламин (Et_3N). В случае наличия в субстратах (**1a-i**) дополнительных кислотных групп (фенольные гидроксилы в **1e,g,i**) требовался дополнительный эквивалент катализатора. Однако из-за разницы в основности время протекания реакции увеличилось с двух до шести часов. При столь долгом нагревании молекула претерпевает декарбоксилирование с образованием продукта **4**, вследствие чего температура была скорректирована до комнатной, а потому время реакции в конечном варианте синтеза составило сутки.

Таким образом, с учетом введенных изменений реакция протекает в среде этилового спирта с мольным соотношением исходной кислоты и цианоуксусного эфира 1:1.5, при добавлении (2.5 – 4.5 экв.) триэтиламина в зависимости от строения заместителей R^6 - R^8 в субстратах (**1a-i**), при 20°C в течении 24 часов.

Следующим этапом оптимизации является подбор условий гидролиза полупродукта – иминопирона. Так как реакция протекает в спирте, то во избежание побочного процесса этерификации во время гидролиза необходимо минимальное количество кислотного реагента. К реакционной массе добавляется соляная кислота в мольном соотношении 1:4, с последующей выдержкой в течении 1-1,5 часов, до полного выпадения осадка. В результате проделанной работы были получены (пирано[3,2-с]хромен-5-ил)уксусные кислоты с выходами вплоть до 95% (таблица 1).

Строение полученных соединений было доказано методом спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Уместно выделить сигнал протона карбоксильной группы 12.46 м.д. и классическую систему АВХ, состоящую из сигнала протона H-5 (5,78 дд, $J = 5.02, 8.03$ Гц) и мультиплета двух диастереотопных протонов группы CH_2 с химическим сдвигом 2.84 м.д. [2].

Синтезированные (пирано[3,2-с]хромен-5-ил)уксусные кислоты проявляют выраженную способность к флуоресценции в жёлто-зелёном диапазоне, что делает их перспективными в качестве флуоресцентных меток или зондов в молекулярной биологии и биотехнологии.

Таблица 1 – Выход синтезированных (пирано[3,2-с]хромен-5-ил)уксусных кислот **3a-3i**

Соединение	R^6	R^7	R^8	Выход, %
3a	H	H	H	95%
3b	Cl	H	H	42%
3c	MeO	H	H	28%
3d	H	MeO	H	54%
3e	H	OH	H	66%
3f	NO_2	H	H	81%
3g	NO_2	OH	H	76%
3h	H	benzo		60%
3i	Br	OH	Br	64%

Таким образом, нами была проведена оптимизация общего метода синтеза (пирано[3,2-с]хромен-5-ил)уксусных кислот, обладающих выраженной флуоресцентной активностью, с увеличенной способностью к конъюгированию с различными биологическими субстратами и возможностью к дальнейшей модификации структуры.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00 Химия

31.21.27 Гетероциклические соединения

ЛИТЕРАТУРА

1. Домоцкая М. Ю. Синтез и флуоресцентные свойства пирано[3,2-с]хроменов // Сборник материалов конференции «Молодая фармация – потенциал будущего» 14 марта – 22 апреля 2022 года. Санкт-Петербург, 2022. С. 14-15.
2. Flexible Synthetic Approach to Fluorescent Chromeno[4,3-b]pyridines and Pyrano[3,2-c]chromenes from Electron Deficient 3-Vinylchromones / N. M. Chernov [et al.] // ChemPlusChem. 2021. Vol. 86(9). P. 1256-1266.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF SYNTHESIS OF SUBSTITUTED (PYRANO[3,2-c]CHROMEN-5-YL)ACETIC ACIDS

Efimov S.V., 4th year student

Project leader: **Chernov N.M.**, PhD, senior researcher
 St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 197376, St. Petersburg, Prof. Popov St., 14, Russian Federation
E-mail: sergej.efimov@spcpu.ru

Synthesis (pyrano[3,2-c]chromene-5-yl)acetic acids has been developed based on the reaction of 3-(4-oxo-4-H-chromene-3-yl) acrylic acids with cyanoacetic ether during triethylamine catalysis. Synthesis takes place in an ethanol at 20 ° C with yields up to 95% and does not require the use of hard catalysts.

Keywords: *pyrano[3,2-c]chromene, 3-vinylchromone, ANRORC, cyanoacetic ester, fluorescence.*

REFERENCES

1. Domotskaya M. Y. Synthesis and fluorescent properties of pyrano[3,2-c]chromens // Proceedings of the conference «Young pharmacy – the potential of the future» March 14 – April 22, 2022. 2022. P. 14-15. (In Russ)
2. Flexible Synthetic Approach to Fluorescent Chromeno[4,3-b]pyridines and Pyrano[3,2-c]chromenes from Electron Deficient 3-Vinylchromones / N. M. Chernov [et al.] // ChemPlusChem. 2021. Vol. 86(9). P. 1256-1266.

УДК 547.458

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ ДЕКСТРАНА
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОТОЧНОЙ МИКРОРЕАКТОРНОЙ СИСТЕМЫ

Киселёва А.Н., маг. 1 года обучения, Ляхова К.Б., студ.4 курса

Руководители: **Москвин А.В.**, д.х.н., проф.; **Сибикина О.В.**, к.х.н., доц.; **Щенникова О.Б.**, к.х.н., доц.
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация
E-mail: aleksandra.kiseleva@spcpu.ru

В данной работе изучена кинетика периодатного окисления декстрана с использованием микрореактора. Было показано, что окисление декстрана периодатом натрия является реакцией второго порядка. Возможности микрореактора позволяют достичь выхода декстранполнальдегида 88,35%. Разработана спектрофотометрическая методика анализа содержания альдегидных групп в полисахаридах в реакционной массе без выделения продукта.

Ключевые слова: *декстран, периодатное окисление, проточная микрореакторная система, декстранполнальдегид, кинетические параметры, спектрофотометрический метод анализа.*

Полисахариды и их модифицированные производные широко применяются в медицинской и фармацевтической практике. Они способны повышать резистентность организма к некоторым бактериальным и вирусным инфекциям, обладают противовоспалительной активностью. Полисахариды являются практически идеальной полимерной матрицей для создания физиологически активных полимеров. Они, как правило, нетоксичны, не вызывают аллергических реакций, легко выводятся из организма. Химическая фиксация лекарственных субстанций на полисахаридной матрице позволяет конструировать лекарственные вещества с заданным видом активности, регулируемой длительностью действия, распределением в организме, направленным транспортом в орган-мишень, определенным уровнем концентрации биологически активных веществ и рядом других полезных свойств. Почти идеальной полимерной матрицей является декстран. Декстран производится в промышленном масштабе, он доступен. Кроме того, он удобен для химической модификации, разработаны методы химической активации молекулы декстрана, в том числе перевод его в окисленную форму. Одним из перспективных методов и в лабораторных условиях, и в промышленных масштабах является окисление декстрана периодатом натрия [1]. В связи с этим становится актуальным изучение кинетических параметров реакции окисления декстрана как технологического метода производства декстранполнальдегида.

Цель работы: изучение кинетики периодатного окисления декстрана с использованием проточной микрореакторной системы.

Для этого было необходимо решить следующие задачи:

- разработать методику определения количества альдегидных групп в реакционной массе без выделения продукта;
- изучить влияние начальной концентрации реагентов, продолжительности нахождения реакционной смеси (скорости их потоков реагентов) в микрореакторе, температуры на протекание реакции в проточной микрореакторной системе;
- провести математическую обработку результатов для определения кинетических параметров процесса.

Материалы и методы. В работе использовали декстран, выпускаемый отечественной промышленностью для производства плазмозамещающего протившокового препарата «Полиглюкин». Средняя относительная молекулярная масса товарного декстрана 60000 ± 10000 , относительная молекулярная масса наиболее высокомолекулярной фракции ~ 160000 .

Декстранполиальдегид (ДПА) получали по известной методике [1]: декстран окисляли в водной среде периодатом натрия при pH 4–5. Расход окислителя определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 222,5 нм, которая соответствует максимуму поглощения периодата натрия. Количество 2,4-окисленных фрагментов определяли титрованием выделившейся муравьиной кислоты. По окончании реакции для разложения непрореагировавшего периодата натрия добавляли этиленгликоль. Затем концентрировали полученный раствор в вакууме и диализовали в течение 2 суток против дистиллированной воды, снова концентрировали в вакууме и осаждали ДПА этиловым спиртом. Осадок растирали в этаноле и сушили в вакууме при 61 °С в течение 2–4 ч. Выход продукта составил 75–80%. Полученный ДПА стандартизовали, определяя степень замещения (число альдегидных групп, приходящееся на моносахаридный фрагмент полимера), которую рассчитывали по данным фотоколориметрического метода, основанного на превращении ДПА в полисахаридгидроксамовую кислоту, образующую окрашенные комплексы с хлоридом железа (III) [2].

Микрореакторный синтез декстранполиальдегида проводили с помощью установки, состоящей из температурного контроллера Dolomite Meros TCU-100 и насоса шприцевого Dolomite Mitos Duo XS, подключенных к персональному компьютеру (ПК). Управление установкой осуществлялось через ПО Flow Center, автоматически определяющего подключенные к ПК устройства.

Для проведения микрореакторного синтеза предварительно готовили растворы декстрана и периодата натрия: точные навески декстрана (0,2–2 г) и периодата натрия (0,26–2,6 г) растворяли в дистиллированной воде в мерных колбах на 25 мл. Перед проведением реакции устанавливали температуру (15–40 °С), скорость потоков растворов (10–50 мкл/мин), объем дозируемой жидкости в шприце – 2,5 мл. Растворы декстрана и периодата натрия пропускали через микрореактор, для удаления из микрореактора застойной зоны и установления стационарного режима первый 1 мл реакционной массы отбрасывали. Затем собирали по 0,5 мл реакционной массы в мерные колбы на 10 – 100 мл, в которые предварительно вносили по 0,38 – 3,8 мл свежеприготовленного щелочного раствора гидроксилamina (получен смешиванием 10,0 мл 14 % гидроксилamina гидрохлорида, 3,6 мл 4 н раствора гидроксида натрия и 2,4 мл 2 н раствора карбоната калия).

Результаты и обсуждение. В ходе синтеза ДПА по известной методике [1] контролировали расход окислителя, что позволило сделать вывод о практически полном завершении реакции за 1–2 ч (рис. 1). Следовательно, реакция протекает достаточно быстро, и её можно проводить в проточной микрореакторной системе.

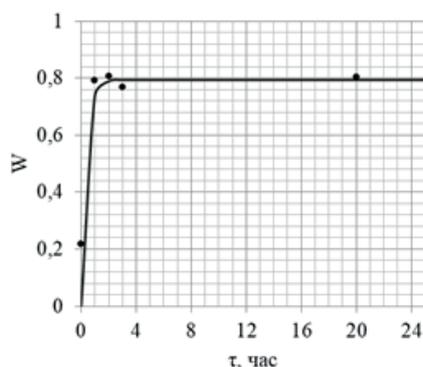


Рисунок 1. Зависимость расхода периодата натрия W от времени τ

Для изучения кинетики реакции в микрореакторе, необходимо было разработать методику определения количества альдегидных групп в реакционной массе без выделения продукта. Известен спектрофотометрический метод анализа альдегидных групп в полисахаридах [2], в котором для анализа использовали очищенные образцы высушенного ДПА. Нами были внесены следующие изменения в методику:

- для разложения непрореагировавшего периодата вместо этиленгликоля нами предложено добавлять гидроксилamin, так как этиленгликоль также окисляется с образованием альдегида;
- вследствие этого мы увеличили мольное соотношение декстран : NH_2OH с 1:5 до 1:12, что должно с избытком покрывать необходимое количество гидроксилamina на разложение NaIO_4 и на превращение ДПА в оксим;
- данный избыток гидроксилamina мешал воспроизводимости результатов из-за увеличения pH среды, что приводило к побочным процессам. Поэтому подкисление до pH = 5–6, в соответствии с литературными данными [3], позволило достичь стабильности результатов анализа.

С учетом внесенных изменений содержание альдегидных групп в реакционной массе определяли следующим образом. Растворы декстрана (0,123 моль/л) и периодата натрия (из расчета 1 моль на 1 моль моносахаридного звена)

пропускали через микрореактор. Затем собирали по 0,5 мл реакционной массы в мерные колбы на 25 мл, в которые предварительно вносили по 0,96 мл свежеприготовленного щелочного раствора гидроксилamina, доводили pH до 5 раствором 0,1 н. HCl, выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли 0,1 мл 14 % раствора соляной кислоты и 3 мл 10 % раствора хлорида железа(III) в 0,1 н. соляной кислоте, доводили до метки дистиллированной водой и выдерживали в течение 2 ч. Оптическую плотность окрашенного в красно-коричневый цвет раствора измеряли при длине волны 480 нм на фотоколориметре КФК-3 в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см. Раствор сравнения – те же компоненты без реакционной массы.

Содержание альдегидных групп определяется выходом химической реакции η , то есть отношением оптической плотности раствора (A) к оптической плотности анализируемого раствора, определенного при бесконечно большой продолжительности нахождения реакционной смеси в микрореакторе (A_{∞}): реакции $\eta = A/A_{\infty}$.

Далее исследовали кинетику окисления декстрана в микрореакторе, изменяя начальную концентрацию реагентов, скорости их потоков, температуру. Продолжительность нахождения реакционной смеси в микрореакторе определяется скоростью потоков реагентов, проходящих через него.

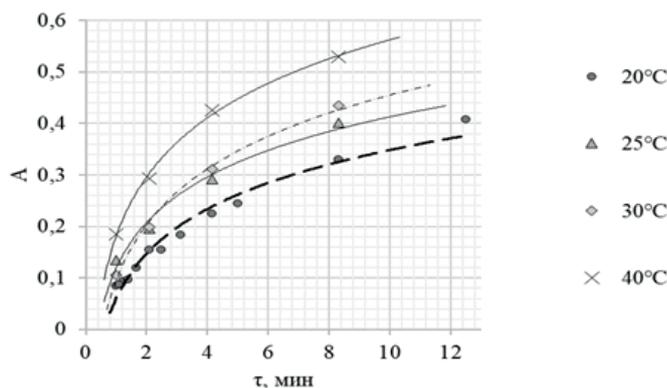


Рисунок 2. Зависимость оптической плотности A от продолжительности нахождения реакционной смеси в микрореакторе τ при разных температурах

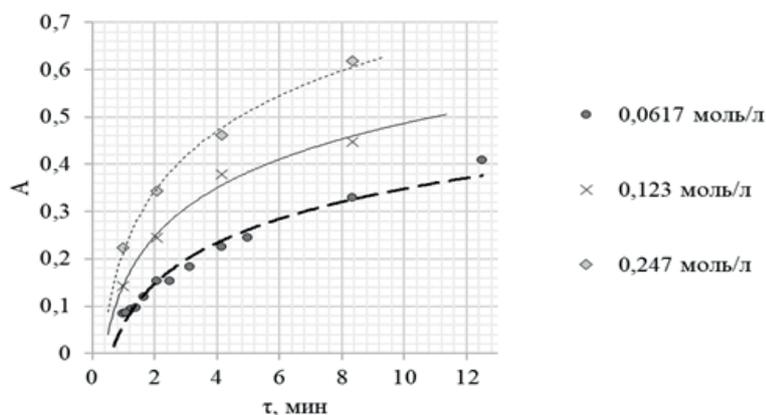


Рисунок 3. Зависимость оптической плотности A от продолжительности нахождения реакционной смеси в микрореакторе τ при разных начальных концентрациях реагентов

Как и ожидалось, с увеличением температуры, начальной концентрации реагентов (постоянном соотношении декстран : NaIO_4 1:1), продолжительности нахождения реакционной смеси в микрореакторе содержание альдегидных групп в реакционной массе повышается (рис. 2 и 3).

Для определения константы скорости окисления декстрана нами была проведена математическая обработка результатов с учетом закона Бугера-Ламберта-Бера и на основе предположения, что реакция имеет второй порядок. В этом случае экспериментальные данные должны давать нам линейную зависимость $1/A = a + b/\tau$. Действительно, математическая обработка результатов показала, что эти зависимости линейные (рис. 4 и 5), что подтверждает сделанное предположение о втором порядке реакции периодатного окисления декстрана.

Значения констант скорости реакции при разных температурах, имеют значения 2,95–6, отличаются в 1,22–2,50 раза.

При наибольшей продолжительности нахождения реакционной смеси в реакторе (скорость потоков 10 мкл/мин) был получен максимальный выход реакции $\eta_{\text{max}} = 88,35\%$. Экспериментально достичь более высокого выхода не удалось из-за того, что технические возможности имеющейся проточной микрореакторной системы не позволяют увеличить продолжительность нахождения реакционной массы в реакторе. Как видим, существует предел микрореакторного синтеза по сравнению с обычной методикой.

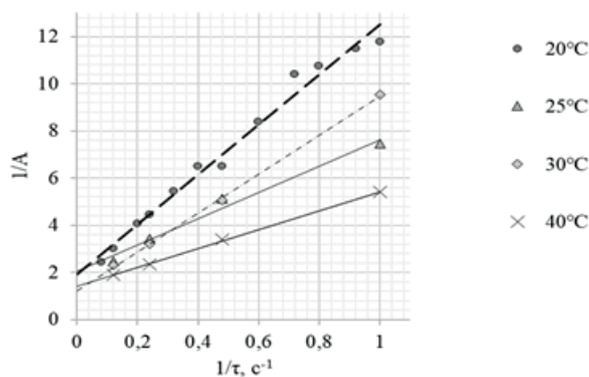


Рисунок 4. Зависимость $1/A$ от $1/\tau$ при различных температурах в микрореакторе ($c_0(\Delta) = 0,0617$ моль/л)

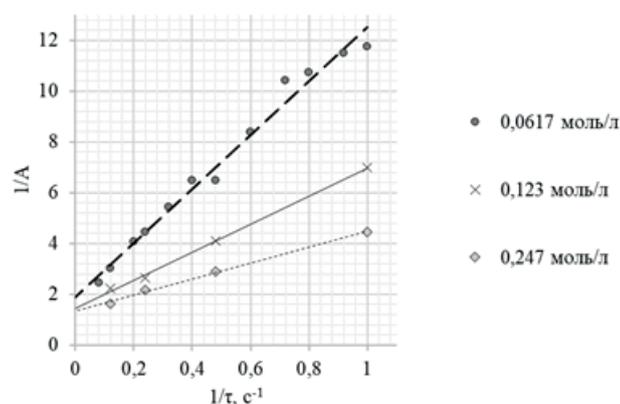


Рисунок 5. Зависимость $1/A$ от $1/\tau$ при различных начальных концентрациях декстрана в реакционной смеси (20°C)

Заключение. Таким образом, было показано, что окисление декстрана перйодатом натрия является реакцией второго порядка. Возможности микрореактора позволяют достичь выхода 88,35%. Разработана спектрофотометрическая методика анализа содержания альдегидных групп в полисахаридах в реакционной массе без выделения продукта.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.25.00 Химия высокомолекулярных соединений

ЛИТЕРАТУРА

1. Novikova E. V., Tishchenko E. V., Iozep A. A., Passet B. V. Influence of synthesis and isolation conditions on properties of dextran polyaldehyde // Russian Journal of Applied Chemistry. 2002. Vol. 75(6). P. 985-988. DOI: 10.1023/A:1020357301364
2. Iozep A. A., O. B. Suvorova, Iozep L. I., Passet B. V. Spectrophotometric method for analysis of water-soluble polysaccharide aldehydes // Russian Journal of Applied Chemistry. 1998. Vol. 71(7). P. 1261-1264.
3. Rabai G., Epstein I. R. Oxidation of hydroxylamine by periodate in a continuous-flow stirred tank reactor: a new pH oscillator // The Journal of Physical Chemistry. 1989. Vol. 93(22). P. 7556-7559.

SUMMARY

STUDY OF THE PERIODATE OXIDATION OF DEXTRAN IN A MIRCOREACTOR

Kiseleva A.N., undergraduate 1th year student, Lyahova K.B., 4nd student

Scientific supervisors: Moskvina A.V., D.Sc., professor;

Sibikina O.V., Ph.D., associate professor; Schennikova O.B., Ph.D., associate professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: aleksandra.kiseleva@spcpu.ru

This article discusses the study of the kinetics of periodate oxidation of dextran using a microreactor. The oxidation of dextran with sodium periodate has been shown to be a second order reaction. The capabilities of the microreactor make it possible to achieve a yield of 88.35%. A spectrophotometric method has been developed for the analysis of the content of aldehyde groups in polysaccharides in the reaction mass without isolating the product.

Keywords: dextran, periodate oxidation, microreactor flow system, dextran polyaldehyde, kinetic parameters, spectrophotometric method of analysis.

REFERENCES

1. Novikova E. V., Tishchenko E. V., Iozep A. A., Passet B. V. Influence of synthesis and isolation conditions on properties of dextran polyaldehyde // Russian Journal of Applied Chemistry. 2002. Vol. 75(6). P. 985-988. DOI: 10.1023/A:1020357301364
2. Iozep A. A., O. B. Suvorova, Iozep L. I., Passet B. V. Spectrophotometric method for analysis of water-soluble polysaccharide aldehydes // Russian Journal of Applied Chemistry. 1998. Vol. 71(7). P. 1261-1264.
3. Rabai G., Epstein I. R. Oxidation of hydroxylamine by periodate in a continuous-flow stirred tank reactor: a new pH oscillator // The Journal of Physical Chemistry. 1989. Vol. 93(22). P. 7556-7559.

УДК 547.745

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИФЕНИЛГУАНИДИНА

Кузнецова П.С., студ. 4 курса, Труханова Ю.А., асп. 1 года обучения

Руководитель: Куваева Е.В., канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: kuznecova.polina@spcru.ru

Изучены реакции *N,N'*-дифенилгуанидина с янтарным, фталевым и малеиновым ангидридами. Синтезированы новые производные *N,N'*-дифенилгуанидина и доказано их строение с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ^1H и ^{13}C . С применением компьютерной программы Pass-online получен прогноз спектра биологической активности синтезированных соединений.

Ключевые слова: *N,N'*-Дифенилгуанидин, янтарный ангидрид, фталевый ангидрид, малеиновый ангидрид, антигипоксическая активность.

Производные дифенилгуанидина имеют широкий спектр биологической активности [1, 2, 3] и являются важными соединениями в медицинской химии. В литературе можно найти большое количество публикаций по синтезу производных дифенилгуанидина, однако нет информации о получении продуктов взаимодействия дифенилгуанидина с ангидридами дикарбоновых кислот. В связи с этим актуальным является изучение реакции дифенилгуанидина с ангидридами дикарбоновых кислот, а также скрининг биологической активности полученных соединений.

Ранее на кафедре органической химии была изучена реакция диариламидинов с янтарным ангидридом [4]. В этой связи интересным было перенести уже разработанные условия для реакции янтарного ангидрида с дифенилгуанидином, а также изучить реакции дифенилгуанидина с фталевым и малеиновым ангидридами.

Целью работы стало изучение реакций дифенилгуанидина с янтарным, фталевым и малеиновым ангидридами.

Материалы и методы. Синтез целевых продуктов осуществлен в лабораторных условиях на товарном сырье квалификации «х.ч.». Тонкослойную хроматографию для доказательства индивидуальности соединения и полноты прохождения реакции выполняли на пластинках Silicagel 60 F254 (Merck), элюент – этилацетат, проявление в УФ свете. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C растворов соединений в $\text{DMSO}-d_6$ регистрировали на спектрометре Bruker Avance III (400,13 МГц для ^1H и 100,62 МГц для ^{13}C) относительно остаточного сигнала дейтерированного растворителя.

Результаты и их обсуждение. Первоначально была проведена реакция дифенилгуанидина **1** с янтарным ангидридом **2** (схема 1, а) по уже известной методике [4], а именно, в среде хлористого метилена при температуре окружающей среды в течение 5 часов. Ход реакции контролировали методом ТСХ. Как и предполагалось, в результате рассмотренной реакции с хорошим выходом (до 82%) может быть получен 2,5-диоксо-*N,N'*-дифенилпирролин-1-карбоксимидамид **3**.

В спектре ЯМР ^1H соединения **3** наблюдаются сигналы протонов дифенилгуанидина с химическими сдвигами δ 7.72 (d, 2H, J = 8.0 Гц); 7.36 (t, 2H, J = 7.8 Гц); 7.24 (t, 2H, J = 7.9 Гц); 7.04 (m, 2H, J = 7.4 Гц); 6.73 (d, 2H, J = 7.7 Гц), протоны группы -NH- δ 9.55 (s, 1H) и протоны метиленовой группы ангидрида δ 2.73 (dd, J = 4.6, 8.0 Гц, 2H), 2.54 (dd, J = 4.6, 8.0 Hz, 2H).

В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы атомов углерода бензольного кольца (δ 139.98, 136.22, 129.24, 123.56, 123.22, 121.22, 118.79 м.д.), карбонильных атомов углерода сукцинимида (δ 175.52 м.д.) и атома углерода иминогруппы (δ 147.76 м.д.).

На следующем этапе эти же условия были использованы в реакции дифенилгуанидина с фталевым ангидридом, однако, желаемое вещество – 1,3-диоксо-*N,N'*-дифенилизондололин-2-карбоксимидамид **5a** – было получено с низким выходом. В результате дальнейшей оптимизации, было выявлено, что с хорошими выходами реакция протекает в среде толуола при кипячении в течение 2 часов (схема 1, б). Стоит отметить, что при кипячении данных реагентов в среде этилацетата, была получена соединение **5b** (схема 1, в).

В спектре ЯМР ^1H соединения **5a** наблюдаются сигналы протонов бензольного кольца дифенилгуанидина δ 7.75 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 7.37 (t, J = 7.8 Гц, 2H), 7.16 (t, J = 7.7 Гц, 2H), 7.08 (t, J = 7.4 Гц, 1H), 6.90 (t, J = 7.4 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Гц, 2H), протоны группы -NH- δ 9.79 (s, 1H), и сигналы протонов фталевого ангидрида δ 7.90 (m, 4H). В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы углеродов бензольных колец (δ 140.01, 135.86, 135.64, 131.07, 129.40, 129.16, 124.49, 123.51, 123.33, 121.24, 118.88, 118.81 м.д.), карбонильных атомов углерода фталимидного цикла (δ 165.77 м.д.) и атома углерода имино группы (δ 148.01 м.д.).

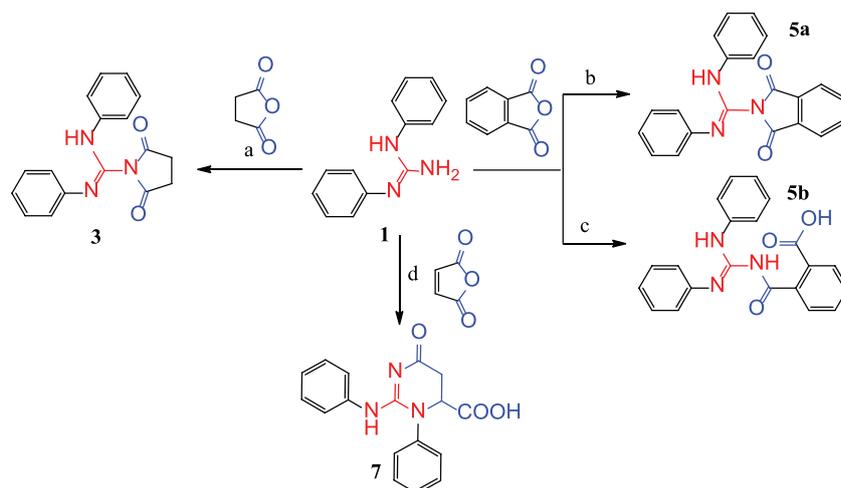


Схема 1. Получение производных дифенилгуанидина:

a) CH_2Cl_2 , r.t., 5 часов; b) toluene, reflux, 2 часа; c) EtOAc, reflux, 2 часа; d) EtOAc, DABCO, r.t., 10 минут

Неожиданные результаты были получены при проведении реакции дифенилгуанидина с малеиновым ангидридом, синтез был направлен на получение цикла маленимида. Однако в рассмотренных растворителях (этилацетат, хлористый метилен, толуол) реакция протекала всегда с образованием 6-оксо-3-фенил-2-(фениламино)-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновой кислоты **7** (схема 1, d). В результате поиска более оптимальных условий синтеза было определено, что реакция протекает за 10 минут при температуре окружающей среды, когда в качестве растворителя был использован этилацетат, а в качестве катализатора – 1,4-дизабицикло[2,2,2]октан. В данных условиях целевой продукт выпадает в виде осадка в реакционной массе, что позволяет с легкостью его выделить. Выход достигает 93%.

В спектре ЯМР ^1H соединения **7** присутствуют сигналы протонов бензольных колец δ 7.62 – 7.53 (m, 4H); 7.51 – 7.46 (m, 2H); 7.44 (dd, 2H, $J=7.8, 6.1$ Гц); 7.28 (t, 1H, $J=7.3$ Гц), а также сигналы протонов тетрагидропиримидинового цикла 5.11 (t, 1H, $J=3.8$ Гц), 2.91 (dd, 1H, $J=17.5, 3.2$ Гц), 2.68 (dd, 1H, $J=17.4, 4.7$ Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C этого соединения характеризуется сигналами ядер углерода бензольных колец (137.11, 132.86, 129.83, 129.32, 128.61, 126.02, 124.64 м.д.), карбонильных атомов углерода (171.31, 171.23 м.д.), углерода имино группы (154.27 м.д.) и сигналами ядер атомов углерода тетрагидропиримидинового цикла (58.15, 58.03, 34.19 м.д.).

С нашей точки зрения, это интересный результат, который может быть преобразован и расширен на схожие субстраты, в результате чего становится возможным получение тетрагидропиримидинового цикла в одну стадию.

Согласно скринингу биологической активности, основанному на программном обеспечении Pass-online [5], все полученные соединения с достаточной вероятностью могут обладать антигипоксической активностью.

Заключение.

1. Разработаны способы получения новых производных дифенилгуанидина **3**, **5a**, **5b**, **7** на основе реакций дифенилгуанидина с янтарным, фталевым и малеиновым ангидридами.

2. Для соединений **3**, **5a**, **5b**, **7** с помощью компьютерной программы Pass-online получен прогноз спектра биологической активности синтезированных соединений.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.21.00 Органическая химия

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Reddy N. L., Fan W., Magar S. S., Perlman M. E., Yost E., Zhang L., Durant G. J. Synthesis and pharmacological evaluation of N,N'-diarylguanidines as potent sodium channel blockers and anticonvulsant agents // Journal of medicinal chemistry. 1998. Vol. 41(17). P. 3298-3302. DOI: 10.1021/jm980134b

2. Сипкина Н. Ю., Юсковец В. Н., Чернов Н. М., Старова Г. Л., Яковлев И. П. Синтез и хроматографический анализ мафедина, обладающего нейропротекторной активностью, и родственных соединений // Журнал общей химии. 2021. Т. 91. N. 9. С. 1375-1381. DOI: 10.31857/S0044460X21090080

3. Capua M., et al. An expeditious and greener synthesis of 2-aminoimidazoles in deep eutectic solvents // Molecules. 2016. Vol. 21(7). P. 924-935. 10.3390/molecules21070924

4. Trukhanova Y. A., Kolesnik D. A., Yakovlev I. P., Dar'ya V. S., Yuskovets V. N., Kuvaeva E. V., Semakova T. L. An efficient synthesis and characterization of novel (Z)-1-phenyl (arylamino) methylpyrrolidine-2, 5-dione derivatives as potential analgesic agents // Chemical Data Collections. 2021. Vol. 35. P. 100770. DOI: 10.1016/j.cdc.2021.100770

5. PASS Online. Way2Drugсква. Available at: www.way2drug.com/PASSOnline (Accessed 20.02.2023).

SUMMARY

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW DIPHENYLGUANIDINE DERIVATIVES

Kuznetsova P.S., 4th year student, Trukhanova Y.A., 1st year PhD student

Scientific supervisor: Kuvaeva E.V., Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: kuznecova.polina@spcru.ru

Reactions of N,N'-diphenylguanidine with amber, phthalic and maleic anhydrides have been studied. New derivatives of N,N'-diphenylguanidine have been synthesized and their structure has been proved using nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy on ¹H and ¹³C nuclei. Using the Pass-online computer program, a forecast of the spectrum of biological activity of synthesized compounds was obtained.

Keywords: *N,N'-Diphenylguanidine, amber anhydride, phthalic anhydride, maleic anhydride, antihypoxic activity.*

REFERENCES

1. Reddy N. L., Fan W., Magar S. S., Perlman M. E., Yost E., Zhang L., Durant G. J. Synthesis and pharmacological evaluation of N,N'-diarylguanidines as potent sodium channel blockers and anticonvulsant agents // Journal of medicinal chemistry. 1998. Vol. 41(17). P. 3298-3302. DOI: 10.1021/jm980134b
2. Sipkina N. Y., Yuskovets V. N., Chernov N. M., Starova G. L., Yakovlev I. P. Synthesis and chromatographic analysis of the neuroprotective agent mafedine and related compounds // Russian Journal of General Chemistry. 2021. Vol. 91(9). P. 1661-1666. DOI: 10.1134/S1070363221090085 (In Russ).
3. Capua M., et al. An expeditious and greener synthesis of 2-aminoimidazoles in deep eutectic solvents // Molecules. 2016. Vol. 21. № 7. P. 924-935. DOI: 10.3390/molecules21070924
4. Trukhanova Y. A., Kolesnik D. A., Yakovlev I. P., Dar'ya V. S., Yuskovets V. N., Kuvaeva E. V., Semakova T. L. An efficient synthesis and characterization of novel (Z)-1-phenyl (arylamino) methylpyrrolidine-2, 5-dione derivatives as potential analgesic agents // Chemical Data Collections. 2021. Vol. 35. P. 100770. DOI: 10.1016/j.cdc.2021.100770
5. PASS Online. Way2Drugсква. Available at: www.way2drug.com/PASSOnline (Accessed 20.02.2023).

УДК 547.874

СИНТЕЗ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,5-ТРИАЗИНА

Левшукова П.О., асп. 2 курса, Тунгускова Л.А., студ. 4 курса ФФ

Руководители: Куваева Е.В., канд. фарм. наук, доцент, Колесник Д.А., канд. фарм. наук, ст. преподаватель,

Яковлев И.П., докт. хим. наук, заведующий кафедрой органической химии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: levshukova.polina@pharminnotech.com

Среди производных 1,3,5-триазиона известны соединения, обладающие различной биологической активностью, однако на фармацевтическом рынке представлено мало лекарственных средств подобной структуры. Ранее на кафедре органической химии СПбФУ были получены 2-(метилсульфанил)-4-(4-нитрофенил)-6-этил-1,3,5-триазин, 2-(метилсульфанил)-4-фенил-6-этил-1,3,5-триазин, 2-(метилсульфанил)-4-(4-метилфенил)-6-этил-1,3,5-триазин с доказанной противомикробной активностью в отношении *Staphylococcus aureus*. Для расширения ряда потенциально биологически активных веществ нами получены новые производные 1,3,5-триазиона: 2-(бензилсульфанил)-4-(4-нитрофенил)-6-этил-1,3,5-триазин, 2-(бензилсульфанил)-4-фенил-6-этил-1,3,5-триазин и 2-(бензилсульфанил)-4-(4-метилфенил)-6-этил-1,3,5-триазин, с помощью ЯМР ¹H, ¹³C-спектроскопии доказано их строение, программами GUSAR и PASS online спрогнозирована острая токсичность и биологическая активность.

Ключевые слова: *1,3,5-триазин, азотсодержащие компоненты, рециклизация гетероциклических систем, in silico, компьютерный скрининг, 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-оны.*

Среди производных 1,3,5-триазиона известны соединения, обладающие различной биологической активностью [1, 2], однако на фармацевтическом рынке представлено мало лекарственных средств подобной структуры. Получение новых соединений, имеющих в основе 1,3,5-триазиновое ядро, а также исследование их биологической активности является перспективным направлением в фармацевтической отрасли и медицине.

Ранее [3, 4] на кафедре органической химии СПбФУ были получены производные 1,3,5-триазиона: 2-(метилсульфанил)-4-(4-нитрофенил)-6-этил-1,3,5-триазин, 2-(метилсульфанил)-4-фенил-6-этил-1,3,5-триазин, 2-(метилсульфанил)-4-(4-метилфенил)-6-этил-1,3,5-триазин с доказанной антибактериальной активностью.

Цель работы – получение новых производных 1,3,5-триазина (целевые соединения), оценка их острой токсичности и биологической активности *in silico*.

Материалы и методы. Новые целевые соединения (III а-в) были получены в результате рециклизации 2,5-замещенных-4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов (I а-в) S-бензилизоотиомочевинной гидрохлоридом (II) в присутствии эквимолярного количества метилата натрия в среде кипящего метанола в течение 6 часов (рис. 1).

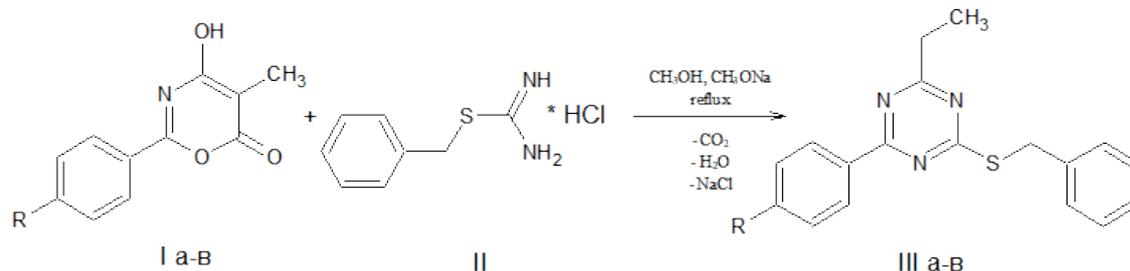


Рисунок 1. Синтез новых производных 1,3,5-триазина

Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинках TLC Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck), элюент EtOAc (Merck, марка ч.д.а.), проявление в УФ свете. Строение полученного вещества было доказано методами ЯМР ¹H, ¹³C-спектроскопии.

Прогнозирование острой токсичности исследуемых соединений проводили с помощью программного обеспечения «GUSAR» [5]. Скрининг биологической активности проводили с помощью программного обеспечения PASS, которое расположено на веб-сервисе и доступно через Интернет [6].

Результаты и обсуждения. Целевые соединения – 2-(бензилсульфанил)-4-(4-нитрофенил)-6-этил-1,3,5-триазин (соединение III а), 2-(бензилсульфанил)-4-фенил-6-этил-1,3,5-триазин (соединение III б), 2-(бензилсульфанил)-4-(4-метилфенил)-6-этил-1,3,5-триазин (соединение III в) были получены с выходом 75%, 71% и 68% соответственно. Данные спектров ЯМР ¹H и ¹³C полученных продуктов (рис. 2) представлены в таблицах 1 и 2.

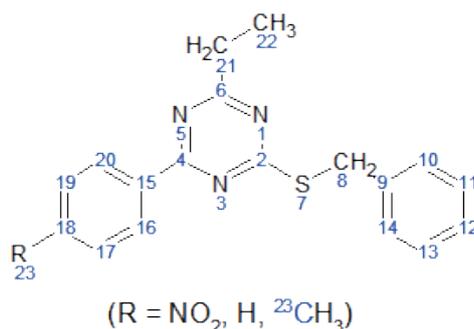


Рисунок 2. Общая структурная формула новых производных 1,3,5-триазина с нумерацией атомов

Таблица 1 – Данные спектров ЯМР ¹H (ΔМСO-d₆)

Соед.	Спектр ЯМР ¹ H (ΔМСO-d ₆), δ, м.д.				
	CH ₃	CH ₃ -C ¹⁸	CH ₂	Ar	-S-CH ₂ -
III а	1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	-	2.87 (q, J = 7.5 Hz, 2H)	8.88 – 8.79 (m, 2H); 8.67 – 8.58 (m, 2H); 8.42 – 8.33 (m, 2H); 7.66 – 7.57 (m, 1H); 7.45 – 7.34 (m, 2H)	2.64 (s, 2H)
III б	1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	-	2.85 (q, J = 7.5 Hz, 2H)	8.74 – 8.69 (m, 3H); 8.62 – 8.53 (m, 2H); 8.49 – 8.33 (m, 2H); 7.61 – 7.53 (m, 1H); 7.47 – 7.36 (m, 2H)	2.69 (s, 2H)
III в	1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	2.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	2.93(q, J = 7.5 Hz, 2H)	8.75 – 8.65 (m, 2H); 8.63 – 8.55 (m, 2H); 8.44 – 8.34 (m, 2H); 7.69 – 7.60 (m, 1H); 7.64 – 7.53 (m, 2H)	2.71 (s, 2H)

Таблица 2 – Данные спектров ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6)

Соед.	Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.							
	C^8	C^{22}	C^{23}	C^{21}	$\text{C}^9\text{-C}^{20}$	C^2	C^4	C^6
III а	13.48	11.52	-	31.88	124.40-150.47	167.59	183.04	179.64
III б	13.98	10.13	-	32.02	128.57-141.16	161.48	187.15	183.67
III в	14.61	9.17	11.03	32.47	129.07-139.41	159.54	190.76	180.82

Результат прогноза острой токсичности (имеется соответствие области применимости модели) при внутривенном введении у мышей (LD_{50}) для соединений III а-в составил 1112.4 мг/кг, 1192.6 мг/кг, 967.8 мг/кг соответственно.

В результате скрининга отобрано несколько видов перспективных фармакологических эффектов, которые могут проявлять синтезированные соединения с вероятностью «Ра» (таблица 3):

Таблица 3 – Данные компьютерного скрининга биологической активности

Соединение	Биологическая активность	Вероятность «Ра»
III а	Лечение алопеции	0.271
	Активность в отношении <i>Shigella sp.</i>	0.3165
	Эритролейкемия	0.546
III б	Лечение алопеции	0.367
	Активность в отношении <i>Shigella sp.</i>	0.4495
	Эритролейкемия	0,601
III в	Лечение алопеции	0.312
	Активность в отношении <i>Shigella sp.</i>	0.4078
	Эритролейкемия	0.588

Заключение. Были получены новые производные 1,3,5-триазина – 2-(бензилсульфанил)-4-(4-нитрофенил)-6-этил-1,3,5-триазин, 2-(бензилсульфанил)-4-фенил-6-этил-1,3,5-триазин и 2-(бензилсульфанил)-4-(4-метилфенил)-6-этил-1,3,5-триазин. Их строение доказано с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C -спектроскопии. Прогнозирование острой токсичности с использованием локальной версии программного обеспечения «GUSAR» позволило определить начальные дозировки для проведения эксперимента. Результаты компьютерного скрининга позволили определить потенциальную биологическую активность. В ходе дальнейших исследований планируется оценить острую токсичность и фармакологическую активность синтезированных веществ *in vivo*.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00 ХИМИЯ

31.21.27 Гетероциклические соединения

ЛИТЕРАТУРА

1. Synthesis, characterization and pharmacological activities of 2-[4-cyano-(3-trifluoromethyl)phenylamino]-4-(4-quinoline/coumarin-4-yloxy)-6-(fluoropiperaziny)-s-triazines / R. V. Patel [et al.] // Journal of Fluorine Chemistry. 2011. Vol.1 132. P. 617-627.
2. Shah D. R., Modh R. P., Chikhaliya K. H. Privileged s-triazines: structure and pharmacological applications // Future Medicinal Chemistry. 2014. Vol. 6(4). P. 463-477. DOI: 10.4155/fmc.13.212.
3. Способ получения 2-(метилтио)-4-(4-нитрофенил)-6-этил-1,3,5-триазина: патент 2765005 Российская Федерация, N 2020139481. Заявл. 30.11.2020. Опубл. 24.01.2022. Бюл. N 3.
4. Куваева Е. В., Левшукова П. О., Колесник Д. А., Кириллова Е. Н., Яковлев И. П., Ладутько Ю. М. Синтез и оценка противомикробной активности новых производных 1,3,5-триазина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022. Т. 25. Вып. 7. С. 39-43. DOI: 10.29296/25877313-2022-07-06
5. GUSAR V. 2011.1 : система моделирования острой токсичности [для моделирования] / разработчики А. Захаров, В. Поройков. – Москва : 2011. – (Электронная дистрибуция). Загл. с титул. экрана. Электронная программа : электронная.
6. PASS Online. Way2Drug : [web-resurs]. Available at: www.way2drug.com/PASSOnline (Accessed 24.02.2023).

SUMMARY

SYNTHESIS AND PREDICTION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY
OF NEW DERIVATIVES OF 1,3,5-TRIAZINE

Levshukova P.O., post-graduate student of 2 year of study, Tunguskova L.A., 4th year student
Supervisors: Kuvaeva E.V., Ph.D., associate professor, Kolesnik D.A., Ph.D., senior lecturer,
Yakovlev I.P., D.Sc., Head of the Department of Organic Chemistry
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation
E-mail: levshukova.polina@pharminnotech.com

Among the derivatives of 1,3,5-triazine, compounds with different biological activity are known, however, there are few drugs of this structure on the pharmaceutical market. Earlier, 2-(methylsulfonyl)-4-(4-nitrophenyl)-6-ethyl-1,3,5-triazine 2-(methylsulfonyl)-4-phenyl-6-ethyl-1,3,5-triazine with proven antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* was obtained at the Department of Organic Chemistry of SPCPU. To expand the range of potentially biologically active substances, we obtained 2-(benzylsulfonyl)-4-(4-nitrophenyl)-6-ethyl-1,3,5-triazine, 1,3,5-triazine and 2-(benzylsulfonyl)-4-(4-methylphenyl)-6-ethyl-1,3,5-triazine, for which acute toxicity and biological activity were predicted.

Keywords: 1,3,5-triazine, nitrogen-containing components, *in silico*, recycling of heterocyclic systems, computer screening, 4-hydroxy-6H-1,3-oxazin-6-ones.

REFERENCES

1. Synthesis, characterization and pharmacological activities of 2-[4-cyano-(3-trifluoromethyl)phenylamino]-4-(4-quinoline/coumarin-4-yloxy)-6-(fluoropiperazinyl)-s-triazines / R. V. Patel [et al.] // Journal of Fluorine Chemistry. 2011. Vol. 132. P. 617-627.
2. Shah D. R., Modh R. P., Chikhaliya K. H. Privileged s-triazines: structure and pharmacological applications // Future Medicinal Chemistry. 2014. Vol. 6(4). P. 463-477. DOI: 10.4155/fmc.13.212.
3. Sposob polucheniya 2-(metiltio)-4-(4-nitrofenil)-6-etil-1,3,5-triazina: patent 2765005 Rossijskaya Federaciya, N 2020139481. Zayavl. 30.11.2020. Opubl. 24.01.2022. Byul. N 3. (in Russ)
4. Kuvaeva E. V., Levshukova P. O., Kolesnik D. A., Kirillova E. N., Yakovlev I. P., Ladut'ko YU. M. Sintez i ocenka protivomikrobnoj aktivnosti novyh proizvodnyh 1,3,5-triazina // Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. 2022. Vol. 25(7). P. 39-43. DOI: 10.29296/25877313-2022-07-06 (in Russ)
5. GUSAR V. 2011.1 : sistema modelirovaniya ostroj toksichnosti [dlya modelirovaniya] / razrabotchiki A. Zaharov, V. Porjokov. Moskva : 2011. (Elektronnaya distrib'yuciya). Zagl. s titul. ekrana. – Elektronnaya programma : elektronnaya.
6. PASS Online. Way2Drug : [veb-resurs]. Available at: www.way2drug.com/PASSOnline (Accessed 24.02.2023).

УДК 615.284, 547.587.11

СИНТЕЗ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВОДОРАСТВОРИМОГО
СУЛЬФОЭТИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО ХЛОРЗАМЕЩЕННОГО САЛИЦИЛАНИЛИДА

Лисовский Д.С., маг. 2-ого года обучения
Руководитель: Дударев В.Г., к.х.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: lisovskij.dmitrij@pharminnotech.com

Получено водорастворимое сульфозтильное производное препарата оксиклозанида, предложена схема его синтеза, спрогнозирована биологическая активность.

Ключевые слова: салициланилиды, растворимость, сульфозтильная группа, биологическая активность.

В настоящее время по данным ВОЗ заболеваемость гельминтозами достигает 4,5 млрд. случаев в год, более половины из них – инвазии желудочно-кишечного тракта [1]. На сегодняшний день существует небольшое число групп противогельминтных препаратов, одной из которых являются галогензамещенные салициланилиды. Данные препараты не лишены недостатков, наиболее важные из которых – высокая токсичность, низкая растворимость в воде и биодоступность при приеме внутрь, что вызывает необходимость приема высоких доз препаратов [2]. Взяв в качестве модельного вещества препарат оксиклозанид (рис. 1), была поставлена цель синтезировать его водорастворимое производное, содержащее сульфозтильную группу, введенную в качестве заместителя в аминное кольцо молекулы.

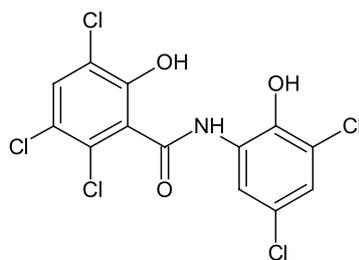


Рисунок 1. Структурная формула оксиклозанида

На рис. 2 показана схема синтеза целевого вещества. В качестве исходного вещества использовали 2,4-дихлорфенол **I**, который обрабатывали смесью азотной и серной кислот на холоду, получая нитрофенол **II**. Нитрогруппу в соединении **II** восстанавливали дитионитом натрия в среде водного аммиака с получением аминифенола **III**. Для введения сульфозетильной группы необходимо проводить алкилирование. Во избежание побочной реакции образования вторичных и третичных аминов при алкилировании **III** вводили ацетильную защиту аминогруппы, обрабатывая 2-амино-4,6-дихлорфенол ацетангидридом в диоксане с получением ацетанилида **IV**. Сульфозетильную группу вводили, обрабатывая **IV** избытком 2-бромэтансульфоната натрия в среде ДМФА с получением сульфоната **V**. Ацетильную защиту снимали нагреванием амида **V** с разбавленной соляной кислотой. Амин **VI** ацилировали хлорангидридом 3,5,6-трихлорсалициловой кислоты в ДМФА, с получением целевого салициланилида **VII**. Хлорангидрид получали обработкой 3,5,6-трихлорсалициловой кислоты избытком тионилхлорида. Общий выход соединения **VII** составляет 24–28 % в пересчёте на 2,4-дихлорфенол.

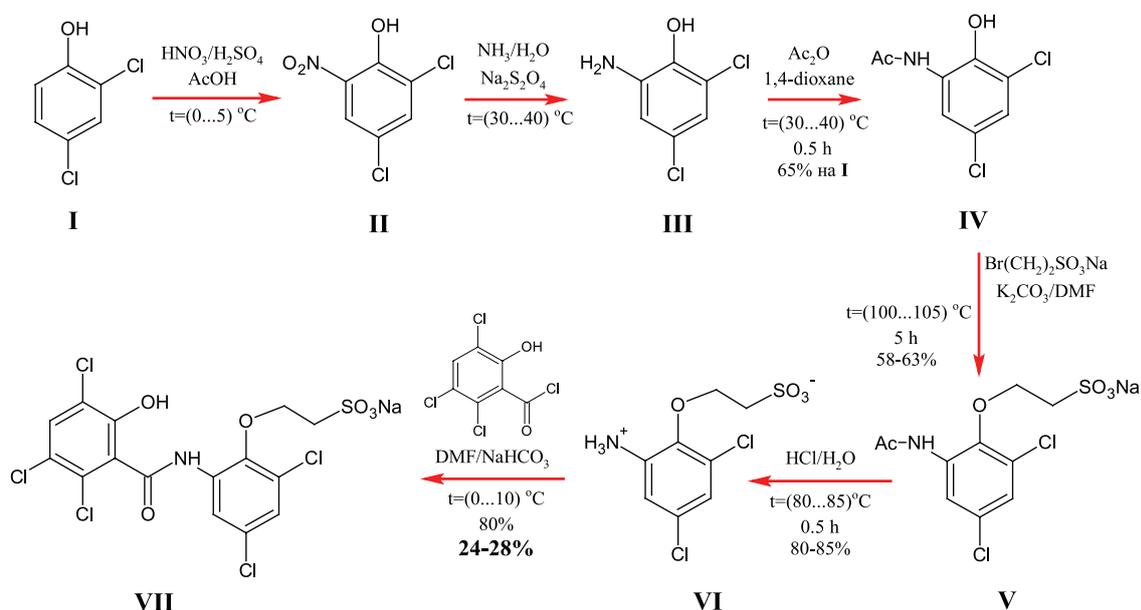


Рисунок 2. Схема синтеза салициланилида VII

Полученное вещество **VII** обладает хорошей растворимостью в воде (в соответствии с ОФС.1.2.1.0005.18 «Растворимость»). Строение полученных продуктов доказывали методом ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C на приборе Bruker Avance III.

Для полученного вещества было проведено прогнозирование спектра биологической активности в программе *Past Online*. С высокой долей вероятности вещество может обладать противопаразитарным или противогрибковым действием, а также являться ингибитором коэнзима-В сульфозетилтрансферазы (т.е., может препятствовать размножению условно-патогенных метанообразующих бактерий).

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдова И. В. Гельминтозы, регистрируемые на территории Российской Федерации: эпидемиологическая ситуация, особенности биологии паразитов, патогенез, клиника, диагностика, этиотропная терапия // *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19. N 8. С. 32–40. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.32-40
2. Поиск оригинальных, доступных и эффективных антигельминтных средств в ряду салициланилидов и пути снижения их токсичности / С. Н. Трусов, Д. П. Севбо, А. В. Бурякина, Ф. С. Михайлицын; Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е. И. Марциновского. Всероссийский форум «Пироговская хирургическая неделя» к 200-летию Н. И. Пирогова. Москва, 2010. С. 378 – 384.

SUMMARY

SYNTHESIS AND PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY FOR SULFOETHYL-DERIVATE OF CHLORO-SUBSTITUTED SALICYLANILIDE

Lisovsky D.S., 2nd year master

Supervisor: **Dudarev V.G.**, Ph.D, associate professor
 St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation
E-mail: lisovskij.dmitrij@pharmminnotech.com

A water-soluble derivate of Oxyclozanide has been obtained, its method of synthesis has been proposed, its biological activity has been predicted.

Keywords: *salicylanilides, solubility, sulfoethyl group, biological activity.*

REFERENCES

1. Davydova I. V. Helminthiasis, its registered in Russian Federation: epidemiology, biology of parasites features, pathogenesis, clinics, diagnostics, ethiotropic therapy // Consilium Medicum. 2017. Vol. 19(8). P. 32–40. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.32-40 (in Russ).
2. Investigations for original, available and effective anthelmintic substances in salicylanilide series and ways for declining of its toxicity / S. N. Trusov, D. P. Sevbo, A. V. Buryakina, F. S. Mihailcyn; Saint-Petersburg state chemical-pharmaceutical academy, Institute of medicinal parasitology and tropical medicine E. I. Martsinovskiy. All-Russian conference «Pirogov`s surgery week» at 200-year N. I. Pirogov. Moscow, 2010. P. 378 – 384. (in Russ).

УДК 54:057, 54:058

ОБ ОПТИМИЗАЦИИ СИНТЕЗА ПАРАЦЕТАМОЛА

Малашенко Е.В., студ. 4 курса, Ракульцева О.А., студ. 4 курса

Руководитель: **Фридман И.А.**, д.т.н., профессор
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
E-mail: ekaterina.malashchenko@spspcu.ru

Охарактеризованы особенности химического процесса получения АФС парацетамол. Показано, что в основе химического процесса лежит сложная система последовательно-параллельных реакций. Указано на важность учета и подавление побочных реакций. Обоснована необходимость оптимизации процесса синтеза парацетамол на основе содержательных моделей.

Ключевые слова: *парацетамол, химическая схема синтеза, побочные реакции, побочные продукты, идентификация, планирование эксперимента.*

Парацетамол (4-ацетиламинофенол) – субстанция, относящаяся к жаропонижающим и ненаркотическим болеутоляющим средствам. Наряду с ацетилсалициловой кислотой является самой крупнотоннажной АФС. Относится к ЖНВЛП. В настоящее время производство субстанции парацетамол в России отсутствует. Среди целей программы ФАРМА-2030 следует поставить и задачу восстановления данного производства. Потребности РФ в данной субстанции можно оценить примерно в (1500...2000) тонн в год.

Нельзя не сказать о том, что фармрынок России (особенно производство субстанций) испытывает значительные сложности. Практическим монополистом-производителем является Китай. Профильные китайские предприятия располагают развитой технической базой, что делает производство на них весьма рентабельным. В крупнотоннажных фармацевтических производствах не менее 80% себестоимости продукции составляют затраты на сырье, поэтому производитель-монополист использует свое преимущество и продает промежуточные продукты по «заградительным» ценам, которые сделают производство в других странах неконкурентоспособным. В этих условиях фармрынка Россия может реализовать свои конкурентные преимущества только путем оптимизации технологии производства субстанции. Наиболее перспективным путем представляется создание непрерывного производства парацетамол; при этом и условия осуществления процесса должны быть оптимизированы – так чтобы получить продукт высокого качества (чистоты) с максимальным выходом; минимальным количеством потребляемых материальных и энергетических ресурсов и минимальным количеством неутрачиваемых отходов. Решить эту задачу без исследования и понимания механизма процесса невозможно.

Целью настоящей работы является обоснование плана исследования и оптимизации процесса синтеза парацетамол с применением п-аминофенола и ацетангирида.

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие **задачи:**

1. Формулировка химической схемы синтеза парацетамол с указанием целевой и побочных реакций.

2. Построение математического описания кинетики реакций, формирующих химический процесс.
3. Обоснование необходимости получения и выделения характерных побочных продуктов синтеза парацетамола.

В основе химической схемы производства лежит процесс N-ацетилирования п-аминофенола (рис. 1).

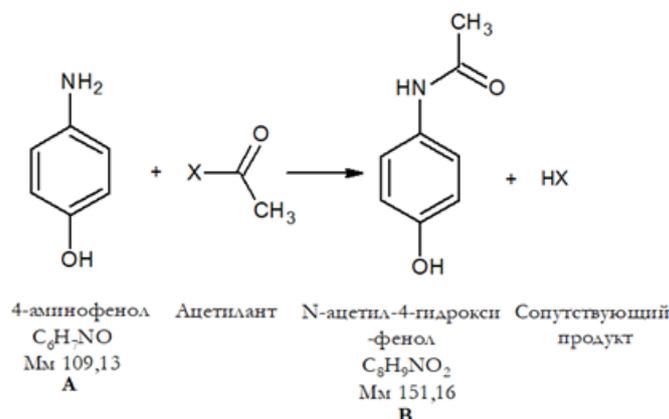


Рисунок 1. Химическая схема производства парацетамола (X = OH (уксусная кислота); CH_3CO - (уксусный ангидрид); Cl (ацетилхлорид))

Как известно, Фармакопея [1] требует идентификации и стандартизации допустимого содержания примесей в субстанциях. Это является одним из главных условий обеспечения качества. С позиций требования Фармакопеи следует отметить, что каждому из представленных на рисунке 1 вариантов присущи свои достоинства и недостатки. При использовании уксусной кислоты реакция протекает сравнительно медленно, является обратимой; требует температуры порядка (120...125) °С, длится порядка 6 часов и сопровождается окислением исходного п-аминофенола (что заметно снижает выход и ухудшает качество получаемого продукта). Исследование реакции ацетилирования уксусной кислотой было выполнено на кафедре ХТЛВ и подтвердило протекание всех представленных на рисунке 1 побочных реакций [2].

Также же исследовали процесс получения очищенной (т.н. «фармакопейной») АФС парацетамола. Было показано, что очистка требует использования адсорбции (активированный уголь марки Б). Продолжительность очистки не менее 40 минут при температуре (70...75) °С. Также было показано, что полное удаление побочных сильноокрашенных продуктов достигается при использовании реагентов-восстановителей (бисульфита или дитионита натрия) [2].

С другой стороны, ацетангидрид и хлористый ацетил, будучи намного реактивнее, вызывают побочные реакции вторичного замещения [3, 4] (рис. 2).

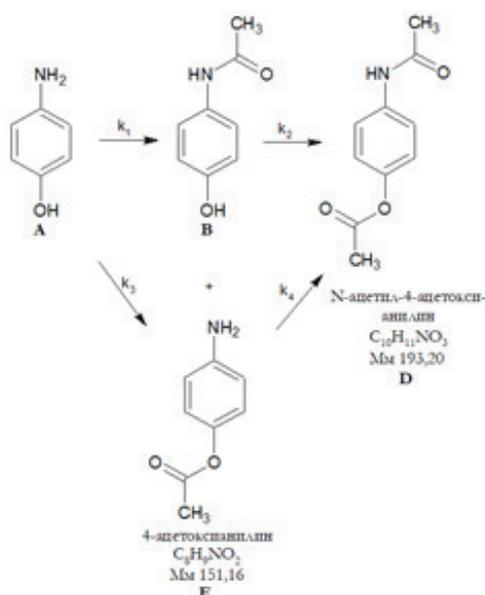


Рисунок 2. Побочные реакции в получении парацетамола

Хлористый ацетил ввиду его существенной дороговизны применяют весьма редко. Поэтому в данной работе авторы сосредоточены на реакции с ацетангидридом. Для детального представления схемы синтеза и протекающих процессов условно разобьем схему на рисунке 2 на отдельные реакции [10, 11] (рис. 3).

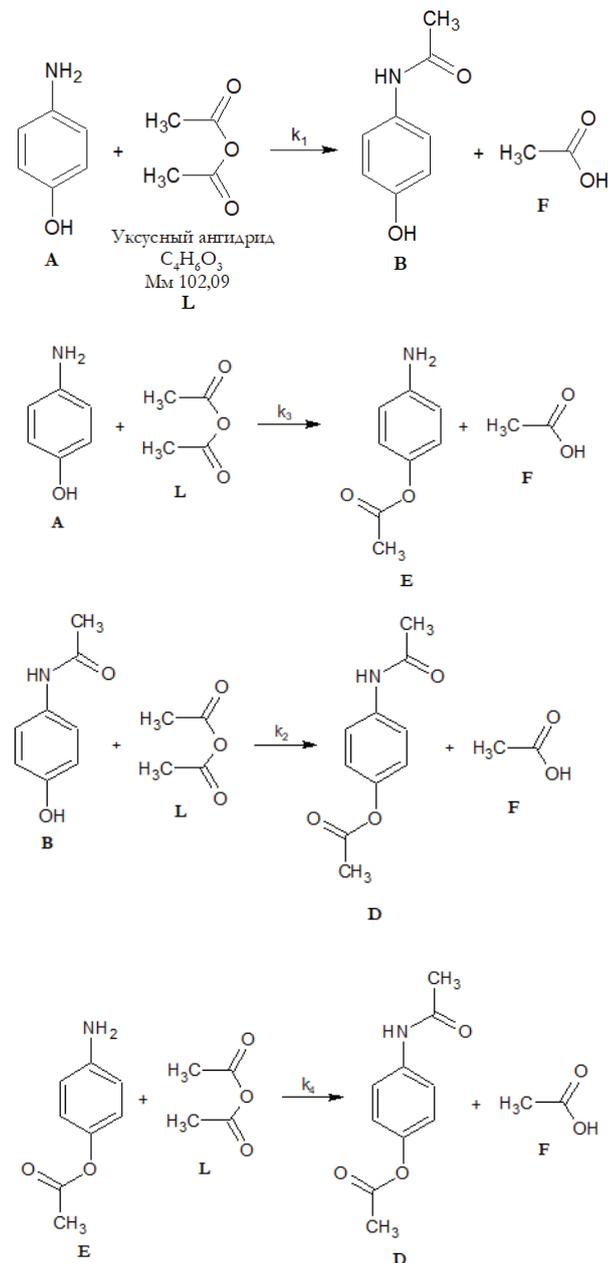


Рисунок 3. Химические схемы побочных реакций получения парацетамола

Образование побочных продуктов в этом случае так же, как и при применении уксусной кислоты требует введения стадии перекристаллизации. С другой стороны, очевидно, что процесс ацетилирования ангидридом как раз и должен стать объектом оптимизации в отношении поиска условий, при которых побочные реакции и образование продуктов **D** и **E** будут максимально подавлены.

Это исследование, по мнению авторов, может быть выполнено двумя путями.

1. Использование регрессионного планирования – метод полного факторного эксперимента (ПФЭ) [5, 6, 7]. Однако этот метод сугубо эмпирический; его результаты нельзя распространить вне конкретно исследованной области. Таким образом, нужно заранее знать: какую область условий (соотношение реагентов, концентрация, температура) нужно исследовать. Такой подход не представляется перспективным.

2. Подход, основанный на динамическом программировании с применением содержательных химических и математических моделей процесса [8, 9]. В первую очередь здесь необходимо понять природу осуществляемых реакций.

Очевидно, что исследование этого процесса требует решения в первую очередь трех задач.

1. Получение прямым синтезом побочных продуктов **D** и **E**; их очистка и идентификация.
2. Разработка аналитической методики количественного анализа содержания (концентрации) побочных продуктов в реакционной системе и целевом продукте.
3. Исследование кинетики всего химического процесса с учетом побочных реакций.

Хорошо известно, что ацетилирование аминифенола ацетангидридом является необратимой реакцией второго порядка. Есть все основания предположить, что и побочные реакции также являются необратимыми реакциями второго порядка [10]. Это предположение позволяет сформулировать математическое описание процесса.

Кинетическая модель процесса в закрытой системе может быть выражена следующей системой дифференциальных и алгебраических уравнений [12]:

$$C(L) - C(A) = C(L)_0 - C(A)_0 \quad (1)$$

$$C(A)_0 = C(A) + C(B) + C(E) + C(D) \quad (2)$$

$$C(L)_0 = C(L) + C(B) + C(E) + C(D) \quad (3)$$

$$\frac{dC(A)}{d\tau} = [-C(L)][k_1C(A) + k_3C(E)] \quad (4)$$

$$\frac{dC(L)}{d\tau} = [-C(L)][k_1C(A) + k_2C(A) + k_3C(B) + k_4C(E)] \quad (5)$$

$$\frac{dC(E)}{d\tau} = C(L)[k_3C(A) - k_4C(E)] \quad (6)$$

$$\frac{dC(D)}{d\tau} = C(L)[k_3C(B) + k_4C(E)] \quad (7)$$

$$\frac{dC(F)}{d\tau} = -\frac{dC(L)}{d\tau} = C(L)[k_1C(A) + k_2C(A) + k_3C(B) + k_4C(E)] \quad (8)$$

$$\frac{dC(B)}{d\tau} = C(L)[k_1C(A) - k_2C(B)] \quad (9)$$

Из соотношений (1)-(9) видно, что изучаемый процесс является достаточно сложным. Кроме того, он относится к интересному классу химических процессов с общим реагентом – в данном случае это ацетилант. Это обстоятельство позволяет перейти к системе параметрических уравнений относительной селективности путем деления кинетических уравнений на уравнение (4).

$$\frac{dC(B)}{dC(A)} = \frac{k_1C(A) - k_2C(B)}{k_1C(A) + k_3C(A)} = \frac{k_1 - k_2 \frac{C(B)}{C(A)}}{k_1 + k_3} = \frac{k_1}{k_1 + k_3} - \frac{k_2}{k_1 + k_3} \left[\frac{C(B)}{C(A)} \right] \quad (10)$$

$$\frac{dC(E)}{dC(A)} = \frac{k_3C(A) - k_4C(E)}{k_1C(A) + k_3C(A)} = \frac{k_3}{k_1 + k_3} - \frac{k_4}{k_1 + k_3} \left[\frac{C(E)}{C(A)} \right] \quad (11)$$

$$\frac{dC(D)}{dC(A)} = \frac{k_2C(B) + k_4C(E)}{k_1C(A) + k_3C(A)} = \frac{k_2}{k_1 + k_3} \left[\frac{C(B)}{C(A)} \right] + \frac{k_4}{k_1 + k_3} \left[\frac{C(E)}{C(A)} \right] \quad (12)$$

Таким образом, выражения (10)-(12) показывают, что соотношения концентраций целевого и побочных продуктов являются только функцией самих себя и соотношения кинетических констант соответствующих реакций. Для обычных адиабатических (протекающих по одной потенциальной гиперповерхности) реакций кинетические коэффициенты зависят почти исключительно от температуры [12, 13].

Кроме того, если выдвинутое предположение верно, то все реакции имеют одинаковый порядок (второй). В этом случае относительная селективность процесса не зависит от типа применяемого реактора и особенностей концентрационного профиля процесса. Явным образом на селективность и выход целевого продукта парацетамола должны влиять только температура, а также глубина протекания реакции (конверсия).

Справедливость сделанных предположений должна быть проверена экспериментально.

Заключение. Приведенные в настоящей работе материалы позволяют сделать следующее заключение.

1. Химический процесс синтеза парацетамола представляет собой систему превращений, в которых целевая реакция N-ацетилирования п-аминофенола осложнена как минимум тремя последовательно-параллельными побочными реакциями.

2. Для обеспечения высокого качества АФС и оптимизации технологии необходимо изучение химического процесса синтеза.

3. Процесс следует изучать на основании содержательной теоретической модели.

4. Для обеспечения надежности и достоверности экспериментальных данных необходимо прямым синтезом получить и идентифицировать характерные примеси.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.15.27 Кинетика, гомогенный катализ, горение, взрывы

31.19.29 Анализ органических веществ

31.21.25 Ароматические соединения

ЛИТЕРАТУРА

1. ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. 1. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/175> (дата обращения 18.05.2023)
2. Юсупов Р. Д. Совершенствование технологии получения и очистки субстанции парацетамол. Выпускная квалификационная работа: 18.04.01; СПХФУ. Санкт-Петербург, 2019. 85 с.
3. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. Вводный курс. пер. с англ. Москва: Химия, 2000. 176 с.
4. Ингольд К. Теоретические основы органической химии. Москва: Мир, 1973. 1055 с.
5. ГОСТ 24026-80 Исследовательские испытания. Планирование эксперимента. Термины и определения. Москва: Госстандарт, 1980. 19 с.
6. Хикс Ч. Основные принципы планирования эксперимента. Москва: МИР, 1967. 406 с.
7. Финни Д. Введение в теорию планирования экспериментов. Москва: Наука, 1970. 287 с.
8. Писаренко В. Н., Погорелов А. Г.: Планирование кинетических исследований. Москва: Изд-во АН СССР, 1969. 175 с.
9. Погорелов А. Г. Обратные задачи нестационарной химической кинетики. Системный подход. Москва: Наука, 2014. 389 с.
10. Эфрос Л. С., Горелик М. В. Химия и технология промежуточных продуктов. Ленинград: Химия, 1979. 544 с.
11. Lerner L. Identity of Purple Dye Formed by Peroxidic Oxidation of p-Aminophenol at Low pH. // Journal of Physical Chemistry A. 2011. Vol. 115. P. 9901–9910.
12. Тодес О. М. Неравновесная химическая кинетика и её применение. Москва: Наука, 1979. 248 с.
13. Жоров Ю. М. Кинетика промышленных органических реакций. Справочник. Москва: Химия, 1989. 384 с.

SUMMARY

ON OPTIMIZATION OF PARACETAMOL SYNTHESIS

Malaschenko E.V., 4th years, Rakultseva O.A., 4th years

Head: Friedman I.A., D.Sc., professor

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popov St. 14, Russian Federation

E-mail: ekaterina.malashchenko@spcpu.ru

The peculiarities of the chemical process for producing AFS paracetamol are characterized. The chemical process is based on a complex system of series-parallel reactions. The importance of accounting and the suppression of side-effects is noted. The necessity of optimization of the process of paracetamol synthesis on the basis of informative models has been substantiated.

Keywords: *paracetamol, chemical synthesis scheme, side reactions, by-products, idin-typification, experimental planning.*

REFERENCES

1. OFS.1.1.0006.15 «Farmaceuticheskie substancii» // Gosudarstvennaya farmakopeya RF. XIV izd. T. 1. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/175> (data obrashcheniya 18.05.2023) (in Russ)
2. Yusupov R. D. Improvement of technology of preparation and purification of paracetamol substance. Graduation qualification work: 18.04.01; SCPCU. SPb., 2019. 85 p. (in Russ)
3. Sykes P. Mechanisms of reactions in organic chemistry. Introductory course. p. c. Moscow: Chemistry, 2000. 176 p. (in Russ)
4. Ingold K. Theoretical bases of organic chemistry. Moscow: Mir, 1973. 1055 p. (in Russ)
5. GOST 24026-80 Research tests. Experimental planning. Terms and definitions. Moscow: Gosstandart, 1980. 19 p. (in Russ)
6. Hicks Ch. Basic principles of experiment planning. Moscow: MIR, 1967. 406 p. (in Russ)
7. Finny D. Introduction to the theory of planning experiments. Moscow: Nauka, 1970. 287 p. (in Russ)
8. Pisarenko V. N., Pogorelov A. G.: Planning of kinetic research. Moscow: AN USSR, 1969. 175 p. (in Russ)
9. Pogorelov A. G. Inverse problems of non-stationary chemical kinetics. System approach. Moscow: Nauka, 2014. 389 p. (in Russ)
10. Efros L. S., Gorelik M. V. Chemistry and technology of intermediate products. Leningrad.: Himiya, 1979. 544 p. (in Russ)
11. Lerner L. Identity of Purple Dye Formed by Peroxidic Oxidation of p-Aminophenol at Low pH. // Journal of Physical Chemistry A. 2011. Vol. 115. P. 9901-9910.
12. Todes O.M. Nonequilibrium chemical kinetics and its application. Moscow: Nauka, 1979. 248 p. (in Russ)
13. Zhorov Y.M. Kinetics of industrial organic reactions. Directory. Moscow: Nauka, 1989. 384 p. (in Russ)

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА АНАЛИЗА ГИДРАЗИДОВ И АЗИДОВ ПЕКТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Мяндина Т.А., маг. 2 года обучения

Руководитель: Тарадейко Т.И., кандидат фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: myandina.tatyana@pharminnotech.com

При проведении реакции пектиновой кислоты с гидразин гидратом получены производные, содержащие гидразидные группы, разработана методика количественного определения амидных групп с помощью гидроксамовой реакции.

Ключевые слова: физиологически активные полимеры, пектин, гидразид пектиновой кислоты, полимераналогичная реакция.

В настоящее время представляется перспективной концепция физиологически активных полимеров (ФАП) «прививочного» типа. Это специально сконструированные полимеры, состоящие из полимера-носителя, биологически активного вещества, «вставки», связывающей БАВ с полимером-носителем, и групп, определяющих растворимость и направленный транспорт ФАП. Включение БАВ в полимерную систему позволяет конструировать лекарственные вещества с заданным видом активности, с регулируемой фармакокинетикой (длительностью действия, распределением в организме, направленным транспортом в орган-мишень), определенным уровнем концентрации БАВ, метаболизмом и рядом других свойств.

В роли полимера-носителя могут выступать как белки, так и полисахариды [6]. Известны исследования свойств декстрана, карбоксиметилцеллюлозы, альгиновой кислоты для этой цели [4]. Однако эти полимеры могут быть труднодоступны и дороги, поэтому в этой связи большой интерес представляет пектин – природный полисахарид, молекула которого построена в основном из остатков α -1,4-связанных D-галактуроновых кислот. Химическое строение, физико-химические свойства, собственная биологическая активность [9] и практически полная безвредность по отношению к живым организмам делают пектин привлекательным полимерным материалом, который можно использовать в фармацевтической промышленности для конструирования физиологически активных полимеров, синтез которых позволяет повысить активность модифицированной производных и/или изменить схему их доставки к биоминиципи.

Ранее синтезированные гидразиды пектиновой кислоты [5] использовали для получения их азидов, которые являются активными ацилирующими агентами в реакциях с N-нуклеофилами. Однако анализ гидразидов иодометрическим титрованием затруднен из-за возможности образования в ходе синтеза т.н. «сшитых» гидразидных мостиков, которые в дальнейшем не вступают в реакцию образования азидов. В этой связи представляет большой интерес «гидроксамовый» метод определения гидразидных групп. «Гидроксамовый» метод широко применяется для анализа хлорангидридов, ангидридов, азидов и сложных эфиров карбоновых кислот, как низкомолекулярных, так и полимерных [7, 2, 3]. Эти соединения количественно превращаются в гидроксамовые кислоты и образуют окрашенные комплексы с Fe^{+3} (рис. 1).



Рисунок 1. Схема получения окрашенного комплекса гидроксамовых кислот с железом Fe^{+3}

Сами кислоты, их амиды и гидразиды реагируют с гидроксиламином в значительно более жестких условиях, и анализ их «гидроксамовым» методом применяется значительно реже. Ранее для анализа сложных эфиров, азидов, гидразидов и амидов полисахаридов были разработаны соответствующие спектрофотометрические методики, основанные на гидроксамовой реакции [8]. Однако химические и физико-химические свойства пектиновой кислоты и изученных полимеров настолько сильно отличаются, что нам не удалось использовать эти методики для анализа производных пектиновой кислоты. Поэтому нашей задачей было усовершенствовать уже известные методики для качественного и количественного исследования синтезированных веществ.

Материалы и методы. В работе использовали натриевую соль пектиновой кислоты (CAS № 9000-69-5). Молекулярная масса до 200000 Да. Содержание карбоксильных групп после переосаждения – 95%, степень этерификации $C_{\text{э}} = 0,23$ моль/моль-звено полисахарида.

Ацилирование гидразин гидрата. Натриевую соль пектиновой кислоты (0,5 г) растворяли в 5 мл гидразин гидрата в плоскодонной конической колбе на магнитной мешалке. Реакционную массу выдерживали при температуре 80°C в течение 6 часов. Затем к ней приливали избыток этанола, выпавший в осадок продукт растворяли в водной щелочи и снова осаждали этанолом для удаления ионно-связанного гидразина и сушили в вакууме (20-25 мм. рт. ст.) при 61°C в течение 2 ч. Выход составил 45-50 % от теоретического.

Гидразин гидрат взрывоопасен, горюч, токсичен. Все работы необходимо проводить в вытяжном шкафу в средствах индивидуальной защиты.

Синтез азидов пектиновой кислоты. Гидразид пектиновой кислоты растворяли в 1,6-3,2 мл 0,5 М водного раствора нитрита натрия, полученный раствор охлаждали до 0°C, доводили pH до 2 2,5 М водным раствором хлористоводород-

ной кислоты и выдерживали 1,5 часа. Образовавшийся раствор, а также растворы, полученные из него изменением pH до 7 и 11 0,1 М раствором гидроксида натрия, использовали для исследования устойчивости азидов ПК без их выделения.

Для анализа азид ПК осаждали из раствора спиртом, к образующейся суспензии добавляли 0,1 М водный раствор гидроксида натрия до pH 8, осадок центрифугировали и сушили в вакууме (20-25 мм рт. ст.) без нагревания.

Определение гидразидных групп методом подометрического титрования:

Точную навеску вещества (≈ 20 мг) растворяли в 30 – 50 мл воды, добавляли 200 мг соды и 5 мл 0,1 М йода. Смесь ставили в темное место на 30 мин при температуре 40°C. Затем колбу помещали в баню со льдом на 10 минут, после чего добавляли 2 мл раствора HCl, состоящего из 1V HCl и 2V H₂O. В качестве индикатора использовали раствор крахмала.

Титровали 0,1 М раствором Na₂S₂O₃, фиксируя точку эквивалентности по обесцвечиванию раствора.

Раствор сравнения содержал те же компоненты только без полисахарида.

Количество гидразидных групп в моносахаридном фрагменте определяли по формуле:

$$v_{\text{гидр.групп}} = (V_{\text{контроль}} - V_{\text{проба}}) * 0,025,$$

где $V_{\text{контроль}}$ – объём Na₂S₂O₃, пошедший на титрование раствора сравнения, мл;

$V_{\text{проба}}$ – объём Na₂S₂O₃, пошедший на титрование раствора содержащий образец, мл;

0,025 – коэффициент, определенный по калибровочному графику.

Спектрофотометрический метод анализ производных карбоксиэтилдекстрана:

Точную навеску образца гидразида карбоксиэтилдекстрана (8-12 мг) вносили в мерную пробирку на 10 мл, растворяли в 0,2 мл 1М раствора NaNO₂, приливали 0,2 мл 5М HCl и выдерживали 1,5 часа при 0-5°C. Затем добавляли 0,4 мл щелочного раствора гидросиламина, полученного смешением 2 мл 4М раствора NH₂OH·HCl и 4 мл 6М NaOH, и выдерживали 20 минут при 20°C. Далее к смеси приливали 0,5 мл 14% HCl, 0,5 мл 10% FeCl₃ в 0,1 М HCl и доводили объем дистиллированной водой до 10 мл.

Результаты и обсуждение. Ранее было показано, что наиболее удобным методом синтеза гидразида альгиновой кислоты является нагревание полисахарида в гидразингидрате [1]. Поэтому химическую модификацию пектина проводили по следующей схеме (рис. 2):



Рисунок 2. Схема синтеза гидразида и азида пектиновой кислоты

Полученные гидразиды представляют собой кремовые аморфные порошки, растворимые в воде, нерастворимые в этиловом спирте, эфире и других полярных и неполярных органических растворителях.

Полученные образцы характеризовали степенью замещения C_z (число гидразидных групп, приходящихся на мономерное звено полисахарида), а реакцию – по степени гидразидирования C_z (процент превращения сложноэфирных или карбоксильных групп пектиновой кислоты в гидразидные).

Количество гидразидных групп в синтезированных образцах определяли йодометрическим титрованием [7]. К сожалению, данный метод анализа позволяет определить общее содержание гидразидных групп и не дает представления о сшитых и свободных гидразидах. Поэтому за основу спектрофотометрического метода анализа гидразидов и азидов пектиновой кислоты была взята методика количественного определения производных карбоксиэтилдекстрана (КЭД). Она основана на количественном превращении гидразидов в азиды и, затем, в соответствующие гидроксамовые кислоты, которые с железом (III) образуют окрашенные растворы [7].

Для анализа использовали ранее полученные незамещенные гидразиды пектиновой кислоты по описанной выше методике. Использованные гидразиды имели степень гидразидирования от 0,04 до 0,27 моль/моль-звено.

Анализ проводили по методике, описанной выше для производных декстрана. Оптическую плотность окрашенных в красно-коричневый цвет растворов измеряли при 478 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см. Раствор сравнения – те же компоненты без полисахарида.

К сожалению, эта методика не позволяет получить воспроизводимые результаты при исследовании гидразидов пектиновой кислоты. В связи с этим мы увеличили избыток раствора нитрита натрия, а также проверили влияние времени синтезов азида и гидроксамовой кислоты на интенсивность окраски растворов образующихся комплексов, которую, в соответствии с ранее проведенными исследованиями, определяли при 485 нм.

В результате было установлено, что превращение гидразидов ПК в азиды со 100% выходом при 0°C происходит через 90 мин, а реакцию азидов с гидросиламином лучше всего проводить при 20°C в течение 60 мин. При этом относительная погрешность определения C_z менее 5% (таблица 1).

Для количественных определений использовали калибровочный график, из которого следует, что исследуемые растворы подчиняются закону разбавлений Бугера-Ламберта-Бера ($v_{\text{гидр.групп}} = 0,0337 * D$, $R^2=0,9701$, $n=9$). Для его построения

использовали образцы гидразидов пектиновой кислоты, количество гидразидных групп в которых было определено методом йодометрического титрования, а чистота доказана ИК-спектрофотометрией.

Таблица 1 – Результаты спектрофотометрического анализа некоторых образцов гидразидов пектиновой кислоты

Образцы	C _т моль/моль, определенная	
	йодометрическим методом	гидроксамовым методом
1	0,044±0,0001	0,044±0,0013
2	0,052±0,0000	0,053±0,0016
3	0,114±0,0003	0,104±0,0031
4	0,135±0,0000	0,134±0,0040
5	0,188±0,0000	0,183±0,0055
6	0,223±0,0000	0,221±0,0066
7	0,251±0,0033	0,261±0,0078
8	0,258±0,0006	0,268±0,0080
9	0,270±0,0004	0,281±0,0084

Таким образом, была разработана методика:

Точную навеску образца гидразида пектиновой кислоты (8-12 мг) вносили в мерную пробирку на 10 мл, растворяли в 0,4 мл 0,5М раствора NaNO₂, приливали 0,5 мл 2,5М HCl и выдерживали 1,5 часа при 0-5°C. Затем добавляли 0,4 мл щелочного раствора гидроксилamina, полученного смешением 2 мл 4М раствора NH₂OH·HCl и 4 мл 6М NaOH, и выдерживали 60 минут при 20°C. Далее к смеси приливали 1 мл 14% HCl, 0,5 мл 10% FeCl₃ в 0,1М HCl и доводили объем дистиллированной водой до 10 мл.

Данная методика позволила получить стабильные результаты с относительной погрешностью определения C_т не более 5_{отн}%. Так же, метод оказался незаменимым, т.к. позволил количественно анализировать незамещенные гидразиды ПК, пригодные для синтеза азидов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность
 61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья
 61.59.37 Химическая модификация высокомолекулярных соединений

ЛИТЕРАТУРА

1. Ансон С. И., Новиков Е. В., Иозеп А. А. О гидразиде альгиновой кислоты и исследование его реакции с ароматическими альдегидами // Журнал прикладной химии. 2008. Т. 81. №4. С. 611-614.
2. ОФС.1.7.2.0019.15 «Определение О-ацетильных групп в полисахаридных вакцинах» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. 2. 2018. URL: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/vol2/1113> (дата обращения 18.05.2023)
3. Дмитриева И. Г. Анализ органических лекарственных веществ : учебное пособие к лабораторным занятиям по фармацевтической химии для студентов специализации «Фармация» факультета ветеринарной медицины. Изд. 1-е. Краснодар, 2010. 51 с.
4. Иозеп А. А. Разработка путей модификации природных полисахаридов с целью создания новых биологически активных веществ. Дисс... доктора фарм. наук:15.00.02 / А. А. Иозеп; СПХФА. Санкт-Петербург, 1999. 409 с.
5. Мяндина Т. А., Подивилова Е. А. Синтез гидразидов пектиновой кислоты // Молодая фармация – потенциал будущего : Сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 2022 года. Санкт-Петербург, 2022. С. 48-51.
6. Платэ Н. А., Васильева А. Е. Физиологически активные полимеры и макромолекулярные терапевтические системы (обзор) // Высокомолекулярные соединения. 1982. Т.24. N4. С. 675-695
7. Сигтия С., Ханна Г.Дж. Количественный органический анализ по функциональным группам. Москва: Химия, 1983. 672 с.
8. Тарадейко Т. И., Кутькина Д. Н., Иозеп А. А. Разработка методики количественного анализа амидов аминокарбоксиальгиновой кислоты с помощью гидроксамовой реакции // Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 9-10 ноября 2016 г. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФА, 2016. С. 604-608.
9. Хатко З. Н., Апинова А. А., Хиштова Н. С., Стенина О. Н. Исследование антибактериальной активности пектиновых растворов по отношению к клиническим штаммам микроорганизмов // Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК-продукты здорового питания. 2017. N1 (15). С. 105-109.

SUMMARY

IMPROVEMENT OF THE SPECTROPHOTOMETRIC METHOD
OF ANALYSIS OF HYDRAZIDE AND PECTINE AZIDSMyandina T.A., 2nd year graduate studentAcademic advise: **Taradeiko T.I.**, candidate of pharmacology sciences, associate professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: myandina.tatyana@pharminnotech.com

Derivatives of polyacid that contain hydrazide groups were produced by conducting the reaction between pectic acid and hydrazine hydrate. Method of quantitative analysis of amide groups was developed by hydroxamic reaction.

Keywords: *physiologically active polymers, pectin, hydrazides of pectic acid, polymer analogous reaction.*

REFERENCES

1. Anson S. I., Novikova E. V., Iozep A. A. O gidrazide al'ginovoi kisloty i issledovanie ego reaktsii s aromaticheskimi al'degidami // ZHPKH. 2008. T.81. N4. P. 611-614. (in Russ)
2. OFS.1.7.2.0019.15 «Opreделение O-acetil'nyh grupp v polisaharidnyh vakcinah» // Gosudarstvennaya farmakopeya RF. XIV izd. T. 2. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/1113> (data obrashcheniya 18.05.2023) (in Russ)
3. Dmitrieva I.G. Analiz organicheskikh lekarstvennykh veshchestv: uchebnoe posobie k laboratornym zanyatiyam po farmacevticheskoy himii dlya studentov specializatsii «Farmaciya» fakul'teta veterinarnoj mediciny. Izd. 1-e. Krasnodar, 2010. 51 p. (in Russ)
4. Iozep A. A. Razrabotka putei modifikatsii prirodnykh polisaharidov s tsel'yu sozdaniya novykh biologicheskii aktivnykh veshchestv. Diss... doktora farm. nauk: 15.00.02 / A. A. Iozep; SPKHFA. Saint-Petersburg, 1999. 409 p. (in Russ)
5. Myandina T. A. Sintez gidrazidov pektinovoi kisloty / T. A. Myandina, E. A. Podivilova // Molodaya farmatsiya – potentsial budushchego : Sbornik materialov XII vsrossiiskoi nauchnoi konferentsii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiem, Saint-Petersburg, 14 marta – 18 2022 goda. – Saint-Petersburg, 2022. P. 48-51. (in Russ)
6. Plateh N. A., Vasil'eva A. E. Fiziologicheskii aktivnye polimery i makromolekulyarnye terapevticheskie sistemy (obzor) // Vysokomolekulyarnye soedineniya. 1982. Vol.24. N4. P. 675-695 (in Russ)
7. Siggia S., Khanna G. Dzh. Kolichestvennyi organicheskii analiz po funktsional'nykh gruppam. Moscow: Khimiya, 1983. 672 p. (in Russ)
8. Taradeiko T. I., Kut'kina D. N., Iozep A. A. Razrabotka metodiki kolichestvennogo analiza amidov aminokarbonilal'ginovoi kisloty s pomoshch'yu gidroksamovoi reaktsii // Sbornik materialov IV Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovatsii v zdorov'e natsii», Sankt-Peterburg, 9-10 noyabrya 2016 g. Saint-Petersburg: Izd-vo SPKHFA, 2016. P. 604-608. (in Russ)
9. Khatko Z. N. Ashinova A. A., Khishtova N. S., Stenina O. N. Issledovanie antibakterial'noi aktivnosti pektinovykh rastvorov po otnosheniyu k klinicheskim shtammam mikroorganizmov // TPPP APK. 2017. N1 (15). P. 105-109. (in Russ)

УДК 615.011

ЛИОФИЛИЗАЦИЯ КАК СПОСОБ МОДИФИКАЦИИ
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Панков Д.И., студ. 5 курса

Научные руководители: **Терехов Р.П.**, канд. фарм. наук, доцент

(ORCID: 0000-0001-9206-8632; ResearcherID: M-8059-2019),

Селиванова И.А., докт. фарм. наук, профессор (ORCID: 0000-0002-2244-445X)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2, Российская Федерация

E-mail: pankov_d_i@student.sechenov.ru

Одним из свойств фармацевтической субстанции, влияющих на ее биодоступность, является растворимость. В статью приведен систематический обзор публикаций за период с 2012 по 2022 год. Исследование выполнено в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). Для лиофилизированных форм отмечена тенденция к повышению растворимости и аморфизации по сравнению с исходными объектами. На основании проведенного анализа литературы можно утверждать, что лиофилизация является перспективным методом для оптимизации свойств лекарственных средств.

Ключевые слова: *лиофилизация, фармацевтическая субстанция, физико-химические свойства, биофармацевтические свойства, растворимость, систематический обзор.*

Повышение биологической доступности лекарственных средств является актуальной задачей для фармацевтической науки. Низкую биодоступность субстанций часто связывают с их ограниченной растворимостью в воде. Изменение водородного показателя растворителя представляет собой классический способ увеличения растворимости [1]. В настоящее время все чаще применяют кокристаллизацию [2], сушку с использованием сверхкритических растворителей [3], получают клатраты и микроэмульсии молекул действующих веществ с биополимерами [4-5]. Наряду с этими методами повысить растворимость можно при помощи лиофилизации. Данная технология заключается в замораживании раствора, который затем помещают в вакуум, где происходит сублимация льда.

Важное преимущество лиофилизации является отсутствие воздействия высоких температур на лекарственное средство, что позволяет применять ее для термолабильных веществ. Кроме того, сублимированный растворитель можно использовать повторно [6].

Установлено, что физико-химические параметры лиофилизатов выгодно отличают их от простых физических смесей [7-8]. Однако до настоящего времени не проведена систематическая оценка возможности модификации фармацевтических субстанций путем лиофилизации.

Цель работы: выявить тенденции использования лиофильной сушки для направленного изменения свойств фармацевтических субстанций.

Материалы и методы. Систематический обзор выполнен в соответствии с руководством Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [9]. Литературный поиск осуществляли в системе Google Scholar за период с 2012 по 2022 год. Ключевыми словами, согласно стратегии поиска, были: «лиофилизация», «фармацевтическая субстанция», «оптимизация». Для дальнейшего анализа отобрали 21 статью. Процесс скрининга литературных источников отражен на блок-схеме (рис. 1).



Рисунок 1. Блок-схема этапов поиска литературных источников в соответствии с руководством PRISMA

Результаты и обсуждение. На протяжении изучаемого периода наблюдали устойчивый рост числа статей по данной тематике, что можно объяснить ее актуальностью и интересом научного сообщества к фазовой модификации фармацевтических субстанций путем лиофилизации (рис. 2).

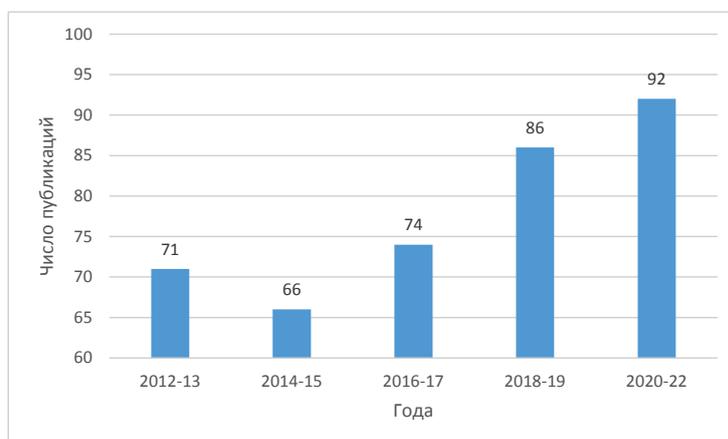


Рисунок 2. Динамика изменения числа статей по заданной тематике

Как правило, лекарственные вещества, попавшие в выборку, характеризуются низкой растворимостью в воде, но хорошей проницаемостью (класс II по Биофармацевтической Классификации Соединений).

Лиофильная сушка имеет две модификации: сверхбыстрая и распылительная [10]. Первый способ предполагает нанесение по каплям высушиваемого вещества на стенки предварительно охлажденной колбы, которую затем присоединяют к коллектору лиофильной сушилки. В случае второго варианта пробу распыляют в сосуд с жидким азотом, полученный аэрозоль замораживают и помещают в вакуум. В ходе обзора литературы выявлена тенденция к применению лиофилизации в тандеме с другими технологическими приемами (21% статей). Так, суспензию будесонида получали растворением в сверхкритическом диоксиде углерода, затем лиофилизировали [11]. Смесь мелоксикама с парацетамолом перед лиофильной сушкой обрабатывали ультразвуком [12]. Раствор глибенкламида лиофилизировали и далее гомогенизировали под высоким давлением [13].

Лиофилизаты анализировали по физико-химическим, фармакологическим и биофармацевтическим параметрам. Физико-химические свойства оценивали методами:

- термическими (дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрия) [14],
- рентгеновскими (порошковая рентгеновская дифракция, микрорентгеновская компьютерная томография) [15],
- микроскопическими (сканирующая электронная микроскопия, поляризованная световая микроскопия и атомно-силовая микроскопия) [16],
- спектральными методами (инфракрасная спектроскопия, спектроскопия ядерного магнитного резонанса) [17].

В рамках анализа фармакологических свойств измеряли фармакокинетические параметры, такие как максимальная концентрация и время ее достижения, площадь под кривой «концентрация-время» [18]. Проводили тесты растворимости и проницаемости. Результаты описанных выше исследований сравнивали со свойствами исходных субстанций или образцов, полученных другими методами [18-19] (Таблица 1).

Таблица 1 – Влияние фазовой модификации на растворимость фармацевтических субстанций

АФС	Метод фазовой модификации	Растворимость, мкг/мл	Ссылка
Мелоксикам-парацетамол	Лиофилизация	37730±3490	[12]
	Горячее испарение	12300±1060	
Гликлазид	Лиофилизация	61,8	[20]
	Охлаждение расплава	121,2	
	Испарение при пониженном давлении без предварительной заморозки	68,0	
Нисолдипин	Лиофилизация	123,89±6,11	[21]
	Роторное испарение	111,85±2,25	
	Смешивание горячего расплава	117,41±2,21	

В подавляющем большинстве работ описано улучшение профиля растворимости лиофилизатов благодаря уменьшению размеров и увеличению площади поверхности частиц фармацевтической субстанции. На физико-химические свойства продукта, полученного путем лиофилизации, в значительной степени влияют используемые вспомогательные вещества, такие как:

- матрицеобразующие наполнители и связующие (мальтодекстрин, гидроксипропилкрахмал, альгинат натрия, метилцеллюлоза, желатин);
- коформеры (β-циклодекстрин, нарингин);
- солюбилизаторы и соразтворители (полисорбат, полиэтиленгликоль, полоксамер);
- криопротекторы (маннит, сахароза) (Таблица 2).

М. Оо и соавт. обнаружили увеличение не только растворимости, но и проницаемости лиофилизата. Так, доля нисолдипина, перешедшего через клеточную мембрану, составляет 51,55 % для лиофилизата против 31,26 % для субстанции до сушки [21]. Помимо улучшения растворимости при лиофильной сушке, в отличие от термических методов воздействия, сохраняется стабильность системы. Так, например, отношение размера наночастиц поли-ε-капролактона, которые были получены с 5% поливинилового спиртом, до и после размораживания близко к единице, что подтверждает их высокую стабильность [19].

Таблица 2 – Влияние вспомогательных веществ при лиофилизации на растворимость фармацевтических субстанций

Субстанция	Вспомогательные вещества	Модификация метода лиофилизации	Растворимость, мкг/мл		Увеличение растворимости	Ссылка
			до сушки	после сушки		
SHetA2	Kolliphor HS 15 и трегалоза	Сверхбыстрая	0,02	10,26	513,0 ×	[10]
		Распылительная		8,14	407,0 ×	
Мелоксикам-парацетамол	Этанол/вода	Сонификация	5190,00	37730,00	7,3 ×	[12]

Субстанция	Вспомогательные вещества	Модификация метода лиофилизации	Растворимость, мкг/мл		Увеличение растворимости	Ссылка
			до сушки	после сушки		
Флутамид	Pluronic F127, трет-бутанол	-	13,00	35,00	2,7 ×	[22]
	ПЭГ, трет-бутанол		13,00	34,00	2,6 ×	
	ПВП, трет-бутанол		12,00	26,00	2,2 ×	
Нисолдинин	ПВП К30, poloxamer 188	-	63,33	123,89	2,0 ×	[21]
Гликлазид	Метанол	-	56,30	61,80	1,1 ×	[20]

Заключение

- Описана успешная мировая практика применения лиофильной сушки как метода оптимизации физико-химических, биофармацевтических и фармакологических свойств субстанций.
- Обнаружены перспективы использования лиофилизации в комбинации с такими методами, как растворение в сверхкритическом растворителе, обработка ультразвуком и гомогенизация под высоким давлением.
- Установлено, что корреляция между технологическими параметрами лиофилизации и свойствами конечного продукта является актуальной проблемой и требует систематического изучения.

Таким образом, лиофилизация – перспективный метод оптимизации свойств фармацевтических субстанций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Метод солеобразования в технологии получения инъекционных лекарственных форм плохо растворимых противопухолевых соединений / О. Л. Орлова [и др.] // Фармация. 2019. Т. 68. N 4. С. 17. doi.org/10.29296/25419218-2019-04-03
2. Pharmaceutical cocrystal drug products: an outlook on product development / R. Shaikh [et al.] // Trends in pharmacological sciences. 2018. Vol. 39(12). P. 1033–1048. doi.org/10.1016/j.tips.2018.10.006
3. Supercritical fluid technology: an emphasis on drug delivery and related biomedical applications / R. K. Kankala [et al.] // Advanced healthcare materials. 2017. Vol. 6(16). P. 1700433. doi.org/10.1002/adhm.201700433
4. Cyclodextrin-based delivery systems for chemotherapeutic anticancer drugs: a review / B. Tian [et al.] // Carbohydrate polymers. 2020. Vol. 232. P. 115805. doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115805
5. Разработка микроэмульсии с дигидрохверцетином и ее биофармацевтическая оценка / М. В. Карлина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т. 43. N 6. С. 46–48. doi.org/10.30906/0023-1134-2009-43-6-46-48
6. Lyophilization freeze drying-an review / G. R. Nireesha [et al.] // International journal of novel trends in pharmaceutical sciences. 2013. Vol. 3(4). P. 87–98.
7. The formation and effect of mannitol hemihydrate on the stability of monoclonal antibody in the lyophilized state / M. Anko [et al.] // International journal of pharmaceuticals. 2019. Vol. 564. P. 106–116. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.04.044
8. Coamorphous active pharmaceutical ingredient–small molecule mixtures: considerations in the choice of cofomers for enhancing dissolution and oral bioavailability / A. Newman. [et al.] // Journal of pharmaceutical sciences. 2018. Vol. 107(1). P. 5–17. doi.org/10.1016/j.xphs.2017.09.024
9. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration / A. Liberati [et al.] // Journal of clinical epidemiology. 2009. Vol. 62(10). P. e1–e34. doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136
10. Cryogenic fabrication of dry powders to enhance the solubility of a promising anticancer drug, SHetA2, for oral administration / M. Ibrahim [et al.] // AAPS PharmSciTech. 2019. Vol. 20(1) P. 1–10. doi.org/10.1208/s12249-018-1204-z
11. Improved respirable fraction of budesonide powder for dry powder inhaler formulations produced by advanced supercritical CO₂ processing and use of a novel additive / Y. Miyazaki [et al.] // International journal of pharmaceuticals. 2017. Vol. 528(1-2). P. 118–126. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.002
12. Meloxicam-paracetamol binary solid dispersion systems with enhanced solubility and dissolution rate: preparation, characterization, and in vivo evaluation / M. Al-Remawi [et al.] // Journal of Pharmaceutical Innovation. 2017. Vol. 12(3). P. 206–215. doi.org/10.1007/s12247-017-9281-1
13. Process optimization of a novel production method for nanosuspensions using design of experiments (DoE) / J. Salazar [et al.] // International journal of pharmaceuticals. 2011. Vol. 420(2). P. 395–403. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.09.003
14. Efavirenz dissolution enhancement III: Colloid milling, pharmacokinetics and electronic tongue evaluation / C.R. Hoffmeister [et al.] // European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017. Vol. 99. P. 310–317. doi.org/10.1016/j.ejps.2016.12.032
15. Isomorphous salts of anti-HIV saquinavir mesylate: exploring the effect of anion-exchange on its solid-state and dissolution properties / C. Fandaruff [et al.] // Crystal Growth & Design. 2015. Vol. 15(11). P. 5233–5239. doi.org/10.1021/acs.cgd.5b00696
16. Pharmaceutical Material Engineering: Evaluation of Carvedilol Polymorphs II and III Surface by Packing, Modeling, and Atomic Force Measurements / B. Sylvester [et al.] // Crystal Growth & Design. 2020. Vol. 20(12). P. 7901–7909. doi.org/10.1021/acs.cgd.0c01172
17. Solid form of indapamide recrystallized from acetonitrile/diethyl ether solvent mixture / L. M. Rus [et al.] // AIP Conference Proceedings. 2012. Vol. 1425(1). P. 39–42. doi.org/10.1063/1.3681961

18. Selection of bionic Co-former improves the dissolution of Neohesperidin via Co-amorphous solid dispersion with Naringin / L. Jun [et al.] // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2022. Vol. 181. P. 159–172. doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.11.013
19. A pilot study of freeze drying of poly (epsilon-caprolactone) nanocapsules stabilized by poly (vinyl alcohol): formulation and process optimization / W. Abdelwahed [et al.] // *International journal of pharmaceutics*. 2006. Vol. 309(1-2). P. 178–188. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.10.003
20. Characterization, quantification and stability of differently prepared amorphous forms of some oral hypoglycaemic agents / R. Chadha [et al.] // *Pharmaceutical development and technology*. 2013. Vol. 18(2). P. 504–514. doi.org/10.3109/10837450.2012.723719
21. Effects of Different Formulation Methods on Drug Crystallinity, Drug-Carrier Interaction, and Ex Vivo Permeation of a Ternary Solid Dispersion Containing Nisoldipine / M. K. Oo [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2021. Vol. 16(1). P. 26–37. doi.org/10.1007/s12247-019-09415-2
22. Lyophilization monophasic solution technique for preparation of amorphous flutamide dispersions / N. Elgindy [et al.] // *Drug development and industrial pharmacy*. 2011. Vol. 37(7). P. 754–764. doi.org/10.3109/03639045.2010.539232

SUMMARY

LYOPHILIZATION AS AN APPROACH OF PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES MODIFICATION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS

Pankov D.I., 5th year student

Scientific supervisors: Terekhov R.P., Ph.D., Associate Professor, Selivanova I.A., D.Sc., Professor

Sechenov First Moscow State Medical University

8 Trubetskaya str., building 2, Moscow, 119991, Russian Federation

E-mail: pankov_d_i@student.sechenov.ru

Solubility is one of the key properties of an active pharmaceutical ingredients (APIs), that impact on its bioavailability. Soften substances dried by lyophilization are characterized by increased solubility comparing with initial materials. The research provides a systematic review of articles, that were published from 2012 to 2022. The study was carried out in accordance with the guidelines of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). The tendency to increase of solubility and amorphization of APIs was found for lyophilized substances. Based on the literature analysis, it can be considered that lyophilization is a promising approach for the properties optimization of drug materials.

Keywords: *lyophilization, pharmaceutical substance, physico-chemical properties, biopharmaceutical properties, solubility, systematic review*

REFERENCES

1. Metod soleobrazovaniya v tehnologii polucheniya inyeckionnykh lekarstvennykh form ploho rastvorimyykh protivopuholovyykh soedineniy / O. L. Orlova [et al.] // *Farmacija*. 2019. Vol. 68(4). P. 17. (in Russ). doi.org/10.29296/25419218-2019-04-03 (In Russ)
2. Pharmaceutical cocrystal drug products: an outlook on product development / R. Shaikh [et al.] // *Trends in pharmacological sciences*. 2018. Vol. 39(12). P. 1033–1048. doi.org/10.1016/j.tips.2018.10.006
3. Supercritical fluid technology: an emphasis on drug delivery and related biomedical applications / R. K. Kankala [et al.] // *Advanced healthcare materials*. 2017. Vol. 6(16). P. 1700433. doi.org/10.1002/adhm.201700433
4. Cyclodextrin-based delivery systems for chemotherapeutic anticancer drugs: A review / B. Tian [et al.] // *Carbohydrate polymers*. 2020. Vol. 232. P. 115805. doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115805
5. Razrabotka mikrojemul'sii s digidrokvercetinom i ee biofarmaceuticheskaya ocenka / M. V. Karlina [et al.] // *Himikofarmaceuticheskij zhurnal*. 2009. Vol. 43(6). P. 46–48. (in Russ). doi.org/10.30906/0023-1134-2009-43-6-46-48 (In Russ)
6. Lyophilization freeze drying-an review / G. R. Nireesha [et al.] // *International journal of novel trends in pharmaceutical sciences*. 2013. Vol. 3(4). P. 87–98.
7. The formation and effect of mannitol hemihydrate on the stability of monoclonal antibody in the lyophilized state / M. Anko [et al.] // *International journal of pharmaceutics*. 2019. Vol. 564. P. 106–116. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.04.044
8. Coamorphous active pharmaceutical ingredient–small molecule mixtures: considerations in the choice of cofomers for enhancing dissolution and oral bioavailability / A. Newman. [et al.] // *Journal of pharmaceutical sciences*. 2018. Vol. 107(1). P. 5–17. doi.org/10.1016/j.xphs.2017.09.024
9. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration / A. Liberati [et al.] // *Journal of clinical epidemiology*. 2009. Vol. 62(10). P. e1–e34. doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136
10. Cryogenic fabrication of dry powders to enhance the solubility of a promising anticancer drug, SHetA2, for oral administration / M. Ibrahim [et al.] // *AAPS PharmSciTech*. 2019. Vol. 20(1) P. 1–10. doi.org/10.1208/s12249-018-1204-z
11. Improved respirable fraction of budesonide powder for dry powder inhaler formulations produced by advanced supercritical CO₂ processing and use of a novel additive / Y. Miyazaki [et al.] // *International journal of pharmaceutics*. 2017. Vol. 528(1-2). P. 118–126. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.002
12. Meloxicam–paracetamol binary solid dispersion systems with enhanced solubility and dissolution rate: preparation, characterization, and in vivo evaluation / M. Al-Remawi [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2017. Vol. 12(3). P. 206–215. doi.org/10.1007/s12247-017-9281-1

13. Process optimization of a novel production method for nanosuspensions using design of experiments (DoE) / J. Salazar [et al.] // International journal of pharmaceutics. 2011. Vol. 420(2). P. 395–403. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.09.003
14. Efavirenz dissolution enhancement III: Colloid milling, pharmacokinetics and electronic tongue evaluation / C.R. Hoffmeister [et al.] // European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017. Vol. 99. P. 310–317. doi.org/10.1016/j.ejps.2016.12.032
15. Isomorphous salts of anti-HIV saquinavir mesylate: exploring the effect of anion-exchange on its solid-state and dissolution properties / C. Fandaruff [et al.] // Crystal Growth & Design. 2015. Vol. 15(11). P. 5233–5239. doi.org/10.1021/acs.cgd.5b00696
16. Pharmaceutical Material Engineering: Evaluation of Carvedilol Polymorphs II and III Surface by Packing, Modeling, and Atomic Force Measurements / B. Sylvester [et al.] // Crystal Growth & Design. 2020. Vol. 20(12). P. 7901–7909. doi.org/10.1021/acs.cgd.0c01172
17. Solid form of indapamide recrystallized from acetonitrile/diethyl ether solvent mixture / L. M. Rus [et al.] // AIP Conference Proceedings. 2012. Vol. 1425(1). P. 39–42. doi.org/10.1063/1.3681961
18. Selection of bionic Co-former improves the dissolution of Neohesperidin via Co-amorphous solid dispersion with Naringin / L. Jun [et al.] // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2022. Vol. 181. P. 159–172. doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.11.013
19. A pilot study of freeze drying of poly (epsilon-caprolactone) nanocapsules stabilized by poly (vinyl alcohol): formulation and process optimization / W. Abdelwahed [et al.] // International journal of pharmaceutics. 2006. Vol. 309(1-2). P. 178–188. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.10.003
20. Characterization, quantification and stability of differently prepared amorphous forms of some oral hypoglycaemic agents / R. Chadha [et al.] // Pharmaceutical development and technology. 2013. Vol. 18(2). P. 504–514. doi.org/10.3109/10837450.2012.723719
21. Effects of Different Formulation Methods on Drug Crystallinity, Drug-Carrier Interaction, and Ex Vivo Permeation of a Ternary Solid Dispersion Containing Nisoldipine / M. K. Oo [et al.] // Journal of Pharmaceutical Innovation. 2021. Vol. 16(1). P. 26–37. doi.org/10.1007/s12247-019-09415-2
22. Lyophilization monophasic solution technique for preparation of amorphous flutamide dispersions / N. Elgindy [et al.] // Drug development and industrial pharmacy. 2011. Vol. 37(7). P. 754–764. doi.org/10.3109/03639045.2010.539232

УДК 54:547.8

ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-А]ПИРИДИНОВ ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ВИНИЛХРОМОНОВ

Пыпа Ю.В., маг. 1 года обучения, Кустин Р.П., асп. 3 года обучения

Руководитель: Чернов Н. М., канд. хим. наук, ст. науч. сотр.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: yuliya.pyra@spcpu.ru; kustin.roman@spcpu.ru

Изучена реакция производных хромонсодержащих цианакрилатов с бензгидразидом. Показано, что реакция протекает в спирте при нагревании и приводит к образованию соответствующих [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинов.

Ключевые слова: 3-винилхромон, [1,2,4]триазол[1,5-а]пиридин, гидразид, реакция ANRORC.

Электронодефицитные 3-винилхромоны – полиэлектрофильные субстраты, известные в качестве удобных и многогранных структурных блоков в синтезе различных гетероциклических систем.

Ряд 3-винилхромонсодержащих соединений включает в себя самые разнообразные структуры [1], при этом достаточно подробно химическое поведение изучено только для некоторых [2]. Так, особый интерес вызывают 3-винилхромоны с двумя электроакцепторными группами в составе винильного фрагмента, поскольку 5 электрофильных центров в такой структуре могут приводить к большой вариативности продуктов при взаимодействии с различными нуклеофилами. На кафедре органической химии СПбФУ были исследованы отдельные представители таких 3-винилхромонсодержащих соединений в реакциях с таким 1,2-бинуклеофилом как гидразин, при этом были получены и охарактеризованы различные гетероароматические структуры с хорошими выходами (рис. 1) [3]. Использование же для реакции бинуклеофильных агентов, один из центров которых деактивирован, может заметно изменить ход синтеза и привести к новым типам гетероциклических систем. Таким образом, целью нашей работы явилось исследование реакции хромонсодержащих цианакрилатов с гидразидами карбоновых кислот

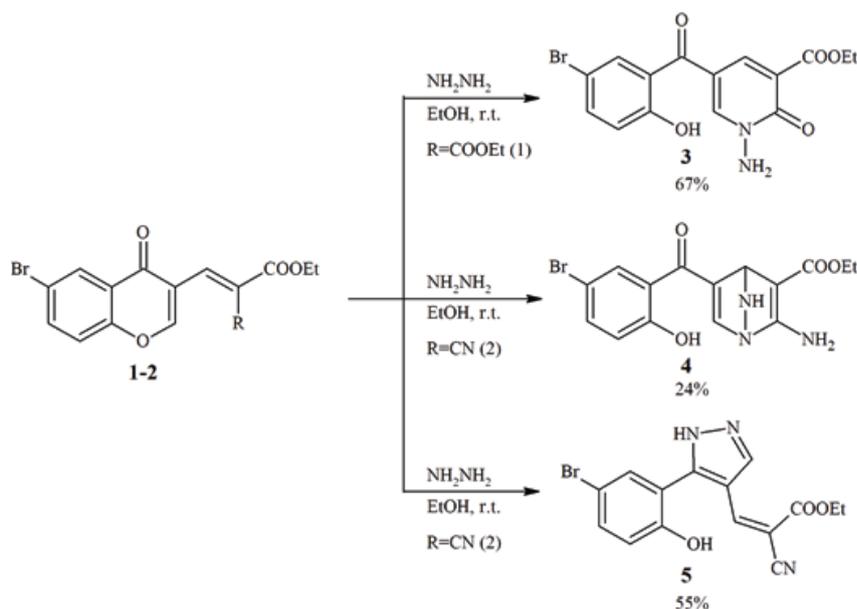
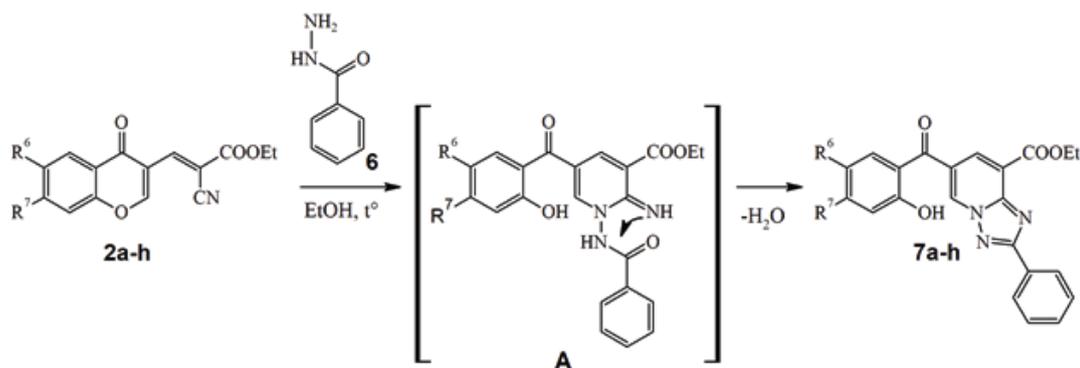


Рисунок 1. Схема взаимодействия винилхромонов 1-2 с гидразином

Результаты и их обсуждение. Объектами исследования стал ряд производных 3-винилхромона **2a-h**, имеющие разные заместители в положениях 6 и 7. Эти молекулы вводили в реакцию с бензгидразидом **6** (1.2 эквивалента) в среде этанола с дальнейшим кипячением в течении 1-1.5 часов. Конец реакции контролировали по ТСХ (этилацетат/гексан=1/1) на пластинках Silufol-UV-254, детектирование в УФ-свете. Далее реакционную массу охлаждали и отфильтровывали выпавший осадок продукта.



$R^6, R^7 = \text{Cl, H(a); Br, H(b); F, H(c); H, H(d); Me, H(e); MeO, H(f); H, Me(g); Me, Me(h)}$

Рисунок 2. Схема взаимодействия винилхромонов 2a-h с бензгидразидом

Строение полученных соединений доказано с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , анализ проводился на спектрометре Bruker AM-400.

В результате проведенных опытов был получен ряд веществ **7a-h** с выходами 42-72%. Реакция проходила в простых условиях за малый промежуток времени. При этом структура полученных соединений имеет триазолпиридиновый фрагмент. Можно предположить, что его образование обусловлено первой атакой гидразида по атому углерода C-2 пиридинового кольца и его последующим раскрытием. Вторая атака, вероятно, протекает по атому углерода нитрильной группы, после которой замыкается пиридиновое кольцо с образованием интермедиата **A**. Третья атака проходит по карбонильному атому углерода гидразида образовавшейся иминогруппой, вследствие чего замыкается триазольная система.

Заключение. Таким образом, было изучено взаимодействие 3-винилхромонов с гидразином, в ходе реакции получен ряд новых производных [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинов с хорошими выходами. Синтез шел в простых условиях, продукт выделяли кристаллизацией.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00 ХИМИЯ

31.21.27 Гетероциклические соединения

ЛИТЕРАТУРА

1. Ali T. E., Ibrahim M. A., El-Gohary N. M., El-Kazak A. M. 3-Formylchromones as diverse building blocks in heterocycles synthesis // European Journal of Chemistry. 2013. Vol. 4. P. 311–328. DOI: 10.5155/eurjchem.4.3.311-328.815
2. Kustin R. P., Chernov N. M., Shutov R. V., Yakovlev I. P. Reactions of ethyl 3-(4-oxo-4H-chromen-3-yl)prop-2-enoates with 1,2-binucleophiles // Russian Journal of General Chemistry. 2022. Vol. 92. No. 9. P. 1604-1609. DOI: 10.1134/S1070363222090031
3. Кустин Р. П. Взаимодействие 6-бром-3-винилхромон с гидразином // Сборник материалов XI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 15 марта – 23 апреля 2021 г.: в 2 т. Т.1. Санкт-Петербург: Изд-во СПбХФУ, 2021. С. 6-8.

SUMMARY

PREPARATION OF NEW [1,2,4]TRIAZOL[1,5-A]PYRIDINES FROM 3-VINYLCROMONE DERIVATIVES

Рупа Y.V., 1st year master's student, Kustin R.P., 3rd year PhD student

Academic adviser: Chernov N.M., PhD, Senior Researcher

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: yuliya.pupa@spcpu.ru; kustin.roman@spcpu.ru

The reaction of derivatives of chromone-containing cyanoacrylates with benzhydrazide has been studied. It was shown that the reaction proceeds in alcohol on heating and leads to the formation of [1,2,4]triazole[1,5-a]pyridines.

Keywords: 3-vinylchromone, [1,2,4]triazole[1,5-a]pyridine, hydrazide, ANRORC reaction.

REFERENCES

1. Ali T. E., Ibrahim M. A., El-Gohary N. M., El-Kazak A. M. 3-Formylchromones as diverse building blocks in heterocycles synthesis // European Journal of Chemistry. 2013. Vol. 4. P. 311–328. DOI: 10.5155/eurjchem.4.3.311-328.815
2. Kustin R. P., Chernov N. M., Shutov R. V., Yakovlev I. P. Reactions of ethyl 3-(4-oxo-4H-chromen-3-yl)prop-2-enoates with 1,2-binucleophiles // Russian Journal of General Chemistry. 2022. Vol. 92. No. 9. P. 1604-1609. DOI: 10.1134/S1070363222090031
3. Kustin R. P. Interaction of 6-bromo-3-vinylchromones with hydrazine // Collection of materials of the XI All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation «Young pharmacy – the potential of the future», St. Petersburg, March 15 – April 23, 2021: in 2 vols. V.1. St. Petersburg: SPCPU Publishing House, 2021. P. 6-8. (In Russ)

УДК 54:547.8

ОПТИМИЗАЦИЯ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИДИНА ИЗ 3-ФОРМИЛХРОМОНОВ

Сельцова Е.М., маг. 1 года обучения

Руководитель: Чернов Н.М., канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Elizaveta.Selcova@spcpu.ru

Рассмотрены особенности синтеза тетразоло[1,5-а]пиридинов в разных растворителях и при замене катализатора. Были подобраны оптимальные условия проведения реакции получения тетразоло[1,5-а]пиридинов из 3-формилхромон.

Ключевые слова: реакция Кнёвенагеля, рециклизация, тетразол, 3-формилхромон.

Ранее был разработан метод синтеза производных тетразоло[1,5-а]пиридинов **3** из 3-формилхромон **1** с помощью реакции Кнёвенагеля, которую проводили в спирте при катализе пиридином. Выходы данной реакции были низки [1]. Однако известно, что данные соединения могут обладать антимикробной и противовоспалительной активностью. Также салицилол является важным скаффолдом, которые важны для процесса регенерации костей [2]. Таким образом, найденный способ получения тетразоло[1,5-а]пиридинов **3** (рис. 1) необходимо развивать, поэтому для оптимизации его синтеза был проведен ряд экспериментов с целью увеличения выхода реакции (таблица).

Изначально реакцию вели в этаноле при катализе пиридином. Контроль хода реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol-UV-254, детектирование в УФ-свете. Выход данной реакции был сравнительно мал – 41-45%. Тогда было принято решение о варьировании условий проведения реакции.

Одним из путей оптимизации было избавление от пиридина, который в силу основных свойств способен мешать выделению продукта реакции. Таким образом, заменив пиридин на DBU (таблица, опыт 2), удалось сократить время конверсии исходного хромона, но при этом возросла роль побочных реакций, в результате выделить чистый продукт не удалось. Следовательно, встал вопрос о нейтрализации пиридина и удалении его из реакционной массы после реакции. Вследствие того, что пиридин может образовывать соли хорошо растворимые в воде убрать его из реакционной массы

можно очень простым методом: нейтрализация его с помощью закисления соляной кислотой и декантирования образовавшегося водного слоя.

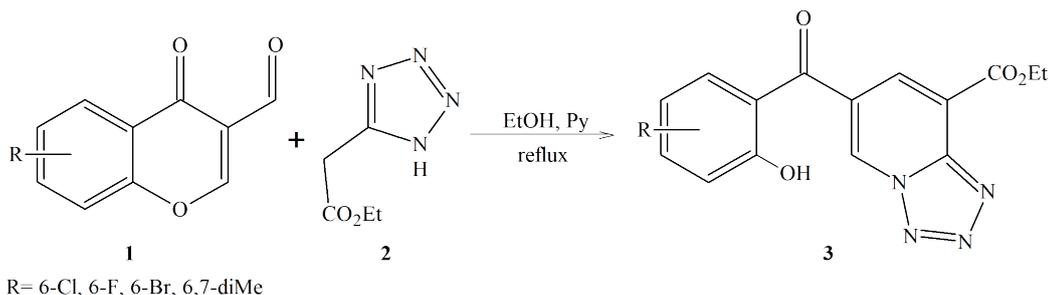


Рисунок 1. Способ синтеза тетразоло[1,5-а]пиридинов из 3-формилхромонов

Вторым направлением оптимизации стал подбор растворителя, так как данная структура хорошо растворима в спирте, и полностью извлечь продукт из реакционной массы не представлялось возможным. Результаты по проведению синтеза в разных растворителях представлена в таблице. Самым оптимальным растворителем для данной реакции показал себя бензол, так как из него продукты выделяется с выходом 49-84% и при этом является чистым по данным спектроскопии ЯМР.

Таблица – Результаты проведенных опытов

№ опыта	Заместитель	Растворитель	Катализатор	T, °C	Время реакции	Выход реакции
1	Br	MeCN	Py	82	4	82
2	Br	MeCN	DBU	82	2	34
3	Br	Py	Py	115	7	25
4	Br	ИПС	Py	94	3	67
5	Br	бензол	Py	78	4	49
6	Br	MeCN	Py	82	6	83
7	Br	C ₃ H ₇ OH	Py	94	6	42
8	F	бензол	Py	78	4	84
9	diMe	бензол	Py	78	4	68
10	Cl	бензол	Py	78	3,5	57

Таким образом исследование реакции синтеза тетразолопиридинов показало, что наиболее оптимальными условиями синтеза является кипячение замещенных 3-формилхромонов с этилтетразол-5-илацетатом в бензоле при катализе пиридином.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00 ХИМИЯ

31.21.27 Гетероциклические соединения

ЛИТЕРАТУРА

- Сельцова Е. М. Особенности взаимодействия производных 3-формилхромона с этил-1H-тетразол-5-илацетата / Е. М. Сельцова., Н. М. Чернов // Сборник материалов XII всероссийской научной конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». Санкт-Петербург. 2022. С.57-58.
- Guo D. G., Advances in chromone-based reactants in the ring opening and skeletal reconstruction reaction: access to skeletally diverse salicyloylbenzene/ heterocycle derivatives/ D. G. Guo, H. J. Wang, Y. Zhou, X. L. Liu // Organic & Biomolecular Chemistry. 2022. Vol. 20. P.4681-4698. DOI: 10.1039/d2ob00478j

SUMMARY

FEATURES OF THE REACTION OF 3-FORMYLCHROMONE DERIVATIVES WITH ETHYL-1H-TETRAZOL-5-YLACETATE

Seltsova E.M., 1st year master's student

Academic adviser: Chernov N.M., PhD, senior researcher
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: Elizaveta.Selcova@spcpcu.ru

The features of the synthesis of tetrazolo[1,5-a]pyridines in different solvents and when replacing the catalyst are considered. Optimal conditions for the reaction of obtaining tetrazolo[1,5-a]pyridines from 3-formylchromones were selected.

Keywords: Knoevenagel reaction, recyclization, tetrazole, 3-formylchromone.

REFERENCES

1. Seltsova E. M., Peculiarities of interaction of derivatives of 3-formylchromone with ethyl-1h-tetrazole-5-ylacetate / Seltsova E. M., Chernov N. M. // Collection of materials of the XII All-Russian scientific conference of students and postgraduates with international participation «Young pharmacy – the potential of the future». Saint-Petersburg. 2022. P.57-58. (In Russ)
2. Guo D. G., Advances in chromone-based reactants in the ring opening and skeletal reconstruction reaction: access to skeletally diverse salicyloylbenzene/ heterocycle derivatives/ D. G. Guo, H. J. Wang, Y. Zhou, X. L. Liu // Organic & Biomolecular Chemistry. 2022. Vol. 20. P.4681-4698. DOI: 10.1039/d2ob00478j

УДК 351.778.34

ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ РАЗРАБОТКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ НАНОПОКРЫТИЙ ДЛЯ ОЧИСТКИ ВОДЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИОКСИДА ТИТАНА

Тагамов А.А., студ. 6 курса

Научные руководители: Рагимов Р.М., д.м.н., профессор, Абдуллаева Н.М., к.б.н., доцент

Дагестанский государственный медицинский университет

367000, Российская Федерация, Республика Дагестан, г. Махачкала, площадь Ленина 1

E-mail: vip.tatamov@mail.ru

Диоксид титана (TiO_2) в активированном светом состоянии обладает каталитическими и бактерицидными свойствами. Поглощение света диоксидом титана лежит в УФ-области спектра, ограничивая его применение в качестве фотокатализатора в видимом диапазоне света. При этом актуальным является получение биоцидных наноматериалов для очистки воды с помощью атомно-слоевого осаждения. Исходя из этого были разработаны методики получения нанопокровтий и изучены их бактерицидные свойства с целью дальнейшего применения в процессе очистки воды.

Ключевые слова: диоксид титана, легирование, атомно-слоевое осаждение, фотокатализ, бактерицидность, вода.

На сегодняшний день перспективной и интересной областью исследований является разработка нанопокровтий для биологической очистки воды, ведь здоровье населения всегда является главной проблемой отечественного здравоохранения. С развитием экономики и индустрии все острее становится проблема загрязнителей окружающей среды из-за появления более сложных биологически опасных отходов и резистентных к биоцидам микроорганизмов. Поэтому существующие методы очистки воды от микроорганизмов не эффективны при использовании обычных методов, при этом они могут вызывать неблагоприятные последствия для экологии человека.

Целью работы является синтез высокоэффективных фотокаталитически активных нанопокровтий на основе атомно-слоевого осаждения с улучшенными характеристиками в видимой области света с использованием диоксида титана, легированных углеродом и ванадием для биологической очистки питьевой воды.

Исходя из цели, мы ставим следующие задачи:

1. Получение тонких пленок диоксида титана с активностью в видимой области света, вследствие уменьшения ширины запрещенной зоны за счет легирования ванадием и углеродом с использованием методов атомно- и молекулярно-слоевого осаждения на различных типах подложек/мембран, для применения в очистке питьевой и сточных вод.
2. Исследование зависимости атомной концентрации легирующих добавок углерода и ванадия на оптические и фотокаталитические (антибактериальные и окислительные) свойства пленок под действием УФ и видимого излучения.
3. Исследование бактерицидных свойств синтезированных покровтий на а) кишечной палочке *E. coli* (наиболее устойчивый вид из кишечной группы бактерий), б) золотистом стафилококке *S. aureus* (наиболее устойчивый вид из коковой группы бактерий).
4. Обобщение полученных результатов и выявление лучших образцов нанопокровтий.

Материалы и методы. Нами использован диоксид титана – это самый используемый фотокатализатор благодаря его низкой цене, нетоксичности, высокой устойчивости и активности в процессе окисления органических веществ. TiO_2 в активированном светом состоянии обладает каталитическими и бактерицидными свойствами. В последнее время отмечалась эффективность TiO_2 в поддержании активности/пропускной способности фильтрующих мембран для снижения их обрастания бактериями в процессе очистки воды, но фотокатализ с использованием TiO_2 имеет ряд недостатков, ограничивающих его применение. Так, ширина запрещенной зоны диоксида титана составляет 3.0-3.4 эВ (в зависимости от кристаллической структуры). Поглощение света диоксидом титана лежит в УФ-области спектра. Это означает, что TiO_2 может быть возбужден только УФ излучением с длиной волны <387.5 нм, которое составляет только 5% всего солнечного спектра, ограничивая его применение в качестве фотокатализатора в видимом диапазоне света. Поэтому возникает необходимость повышения спектральной чувствительности TiO_2 для видимой области света. Это необходимо для получения новых наноматериалов с шириной запрещенной зоны менее 3.0 эВ, поэтому мы предлагаем легировать TiO_2 ванадием и углеродом. По нашим предположениям, это позволило бы поддерживать хорошую фотокаталитическую активность материала даже при минимальном освещении. В индустрии в основном антибактериальные/барьерные покровтия наносятся с использованием растворов.

Атомно-слоевое осаждение (АСО, рис. 1) – это газофазный процесс осаждения тонких пленок. Прекурсоры, предлагаемые для осаждения функциональной АСО пленки недороги и коммерчески доступны. При этом некоторые из них могут быть синтезированы в лабораторных условиях. В отличие от жидкофазного осаждения и других газофазных методов АСО обеспечивает равномерное осаждение пленок, без дефектов, на подложках со сложной топографией. Важно также отметить возможность прецизионного контроля толщины осаждаемой пленки, а также возможность осаждать изделия партиями, что делает этот метод более экономным и конкурентно способным. Жидкофазные методы осаждения, как правило, более дорогие, чем газофазные, так как производят больше отходов, которые требуют утилизации. В отличие от других газофазных методов осаждения, АСО не требует дорогостоящего вакуумного оборудования, так как процесс проводится при относительно высоком давлении (~1 Торр) и низких температурах (80-180°C).



Рисунок 1. АСО реактор, внутри которого находились шариковые фильтры для очистки питьевой воды нанесения для покрытия

Процесс АСО полностью автоматизирован (рис. 2), с помощью программы «LabView» задаются все параметры процесса осаждения – время напуска реагентов, время продувки, число циклов, поток азота, температура реактора и т.д. Температуру реактора в ходе АСО процессов устанавливали в пределах 150°C для обработки шариковых фильтров. Вакуум в установке создавался пластинчато-роторным насосом, соединенным с реактором через форвакуумную ловушку.

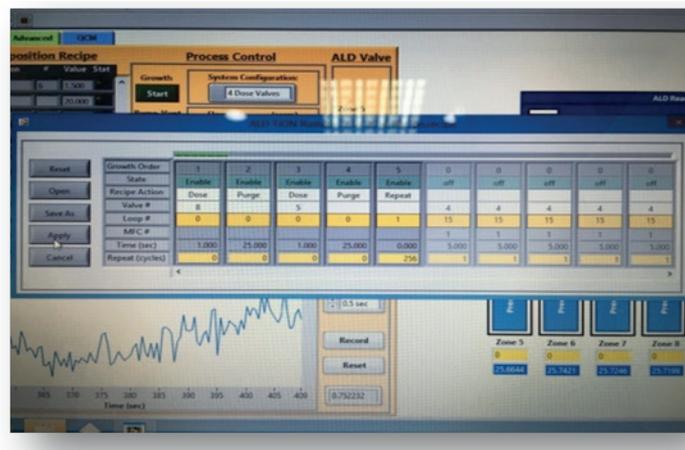


Рисунок 2. Автоматизация процесса синтеза нанопленок с помощью программного обеспечения LabView

Таким образом, технология АСО применялась к шариковым (рис. 3) фильтрам для очистки воды для формирования конформных антибактериальных покрытий из нанопленок TiO_2 , легированных ванадием) с точно контролируемой толщиной и концентрацией. Для осаждения TiO_2 с помощью процессов АСО существуют различные металлоорганические прекурсоры. Наиболее часто используемым прекурсором для этих целей является тетрахлорид титана (TiCl_4) в сочетании с водой (H_2O). Кроме того, они обладают тем преимуществом, что продукты разложения нетоксичны и не вызывают коррозии. Как видно из рисунка 3, покрытые нанопленкой образцы немного изменили цвет, приобретая оттенок, свойственным покрытиям $\text{V}_2\text{O}_5 + \text{TiO}_2$.



Рисунок 3. Шариковые фильтры для очистки питьевой воды до (слева) и после (справа) покрытия нано пленкой

Как видно из Таблицы 1, тонкие пленки TiO_2 проявляют наивысшую бактерицидную активность по отношению к классу бактериологических культур *E.coli* и *S.aureus* как при под галогеновой лампой. Тонкие пленки $\text{V}_2\text{O}_5+\text{TiO}_2$ показали наличие антибактериальной активности в видимой части света, а также показали высокую активность по отношению к классу бактериологических культур *E.coli* и *S.aureus* в случае экспозиции под галогеновой лампой (96,82 %) и при естественном свете соответственно.

Таблица 1 – Результаты определения антибактериальной активности опытных образцов

Опытные образцы	Время экспозиции	Антибактериальная активность, % от контроля			
		<i>E. coli</i>		<i>St. aureus</i>	
		Естественный свет	Экспозиция под галогеновой лампой	Естественный свет	Экспозиция под галогеновой лампой
TiO_2	8 часов	21.1	53.80	17.12	41.44
$\text{V}_2\text{O}_5+\text{TiO}_2$		57.83	96.82	43.65	95.28
VANTICONE		43.65	92.70	20.17	90.94
Контроль		0	0	0	0

Полученные результаты свидетельствуют о том, что:

- в соответствии с планом работы по данному проекту, были синтезированы титан-ванадиевые нано пленки на поверхности материалов для очистки питьевой воды для повышения антибактериальной активности их поверхности на основе метода атомно-слоевого осаждения;
- результаты предварительного тестирования показали эффективность применения нанопокрытий $\text{V}_2\text{O}_5+\text{TiO}_2$ для материалов для очистки питьевой воды;
- подробные исследования антибактериальных материалов для очистки питьевой воды в настоящее время продолжаются для выявления природы антибактериальной активности $\text{V}_2\text{O}_5+\text{TiO}_2$ и факторов, влияющих на механизм повышения антибактериальной активности;
- в дальнейшем будут исследованы антибактериальные свойства осажденных нано пленок на поверхности фильтров для очистки воды для выявления природы антибактериальной активности $\text{V}_2\text{O}_5+\text{TiO}_2$ и факторов, влияющих на механизм повышения антибактериальной активности;
- синтезированные нано пленки могут быть использованы и в других целях.

Заключение. Анализируя полученные результаты синтеза нанопокрытий, можно сделать следующие выводы:

1. Полученное в ходе реализации проекта бактерицидное нанопокрытие обеспечивает фотодеградацию биологических загрязнителей под воздействием бесплатной, возобновляемой солнечной энергии, а также за счет комнатного освещения. В отличие от аналогов, которые проявляют усиленную фотокаталитическую активность под действием УФ-излучения, вследствие этого возникнет потребность в покупке УФ-ламп и их обслуживании.
 2. В результате экспериментов определена пленка с оптимальным по толщине и химическому составу, с усиленными оптическими и фотокаталитическими (антибактериальными и окислительными) свойствами при видимой области света.
- Таким образом, в результате проделанной работы получены и исследованы титан-ванадиевые нано пленки, которые послужат перспективными биоцидами для очистки питьевой воды и промышленного внедрения этих наноматериалов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа является победителем грантового конкурса «УМНИК 2020». Договор с АС «Фонд-М» №16348ГУ/2021.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 29.19.16 Физика тонких пленок. Поверхности и границы раздела
 31.15.15 Исследования строения и свойств молекул и химической связи
 31.27.22 Антимикробные агенты

70.27.13 Водоподготовка и обработка воды

70.27.15 Качество питьевой воды

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулагатов А. И., Максумова А. М., Палчаев Д. К., Рабаданов М. Х., Абдулагатов И. М. Атомно-слоевое осаждение и термические превращения титан-ванадиевых оксидных тонких пленок // Журнал прикладной химии. 2021. Т. 94. N 7. С. 835-848.

2. Abdulagatov I. M., Ragimov R. M., Khamidov M. A., Maksumova A. M., Abdullaeva N. M. ALD coated polypropylene hernia meshes for prevention of mesh-related post-surgery complications: an experimental study in animals // Biomedical Materials (Bristol). 2022. Vol. 17. P. 015006. DOI: 10.1088/1748-605X/ac361e.

SUMMARY

PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF ANTIBACTERIAL NANOCOATS FOR WATER PURIFICATION USING TITANIUM DIOXIDE

Tatamov A.A., 6th year student

Scientific supervisors: **Ragimov R.M.**, D.Sc., professor, **Abdullaeva N.M.**, Ph.D., associate professor

Dagestan State Medical University

367000, Russian Federation, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenin Square 1

E-mail: vip.tatamov@mail.ru

Titanium dioxide (TiO₂) in the light-activated state has catalytic and bactericidal properties. Light absorption by titanium dioxide lies in the UV region of the spectrum, limiting its use as a photocatalyst in the visible range of light. Therefore, there is a need to increase the spectral sensitivity of TiO₂ for the visible region of light and it is necessary to obtain biocidal nanomaterials for water purification using atomic layer deposition. Based on this, methods for obtaining nanocoats were developed and their bactericidal properties were studied for further use in the process of water purification.

Keywords: *titanium dioxide, alloying, atomic layer deposition, photocatalysis, bactericidal activity, water.*

REFERENCES

1. Abdulagatov A. I., Maksumova A. M., Palchaev D. K., Rabadanov M. K., Abdulagatov I. M. Atomic layer deposition and thermal transformations of thin titanium–vanadium oxide films. // Russian Journal of Applied Chemistry. 2021. Vol. 94(7). P. 835-848. DOI: 10.31857/S0044461821070045 (in Russ)

2. Abdulagatov I. M., Ragimov R. M., Khamidov M. A., Maksumova A. M., Abdullaeva N. M. ALD coated polypropylene hernia meshes for prevention of mesh-related post-surgery complications: an experimental study in animals // Biomedical Materials (Bristol). 2022. Vol. 17. P. 015006. DOI: 10.1088/1748-605X/ac361e.

УДК 547.876

РАЗРАБОТКА ОДНОСТАДИЙНОГО СИНТЕЗА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,4-ТИАДИАЗИНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Труханова Ю.А., асп. 1-ого года обучения (ORCID: 0000-0002-4335-4488)

Руководитель: **Куваева Е.В.**, канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, лит А, Российская Федерация

E-mail: truhanova.yuliya@pharminnotech.com

Представлен химический синтез замещенных 5-оксо-5,6-дигидро-4H-1,3,4-тиадиазин-6-ил уксусных кислот, осуществляемый по реакции малеинового ангидрида и замещенных бензтиогидразидов. Методом спектроскопии ЯМР ¹H, и ¹³C доказано их строение, для 2-(5-оксо-2,4-дифенил-5,6-дигидро-4H-1,3,4-тиадиазин-6-ил)уксусной кислоты выполнен рентгеноструктурный анализ. С применением компьютерной программы Pass-online выявлен потенциал проявления противодиабетической активности синтезированных соединений.

Ключевые слова: *1,3,4-Тиадиазины, малеиновый ангидрид, противодиабетическая активность, бензтиогидразиды, 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан.*

1,3,4-Тиадиазины являются биологически активными соединениями. В литературе можно найти публикации об использовании производных тиадиазина в качестве мощных ингибиторов матриксной металлопротеиназы [1], либо в составе полимерной мембраны включения, служащей для переноса ионов хрома (VI) [2]. Также данные производные были изучены на противосудорожную, противомикробную [3] и противовоспалительную [4] активности.

В большинстве случаев синтез производных 1,3,4-тиадиазола осуществляется в несколько стадий, либо с использованием дорогостоящих катализаторов и реагентов. Например, в публикации [6] представлен синтез 2-ацетил-6-метил-4-фенил-4H-1,3,4-тиадазин-5(6H)-она **4** (схема 1), осуществляемый в две стадии с общим временем выдержки 146 часов.

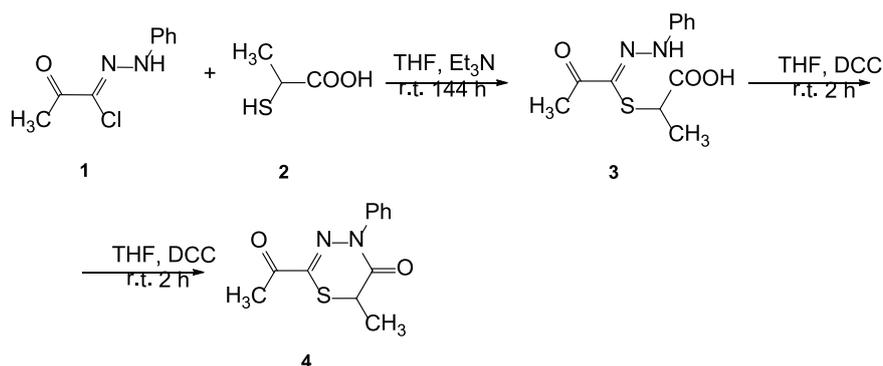


Схема 1. Синтез 2-ацетил-6-метил-4-фенил-4H-1,3,4-тиадазин-5(6H)-она (**4**)

Нами было сделано предположение, что производные 1,3,4-тиадиазола возможно получить по реакции малеинового ангидрида и замещенных бензтиогидразидов.

Целью работы стала разработка одностадийного синтеза новых производных 1,3,4-тиадиазола из простых, легкодоступных реагентов.

Материалы и методы. Синтез целевых продуктов осуществлен в лабораторных условиях на товарном сырье квалификации «х.ч.». Замещенные бензтиогидразиды синтезированы в отделе органического синтеза нашего университета (СПХФУ) [6].

Тонкослойную хроматографию для доказательства индивидуальности соединения и полноты прохождения реакции выполняли на пластинках Silicagel 60 F254 (Merck), элюент – метанол, проявление в УФ свете.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C растворов соединений в ДМСО- d_6 регистрировали на спектрометре Bruker Avance III (400,13 МГц для ^1H и 100,62 МГц для ^{13}C) относительно остаточного сигнала дейтерированного растворителя.

Рентгеноструктурное исследование проводилось с использованием оборудования ресурсного центра рентгеноструктурных методов исследования Санкт-Петербургского государственного университета.

Результаты и их обсуждение. Основываясь на нашем предположении, первоначально мы проводили реакцию N^2 -фенилбензтиогидразида **5a** с малеиновым ангидридом **6**. После незначительной оптимизации условий синтеза, было выявлено, что наиболее подходящими условиями данной реакции является перемешивание реакционной массы при комнатной температуре в среде этилацетата с катализацией 1,4-дизабицикло[2.2.2]октаном. Подобранные условия были использованы при работе с N^2 -(*o*-толил)бензтиогидразидом **5b** и N^2 -бензилбензтиогидразидом **5c**, что также привело к хорошим результатам (схема 2).

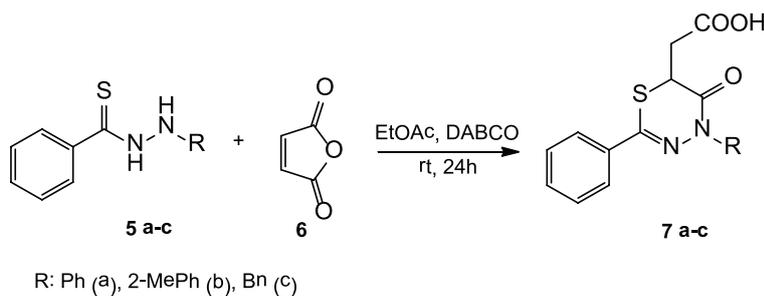


Схема 2. Получение замещенных 5-оксо-5,6-дигидро-4H-1,3,4-тиадазин-6-ил уксусных кислот **7a-c**

Ход реакции контролировали методом ТСХ. Выход целевых продуктов составил от 55 до 81 % в пересчете на исходный гидразид. Строение всех полученных соединений было доказано методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C .

Характеристика и спектральные данные соединений 7a-c.

*2-(5-оксо-2,4-дифенил-5,6-дигидро-4H-1,3,4-тиадазин-6-ил)уксусная кислота **7a***

В спектре ЯМР ^1H полученного соединения в ДМСО- d_6 400 МГц присутствуют сигналы протонов бензольных колец от N^2 -фенилбензтиогидразида (δ 7.87 – 7.80 м.д. (m, 2H); 7.60 – 7.44 м.д. (m, 7H); 7.43 – 7.33 м.д. (m, 1H), сигналы протонов тиадазинового цикла 4.29 м.д. (dd, $J = 7.6, 6.3$ Гц, 1H), а также сигналы протонов карбоксиметиленовой группы 3.00 м.д. (dd, $J = 16.4, 6.4$ Гц, 1H), 2.72 м.д. (dd, $J = 16.4, 7.7$ Гц, 1H). Атом водорода карбоксильной группы наблюдается при 12.75 м.д. (уш. с.)

Спектр ЯМР ^{13}C этого соединения характеризуется сигналами ядер углерода бензольных колец (141.87, 134.76, 131.71, 129.46, 129.17, 127.70, 126.00 м.д.), карбонильного атомов углерода тиадазинового цикла (160.74 м.д.), карбоксильного атома углерода (171.25 м.д.), атомом углерода имино группы тиадазинового цикла (146.69 м.д.) и двумя атомами углерода от метиленовой группы при карбоксильной группе и от водорода тиадазинового цикла (36.10, 34.53 м.д.).

2-(5-оксо-2-фенил-4-(*o*-толил)-5,6-дигидро-4H-1,3,4-тиадиазин-6-ил)уксусная кислота 7b

В спектре ЯМР ^1H полученного соединения в ДМСО- d_6 400 МГц присутствуют сигналы протонов бензольных колец от N^2 -(*o*-толил)бензтиогидразида (δ 7.81 – 7.73 м.д. (m, 2H); 7.50 м.д. (m, 3H); 7.40 – 7.29 м.д. (m, 4H), сигналы протонов тиадиазинового цикла 4.31 м.д. (dd, $J = 7.9, 6.2$ Гц, 1H), а также сигналы протонов карбоксиметиленовой группы 3.02 м.д. (dd, $J = 16.4, 4.0$ Гц, 1H), 2.74 м.д. (dd, $J = 16.4, 7.9$ Гц, 1H), протоны метильной группы 2.15 м.д. (s, 3H). Атом водорода карбоксильной группы наблюдается при 12.78 м.д. (уш. с.).

Спектр ЯМР ^{13}C этого соединения характеризуется сигналами ядер углерода бензольных колец N^2 -(*o*-толил)бензтиогидразида (140.81, 135.75, 134.68, 131.67, 131.20, 129.44, 129.04, 128.40, 127.59, 127.25 м.д.), карбонильного атомов углерода тиадиазинового цикла (160.37 м.д.), карбоксильного атома углерода (171.16 м.д.), атомом углерода имино группы тиадиазинового цикла (146.40 м.д.) и двумя атомами углерода от метиленовой группы при карбоксильной группе и от водорода тиадиазинового цикла (35.98, 34.67 м.д.), углерод метильной группы (17.48 м.д.).

2-(4-бензил-5-оксо-2-фенил-5,6-дигидро-4H-1,3,4-тиадиазин-6-ил)уксусная кислота 7c

В спектре ЯМР ^1H полученного соединения в ДМСО- d_6 400 МГц присутствуют сигналы протонов бензольных колец от N^2 -бензилбензтиогидразида (δ 7.79 – 7.72 м.д. (m, 2H); 7.57 – 7.44 м.д. (m, 3H); 7.36 м.д. (m, 1H), 7.37 – 7.23 м.д. (m, 4H), сигналы протонов метиленовой группы при бензольном кольце 5.10 (d, $J = 14.9$ Гц, 1H), 5.03 (d, $J = 14.9$ Гц, 1H), сигналы протонов тиадиазинового цикла 4.15 м.д. (dd, $J = 7.9, 6.1$ Гц, 1H), а также сигналы протонов карбоксиметиленовой группы 2.91 м.д. (dd, $J = 16.5, 6.1$ Гц, 1H), 2.65 – 2.52 м.д. (m, 1H), протоны метильной группы 2.15 м.д. (s, 3H). Атом водорода карбоксильной группы наблюдается в виде уширенного синглета при 12.70 м.д.

Спектр ЯМР ^{13}C этого соединения характеризуется сигналами ядер углерода бензольных колец N^2 -бензилбензтиогидразида (137.70, 134.70, 131.62, 129.43, 129.00, 127.94, 127.84, 127.48 м.д.), карбонильного атомов углерода тиадиазинового цикла (160.36 м.д.), карбоксильного атома углерода (171.19 м.д.), атомом углерода имино группы тиадиазинового цикла (146.17 м.д.) и двумя атомами углерода от метиленовой группы при карбоксильной группе и от водорода тиадиазинового цикла (35.41, 34.54 м.д.), углерод метиленовой группы при бензильном радикале (53.42 м.д.).

Для 2-(5-оксо-2,4-дифенил-5,6-дигидро-4H-1,3,4-тиадиазин-6-ил)уксусной кислоты **7a** был проведен рентгеноструктурный анализ (рис. 1).

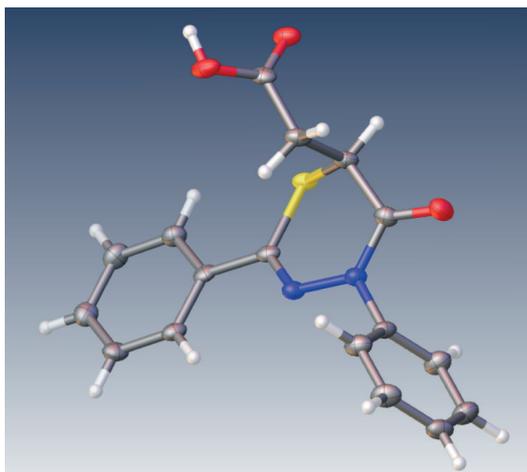


Рисунок 1. Структура соединения **7a** по данным рентгеновской дифракции

Согласно скринингу биологической активности, основанному на программном обеспечении Pass-online, рассматриваемые соединения имеют высокий потенциал (около 80% вероятности) проявления противодиабетической активности.

Заключение

1. Разработан способ синтеза новых производных 1,3,4-тиадиазола **7 а-с** по реакции малеинового ангидрида и замещенных бензтиогидразидов;
2. С использованием спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и рентгеноструктурного анализа доказано строение полученных соединений;
3. Для новых молекул проведен прогноз биологической активности, выявлено, что данные молекулы имеют высокий потенциал проявления противодиабетической активности.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.21.00 Органическая химия

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Schröder J., Henke A., Wenzel H., Brandstetter H., Stammler H. G., Stammler A., Tschesche H. Structure-based design and synthesis of potent matrix metalloproteinase inhibitors derived from a 6 H-1, 3, 4-thiadiazine scaffold // Journal of Medicinal Chemistry. 2001. Vol. 44(20). P. 3231-3243.

2. Saf A. Ö., Alpaydin S., Coskun A., Ersoz M. Selective transport and removal of Cr (VI) through polymer inclusion membrane containing 5-(4-phenoxyphenyl)-6H-1, 3, 4-thiadiazin-2-amine as a carrier // Journal of membrane science. 2011. Vol. 377(1-2). P. 241-248.
3. El-masry A. H., Fahmy H. H., Ali Abdelwahed S. H. Synthesis and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives // Molecules. 2000. Vol. 5(12). P. 1429-1438.
4. George T., Mehta D. V., Tahilramani R., David J., Talwalker P. K. Synthesis of some s-triazoles with potential analgesic and antiinflammatory activities // Journal of Medicinal Chemistry. 1971. Vol. 14(4). P. 335-338.
5. Thaher B. A., Otto H. H. On the synthesis of 2-acetyl-4-aryl-6H-1, 3, 4-thiadiazin-5-ones by reaction of nitrilimines with α -mercapto alkanic acids // Monatshefte für Chemie. 2002. Vol. 133(7). P. 1011-1016.
6. Würfel H., Weiß D., Beckert R. The mild thiolation: a useful tool for the synthesis of activated building blocks // Journal of Sulfur Chemistry. 2012. Vol. 33 (5). P. 619-638.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A ONE-STAGE SYNTHESIS OF NEW 1,3,4-THIADIAZINE DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTI-DIABETIC MEDICINES

Trukhanova Yu.A., post-graduate student of 1 year of study (ORCID: 0000-0002-4335-4488)

Supervisor: **Kuvaeva E.V.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: truhanova.yuliya@pharminnotech.com

The chemical synthesis of substituted 5-oxo-5,6-dihydro-4H-1,3,4-thiadiazin-6-yl acetic acids by the reaction of maleic anhydride and substituted benzthiohydrazides is presented. Their structure was proved by ^1H and ^{13}C NMR, and X-ray diffraction analysis was performed for 2-(5-oxo-2,4-diphenyl-5,6-dihydro-4H-1,3,4-thiadiazin-6-yl)acetic acid. Using the computer program Pass-online, the potential for the manifestation of antidiabetic activity of the synthesized compounds was revealed.

Keywords: 1,3,4-thiadiazines, maleic anhydride, antidiabetic activity, benzthiohydrazides, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane.

REFERENCES

1. Schröder J., Henke A., Wenzel H., Brandstetter H., Stammler H. G., Stammler A., Tschesche H. Structure-based design and synthesis of potent matrix metalloproteinase inhibitors derived from a 6 H-1, 3, 4-thiadiazine scaffold // Journal of Medicinal Chemistry. 2001. Vol. 44(20). P. 3231-3243.
2. Saf A. Ö., Alpaydin S., Coskun A., Ersoz M. Selective transport and removal of Cr (VI) through polymer inclusion membrane containing 5-(4-phenoxyphenyl)-6H-1, 3, 4-thiadiazin-2-amine as a carrier // Journal of membrane science. 2011. Vol. 377(1-2). P. 241-248.
3. El-masry A. H., Fahmy H. H., Ali Abdelwahed S. H. Synthesis and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives // Molecules. 2000. Vol. 5(12). P. 1429-1438.
4. George T., Mehta D. V., Tahilramani R., David J., Talwalker P. K. Synthesis of some s-triazoles with potential analgesic and antiinflammatory activities // Journal of Medicinal Chemistry. 1971. Vol. 14(4). P. 335-338.
5. Thaher B. A., Otto H. H. On the synthesis of 2-acetyl-4-aryl-6H-1, 3, 4-thiadiazin-5-ones by reaction of nitrilimines with α -mercapto alkanic acids // Monatshefte für Chemie. 2002. Vol. 133(7). P. 1011-1016.
6. Würfel H., Weiß D., Beckert R. The mild thiolation: a useful tool for the synthesis of activated building blocks // Journal of Sulfur Chemistry. 2012. Vol. 33 (5). P. 619-638.

УДК 66-927

ВОЗМОЖНОСТИ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ПРОЦЕССОВ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ХЛОРИРОВАНИЯ В ПРОТОЧНЫХ МИКРОРЕАКТОРАХ

Фридман Н.А., асп. 2 года обучения

Руководитель: **Фридман И.А.**, докт. техн. наук, профессор

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: nikita.fridman@spcpu.ru

Охарактеризована важность процессов нуклеофильного замещения гидроксильной группы галогеном в синтезе активных фармацевтических субстанций. Указано на то, что основными реагентами для осуществления этих процессов выступают оксохлорид фосфора и тионилхлорид, а также галогеноводородные кислоты. Отмечено сходство основных условий этих процессов. Обоснована возможность интенсификации этих процессов с применением многофункциональных микрореакторов.

Ключевые слова: *фармацевтические субстанции, промежуточные продукты, реакции нуклеофильного хлорирования, тионилхлорид, оксохлорид фосфора, реакторы, микрореакторы.*

Нуклеофильное замещение атома галогена позволяет получать соединения очень многих классов органических веществ (спирты, эфиры, амины, нитрилы и др.). Сказанное в полной мере относится к синтезу активных фармацевтических субстанций (АФС), данные реакции широко применяются в синтезе практически всех фармакологических групп, так как галогенсодержащие соединения биологически очень активны, благодаря высокой растворимости в жировых тканях и липидах, а также высокой химической активности. Получаемые галогенпроизводные являются ключевыми реагентами для осуществления С-, N-, O- и S-алкилирования и ацилирования.

Со всей очевидностью встает вопрос получения соответствующих алкилгалогенидов, ацилгалогенидов, аллилгалогенидов и т.д. Как известно эти полупродукты могут быть получены как путем прямого электрофильного или радикального галогенирования, так и реакциями гидрогалогенирования, т.е. реакция присоединения галогеноводорода по двойной связи, а также реакции тазелирования. Особое место среди этих реакций занимает нуклеофильное замещение гидроксильной группы, например, при получении сарколизина, бендамустина, допана, хлорпропановой и хлорбутановой кислоты. Реакции характеризуются рядом общих свойств:

1. Протекают по механизму отщепление-присоединение (механизм АЕ), в ароматических соединениях протекают по $Sn2Ar$ или по иононому механизму.

2. Существует достаточно ограниченный набор реагентов, с помощью которых осуществляют эти реакции: тионилхлорид, треххлористый фосфор, пятихлористый фосфор и оксохлорид фосфора. Хлористый тионил и оксохлорид фосфора – самые распространенные из реагентов.

3. Указанные два вещества являются жидкостями умеренной вязкостью не более 2 Па·с, все указанные процессы протекают в растворах.

4. Реакции гомогенные, осуществляются в инертных растворителях, таких как: дихлорметан, хлороформ, тетрачлорметан, бензол, толуол и пиридин. Т.е. реакции проводят в растворителях, где нет легко замещаемых функциональных групп, с учетом особенностей процессов. [1]

5. При кажущейся простоте механизма реакций, они идут на самом деле сложно, с образованием побочных продуктов. При промышленном синтезе АФС наибольшее количество побочных реакций и примесей, оказывающих влияние на чистоту субстанции, образуется на стадии хлорирования.

Из всего сказанного вытекает цель работы, а именно сформировать список процессов нуклеофильного хлорирования в синтезе АФС, протекающих в схожих условиях, и предложить метод ведения синтеза для интенсификации и уменьшения количества примесей.

При проведении синтезов в традиционных емкостных реакторах, возникают следующие проблемы: сложность выбора оптимальных условий ведения процесса, а именно: режим температуры и давления, профиль концентраций; зачастую низкий выход, а также значительная продолжительность технологического процесса. Кроме того, в реакторе накапливается значительное количество горючих веществ, что повышает взрыво- и пожароопасность процесса. Совокупность данных факторов отягощается образованием опасными химическими отходами производства.

Одним из возможных решений указанных проблем может стать внедрение непрерывных процессов. В области тонкого органического синтеза внедрение непрерывных процессов пока ещё только начинается. В настоящее время масштабные непрерывные процессы реализованы в производствах аскорбиновой кислоты и РР (никотиновая кислота и никотинамид) [2]. В нашей стране исследования в области непрерывных процессов производства фармацевтических субстанций начались в 1980-х годах [3-4]. Зарубежные компании в том числе внедряют непрерывные процессы в свое производство, например американская фармацевтическая компания Eli Lilly & Company отказалась от девятистадийного процесса производства, который был признан непригодным с коммерческой и технической точек зрения. Опасные реагенты и неоптимальное ведение реакции были основными причинами перехода на непрерывный процесс. Восемь операций (непрерывные реакторы, экстракторы, испарители, кристаллизаторы и т.д.), размещенные в лабораторных вытяжных шкафах, позволили разработать многоступенчатый непрерывный процесс, который позволил произвести моногидрат монолактата прекасертита, пригодного для клинических испытаний на людях. Количество отходов было сведено к минимуму благодаря полной обработке всего потока реактора.[5]

Одним из главных трендов развития промышленной технологии производства АФС – применение микрореакторов.

Большинство авторов констатируют ряд достоинств микрореакторного синтеза, объясняемых конструктивными особенностями микрореакторов. Данное оборудование в большинстве случаев имеет капиллярную структуру. При этом каналы многократно изгибаются и могут иметь множество внутренних изгибов для лучшей турбулизации потока. В результате в реакционной массе достигается идеальное смешение компонентов без наличия градиентов концентраций и температур.

Этим аппаратам присущи специфические достоинства:

1. Малая вместимость рабочего канала позволяет предельно уменьшить количество среды заполнения и минимизировать потенциал опасности технологических блоков.

2. Высокая скорость поступательно-вращательного движения потока в извитых каналах (достигает 10 м/с) вызывает дополнительную турбулизацию среды за счёт Кориолисовой силы и интенсифицирует процессы переноса.

3. Высокое сопротивление каналов создаёт эффект гидродинамического автоклавирувания (давление может достигать 3 МПа). В этих условиях температура кипения среды может повышаться на десятки градусов – что позволяет ускорить процесс иногда на (3...4) порядка.

4. Очень малое количество опасных агентов, находящихся в реакционной зоне.
5. Возможность эффективнее вести экзо- и эндотермические процессы, требующие отведения или подачи большого количества энергии.
6. В некоторых случаях удается подавить побочные реакции.

Использование проточных микрореакторов позволяет снизить возникающие риски, упростить переход от лабораторных к промышленным масштабам производства, благодаря сокращению времени выхода на рынок, за счет ускорения процесса интенсификации и расширения масштаба работ. Также повысить технологичность процесса и конечный выход готового продукта [6].

В результате применения данного вида оборудования возможно снизить количество вредных отходов производства за счет увеличения селективности химических превращений [7-10], а также оптимизировать расход реагентов, растворителей – все это способствует увеличению потенциального «зеленого следа», что согласуется с 12 принципами «Зеленой химии» [11]. Что в свою очередь позволит быстро проводить последовательные реакции и при этом работать с очень нестабильными промежуточными продуктами [12].

Нельзя не отметить, что ряд авторов считает, что для проведения длительных процессов, которые трудно ускорить за счет эффекта нагрева, предпочтительны традиционные емкостные реакторы [13].

Тем не менее, большинство специалистов утверждают, что по сравнению с периодическими процессами, в проточных микрореакторах повышенная эффективность контроля над технологическими параметрами реакции, такими как: количество реагента, скорость перемешивания, температура, время и количество растворителя [14]. Что в том числе выражается и в снижении опасности производства для персонала.

Таким образом, перечисленные особенности микрореакторов делают их идеальным типом оборудования для ведения процессов в сверхкритических условиях – повышенных температурах и давлении, достижение которых в емкостном оборудовании вызывает определённые трудности.

В связи с этим исследования по синтезу АФС с использованием проточных микрореакторных технологий актуальны, имеют теоретическое и практическое значение, так как позволяют интенсифицировать процесс [15-16] и повысить его безопасность. При этом существуют перспективы получения конечного продукта хлорирования с удовлетворительным содержанием трудноотделимых примесей без дополнительной очистки.

Доказано, что в одних и тех же условиях увеличение избытка хлорирующего агента, на примере тионилхлорида (SOCl_2), на 10% приводит к повышению содержания побочных продуктов в реакционной массе в среднем, на 3% в синтезе Бендамустина хлорида. Использование менее чем 10 % избытка тионилхлорида в емкостном реакторе приводит к значительному снижению выхода этилового эфира бендамустина, который составляет не более 50 % на стадии и, вероятно, связано с протеканием ряда побочных реакций, примеси которых были выделены. Использование малых избытков тионилхлорида (менее 5%) целесообразно только при хлорировании в проточном микрореакторе. Это связано с повышенной турбулизацией потока реакционной массы за счет сложного строения каналов проточного микрореактора [17].

Обобщая вышесказанное, можно составить список (таблица) лекарственных субстанций, в производстве которых есть стадия хлорирования: Сарколизин, Допан, Пирроксан, Хлоракон, Бутироксан, Амиказол, Сибазон, Пиримидант, Димедрол, Амедин, Хлорозил, Циклозил, Бензацин, Метацин, Хлорбутин, Бромизовал, Бромизовалериановый эфир, Бендамустин, Цистамин и Цигерол.

Любая аппаратная установка тем рентабельнее, чем больше процессов на ней можно провести, варьируя технологические параметры процесса, а также меняя конфигурацию самой схемы. Такая технологическая перенастройка непрерывных процессов очень сложный процесс. Можно предположить, что проведение сходных по механизму процессов (с достаточным эффектом по выходу) в микрореакторах возможно.

Приведенные в таблице примеры наглядно показывают, что процессы нуклеофильного хлорирования осуществляются либо в сходных по свойствам растворителях, либо в избытке реагента, при этом диапазон температур сходен, как правило не выше 120°C. Это наглядно указывает на принципиальные сходства процессов и, следовательно, на возможность проведения их в одном и том же аппарате.

Таким образом, в результате проделанной работы сформирован список процессов нуклеофильного хлорирования в синтезе АФС, протекающих в схожих условиях и предложен метод ведения синтеза в проточных микрореакторах, для интенсификации процесса и уменьшения количества примесей.

Таблица – Примеры процессов нуклеофильного хлорирования в синтезе АФС

№	Название АФС	Стадия	Реагент	Растворитель	Температура, °C
1	Сарколизин	Стадия хлорирование бис-(β-оксиптил)-анилина хлорокисью фосфора	Оксохлорид фосфора	Без растворителя	60...90
2	Допан	Стадия получения 5-(ди-2-хлорэтил)-амино-6-метилурацила	Оксохлорид фосфора	Без растворителя	60...100
3	Пирроксан	Получение 3-хлорпропановой кислоты и ее хлорангирида.	Тионилхлорид	ДХЭ	50...90
4	Хлоракон			Толуол	
5	Бутироксан	Получение 4-хлорбутановой кислоты и ее хлорангирида.	Тионилхлорид	ДХЭ	50...90

№	Название АФС	Стадия	Реагент	Растворитель	Температура, °С
6	Амиказол	Стадия получения 2-хлорэтил-диэтиламина гидрохлорида	Тионилхлорид	ДХЭ	60...90
7	Сибазон	Стадия получения глициновоо хлорангирида	Тионилхлорид	ДХЭ	60...90
8	Пиримидант	Стадия получения дихлорпиримидина	Оксохлорид фосфора	Без растворителя	70...100
9	Димедрол	Стадия получения 2-хлорэтил-диметиламина гидрохлорида	Тионилхлорид	ДХЭ	50...90
10	Амедин				
11	Хлорозил				
12	Циклозил				
13	Бензацин				
14	Метацин				
15	Хлорбутин	Стадия получения метилового эфира 4-ди-2- хлорэтиламинофенил) аминобутановой кислоты	Оксохлорид фосфора	Без растворителя	60...90
16	Бромизовал,	Стадия получения хлорангирида изовалериановой кислоты	Оксохлорид фосфора	Без растворителя	80...100
17	Бромизовалериановый эфир				
18	Бендамустин	Стадия получения основания бендамустина	Тионилхлорид	ДХМ	40...110
19	Цистамин	Стадия получения 2-хлорэтиламина гидрохлорида	Тионилхлорид	Толуол	50...85
20	Цигерол	Стадия получения бромциклогексана	Бромоводородная кислота	Вода/Бензол	80...90

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.31 Органические синтетические лекарственные вещества

ЛИТЕРАТУРА

1. Закономерности протекания реакций нуклеофильного замещения / Е. А. Буйлова, И. Ш. Мазитова, Д. У. Рысаев, А. К. Мазитова // Башкирский химический журнал. 2006. N 13. С. 12-17.
2. Способ непрерывного получения амидного соединения, представляющего собой акриламид или никотинамид / К. Мурао, К. Исии, Х. Банба; заявитель МИЦУБИСИ РЭЙОН КО., ЛТД. Патент № 2279480 Российская Федерация, МПК С12Р 13/02(2006.01). № 2004101612/13 . Заявл. 20.06.2002. Опубл. 10.07.2006. 4 с.
3. Опытнo-промышленная установка для непрерывного получения метилурацила / В. В. Попов, Е. Б. Лопатин, Г. Н. Балабанович [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 1989. N 23. С. 1263-1266.
4. Исследование кинетики процесса получения метилурацила / В. В. Попов, Е. Б. Лопатин, Г. Н. Балабанович [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 1990. N 24. С. 61-64.
5. Kilogram-scale prexasertib monolactate monohydrate synthesis under continuous-flow CGMP conditions / K. Cole [et al.] // Science. 2017. Vol. 356. P. 1144-1150. DOI: 10.1126/science.aan0745
6. Burange A., Osman S., Luque R. Understanding flow chemistry for the production of active pharmaceutical ingredients // iScience. 2022. Vol. 25(3). 103892. DOI: 10.1016/j.isci.2022.103892
7. Синтез бендамустина гидрохлорида в проточном микрореакторе / А. Молдавский, А. М. Юраков, М. Б. Супургибеков, П. И. Елагин, Б. Ю. Лалаев, И. А. Фридман // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. N 4. С. 148-152.
8. Новые подходы к совершенствованию микрореакторного синтеза бендамустина / А. Молдавский, А. М. Юраков, Б. Ю. Лалаев, И. А. Фридман // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020. Т. 9. N 1. С. 9-13.
9. Молдавский А. Л. Разработка технологии получения субстанции «бендамустина гидрохлорид» в проточном микрореакторе / А. Л. Молдавский, А. М. Юраков, Б. Ю. Лалаев // Сборник докладов Пятой Междисциплинарной конференции и Фармакологии». – Москва: Издательство «Перо». 2019. С. 188.
10. Юраков А. М. Проведение стадии синтеза бендамустина гидрохлорида в проточном микрореакторе / А. М. Юраков, А. Л. Молдавский // Сборник материалов IX Международная научно-практическая конференция «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки», Владикавказ. 13-15 декабря 2019 г. Владикавказ: Изд-во «Веста». 2019. С. 177-181.
11. Rogers L. Continuous manufacturing – the Green Chemistry promise? / L. Rogers, K. Jensen. // Green Chemistry. 2019. Vol. 21. P. 3481–3498. DOI: 10.1039/c9gc00773c
12. Hone C. A., Kappe C. O. Towards the Standardization of Flow Chemistry Protocols for Organic Reactions // Chemistry-Methods. 2021. Vol. 1(11). P. 454-467 DOI: 10.1002/cmt.202100059
13. Hartman R., McMullen J., Jensen K. Deciding whether to go with the flow: evaluating the merits of flow reactors for synthesis // Angewandte Chemie. 2011. Vol. 50(33). P. 7502-7519 DOI: 10.1002/anie.201004637

14. Wegner J., Ceylana S., Kirschning A. Ten key issues in modern flow chemistry // *Chemical Communications*. 2011. Vol. 47. P. 4583-4592 DOI: 10.1039/C0CC05060A
15. Интенсификация стадии синтеза бендамустина гидрохлорида в проточном микрореакторе / А. М. Юраков, А. Л. Молдавский, Б. Ю. Лалаев, Н. В. Колотилова // Сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 07-08 ноября. – Санкт-Петербург: Изд-во СПбХФУ, 2019. С. 446-449
16. Hessel V. Novel process windows – gates to maximizing process intensification via flow chemistry // *Chemical Engineering & Technology*. 2009. Vol. 32(11). P. 1641-1641 DOI: 10.1002/ceat.200990054
17. Молдавский А. Изучение селективности реакции хлорирования в синтезе бендамустина гидрохлорида в проточном микрореакторе // Сборник материалов IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 22-23 апреля 2019 г. Санкт-Петербург: Изд-во СПбХФУ. 2019. С. 43-47

SUMMARY

IMPLEMENTATION POSSIBILITIES OF NUCLEOPHILIC CHLORINATION PROCESSES
IN CONTINUOUS FLOW MICROREACTORSFridman N.A., 2nd year PhD student

Academic advisors: Fridman I.A., D.Sc., Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: nikita.fridman@spcpcu.ru

The importance of the processes of nucleophilic substitution of the hydroxyl group by halogen in the synthesis of active pharmaceutical substances is characterized. It is indicated that the main reagents for these processes are phosphorus oxychloride and thionyl chloride, as well as hydrogenated acids. The similarity of the basic conditions of these processes is noted. The possibility of intensification of these processes with the use of multifunctional microreactors is substantiated.

Keywords: *pharmaceutical substances, intermediates, nucleophilic chlorination reactions, thionyl chloride, oxochloride phosphorus, reactors, microreactors.*

REFERENCES

1. Zakonomernosti protekaniya reaktsii nukleofil'nogo zameshcheniya / E. A. Builova, I. Sh. Mazitova, D. U. Rysaev, A. K. Mazitova // *Bashkirskii khimicheskii zhurnal*. 2006. N 13. P. 12-17. (in Russ)
2. Sposob nepreryvnogo polucheniya amidnogo soedineniya, predstavlyayushchego soboi akrilamid ili nikotinamid / K. Murao, K. Isii, Kh. Banba; zayavitel' MITsUBISI REION KO., LTD. Patent № 2279480 Rossiiskaya Federatsiya, MPK C12P 13/02(2006.01). № 2004101612/13. Zayavl. 20.06.2002. Opubl. 10.07.2006 4 s. (in Russ)
3. Opytno-promyshlennaya ustanovka dlya nepreryvnogo polucheniya metiluratsila / V. V. Popov, E. B. Lopatin, G. N. Balabanovich [et al.] // *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 1989. N 23. P. 1263-1266. (in Russ)
4. Issledovanie kinetiki protsessa polucheniya metiluratsila / V. V. Popov, E. B. Lopatin, G. N. Balabanovich [et al.] // *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 1990. N 24. P. 61-64. (in Russ)
5. Kilogram-scale prexasertib monolactate monohydrate synthesis under continuous-flow CGMP conditions / K. Cole [et al.] // *Science*. 2017. Vol. 356. P. 1144-1150. DOI: 10.1126/science.aan0745
6. Burange A., Osman S., Luque R. Understanding flow chemistry for the production of active pharmaceutical ingredients // *iScience*. 2022. Vol. 25(3). 103892. DOI: 10.1016/j.isci.2022.103892
7. Sintez bendamustina gidrokhlorida v protochnom mikroreaktore / A. Moldavskii, A. M. Yurakov, M. B. Supurgibekov, P. I. Elagin, B. Yu. Lalaev, I. A. Fridman // *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2017. N 4. P. 148-152. (in Russ)
8. Novye podkhody k sovershenstvovaniyu mikroreaktorного sinteza bendamustina/ A. Moldavskii, A. M. Yurakov, B. Yu. Lalaev, I. A. Fridman // *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2020. Vol. 9(1). P. 9-13. (in Russ)
9. Moldavskii A. L. Razrabotka tekhnologii polucheniya substantsii «bendamustina gidrokhlord» v protochnom mikroreaktore/ A. L. Moldavskii, A. M. Yurakov, B. Yu. Lalaev // *Sbornik dokladov Pyatoi Mezhdistsiplinarnoi konferentsii i Farmakologii*. Moscow: Izdatel'stvo «Pero». 2019. P. 188. (in Russ)
10. Yurakov A. M. Provedenie stadii sinteza bendamustina gidrokhlorida v protochnom mikroreaktore / A. M. Yurakov, A. L. Moldavskii // *Sbornik materialov IX Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Molodye uchenye v reshenii aktual'nykh problem nauki»*, Vladikavkaz. 13-15 dekabrya 2019 g. Vladikavkaz.: Izd-vo «Vesta». 2019. P. 177-181 (in Russ)
11. Rogers L. Continuous manufacturing – the Green Chemistry promise? / L. Rogers, K. Jensen. // *Green Chemistry*. 2019. Vol. 21. P. 3481–3498. DOI: 10.1039/c9gc00773c
12. Hone C. A., Kappe C. O. Towards the Standardization of Flow Chemistry Protocols for Organic Reactions // *Chemistry-Methods*. 2021. Vol. 1(11). P. 454-467 DOI: 10.1002/cmt.202100059
13. Hartman R., McMullen J., Jensen K. Deciding whether to go with the flow: evaluating the merits of flow reactors for synthesis // *Angewandte Chemie*. 2011. Vol. 50(33). P. 7502-7519 DOI: 10.1002/anie.201004637
14. Wegner J., Ceylana S., Kirschning A. Ten key issues in modern flow chemistry // *Chemical Communications*. 2011. Vol. 47. P. 4583-4592 DOI: 10.1039/C0CC05060A

15. Intensifikatsiya stadii sinteza bendamustina gidrokhlorida v protochnom mikroreaktore / A. M. Yurakov, A. L. Moldavskii, B. Yu. Lalaev, N. V. Kolotilova // Sbornik materialov VII Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovatsii v zdorov'e natsii», Sankt-Peterburg, 07-08 noyabrya. Saint-Petersburg: Izd-vo SPKhFU. 2019. P. 446-449 (in Russ)

16. Hessel V. Novel process windows – gates to maximizing process intensification via flow chemistry // Chemical Engineering & Technology. 2009. Vol. 32(11). P. 1641-1641 DOI: 10.1002/ceat.200990054

17. Moldavskii A. Izuchenie selektivnosti reaktsii khlorirovaniya v sinteze bendamustina gidrokhlorida v protochnom mikroreaktore // Sbornik materialov IX Vserossiiskoi nauchnoi konferentsii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiem «Molodaya farmatsiya – potentsial budushchego», Sankt-Peterburg, 22-23 aprelya 2019 g. Saint-Petersburg: Izd-vo SPKhFU. 2019. P. 43-47 (in Russ)

УДК 547.458

СИНТЕЗ КАРБОКСИМЕТИЛПЕКТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Царегородцев А.М., студ. 4 года обучения, Магдиев С.Х., студ. 4 года обучения

Руководитель: Тарадейко Т.И., канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, Российская Федерация

E-mail: aleksandr.caregorodcev@spcru.ru

При поведении реакции алкилирования пектина монохлоруксусной кислотой получены карбоксиметилпроизводные пектина, определено количество введенных в полисахарид карбоксиметильных групп, исследовано влияние условий алкилирования на степень замещения, получены образцы карбоксиметилпектиновой кислоты

Ключевые слова: физиологически активные полимеры, пектин, карбоксиметилпектиновая кислота, алкилирование, полимераналогичная реакция.

В настоящее время полисахариды используются как в качестве вспомогательных веществ в производстве низкомолекулярных лекарств, так и для конструирования БАВ, синтез которых позволяет совершенствовать уже существующие и создавать новые лекарственные вещества с низкой токсичностью и с необходимым липофильно-гидрофильным балансом [4]. В частности, для модификации может использоваться проявляющая широкий спектр биологической активности альгиновая кислота и ее производные [7, 9, 8].

В этой связи большой интерес представляет пектин – полисахарид, образованный частично этерифицированными метанолом остатками галактуроновой кислоты. Количество фрагментов колеблется от 300 до 1000, что соответствует молекулярным массам от 50000 до 200000 Да. Пектины для промышленного применения, полученные из различных растительных источников, представляют собою порошки без запаха от светло-кремового до коричневого цвета. К сожалению, данные по химической модификации пектина в литературе отсутствуют. Поэтому получение различных производных пектиновой кислоты имеют теоретическое и практическое значение.

Алкиловые эфиры карбоксиметилполисахаридов являются удобными ацилирующими агентами для модификации ферментов, антибиотиков, аминокислот и других соединений, содержащих алифатические и ароматические аминогруппы, а также для получения гидразидов полисахаридкарбоновых кислот [5, 3, 1, 2].

Сложные эфиры карбоксиметилполисахаридов могут быть получены разными методами, из которых наиболее удобна этерификация полисахаридкарбоновых кислот низкомолекулярными спиртами без внешнего катализатора; для этого процесса наименее характерны побочные реакции, и до 50% карбоксильных групп могут быть превращены в сложноэфирные [1]. Известно, что лишь карбоксиметилированные производные полисахаридов активно взаимодействуют со спиртами, вероятно, из-за большей активности карбоксиметильных групп по сравнению с карбоксильными группами уроновых кислот [6], в связи с чем карбоксиметилпектиновая кислота и ее производные могут использоваться для модификации лекарственных средств. К сожалению, сведения о сложных эфирах карбоксиметилпектиновой кислоты, методах их синтеза и анализа в литературе отсутствуют. Поэтому нашей задачей было получить карбоксиметилпектиновую кислоту для дальнейшей ее модификации О-нулеофилами.

Материалы и методы. В работе использовали натриевую соль пектиновой кислоты (CAS № 9000-69-5). Молекулярная масса до 200000 Да. Содержание уроновых кислот после проведения холостого опыта – 95%, сложноэфирные группы не обнаружены.

ИК спектры регистрировали в таблетках с KBr с помощью ИК Фурье-спектрометра ФСМ-1201.

Оптическую плотность образцов определяли на спектрофотометре СФ-2000.

Для кондуктометрического титрования использовали лабораторный кондуктометр АНИОН-4120.

Получение Na-формы карбоксиметилпектиновой кислоты (КМПК-Na)

Карбоксиметилирование проводили в два этапа.

1 этап. В трёхгорлую колбу с магнитной мешалкой и капельной воронкой загружали 2 г пектина (Na-соли), добавляли 50 мл изопропилового спирта (ИПС), выдерживали на воздушной бане при 55 °С 10 минут. Затем через капельную

воронку прикапывали 12 мл 30 % раствора NaOH (свежеприготовленного), добавляли от 0,95 до 3,82 г хлоруксусной кислоты (ХУК), выдерживали при 55 °С 1 час и добавляли ещё от 0,95 до 3,82 г ХУК. После этого выдерживали реакционную массу ещё 2 часа. По окончании выдержки декантировали верхний водно-изопропанольный слой.

II этап. К полисахариду капельной воронкой добавляли 12 мл свежеприготовленного 30 % раствора гидроксида натрия и нагревали до 55 °С при перемешивании. Далее к реакционной массе добавляли порциями раствор от 1,90 до 7,64 г хлоруксусной кислоты в 50 мл ИПСа. Выдерживали 3 часа. Верхний слой сливали, полисахарид растворяли в воде и диализовали против проточной воды в течение 3 суток, окончание диализа контролировали по pH среды.

Полученный раствор после диализа концентрировали на РПИ при 50-55 °С и вакууме 30 мм рт. ст., доводили pH раствора до 12 и осаждали спиртом. Продукт отфильтровывали, сушили в вакууме при 61 °С в течение 2-х часов.

Монохлоруксусная кислота обладает высокой токсичностью и горючестью. Все работы необходимо проводить в вытяжном шкафу в средствах индивидуальной защиты.

Получение Н-формы карбоксиметилпектиновой кислоты (КМПК-Н)

Натриевую соль карбоксиметилпектиновой кислоты растворяли в минимальном количестве дистиллированной воды, раствор количественно пропускали через колонку с катионитом КУ-2-8 в Н⁺-форме, колонку промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции промывных вод по универсальному индикатору. Кислый элюат объединяли и упаривали досуха в вакууме (20 – 25 мм рт. ст.) при температуре не выше 50 – 55 °С. Продукт растирали со спиртом, отфильтровывали и сушили в вакууме при нагревании (20 – 25 мм рт. ст., 61 °С) 2 часа.

Определение карбоксильных групп методом кондуктометрического титрования:

Точную навеску вещества (25 – 30 мг) растворяли в 100 мл дистиллированной воды, добавляли 1 мл 0,1 М раствора титрованной щелочи NaOH, доливали еще 250 мл воды и полученный раствор титровали на кондуктометре 0,1М раствором HCl. По данным титрования строили кондуктограмму и определяли объём HCl, пошедший на титрование карбоксильных групп.

Результаты и обсуждение. Химическую модификацию пектина осуществляли по следующей схеме (рис. 1):

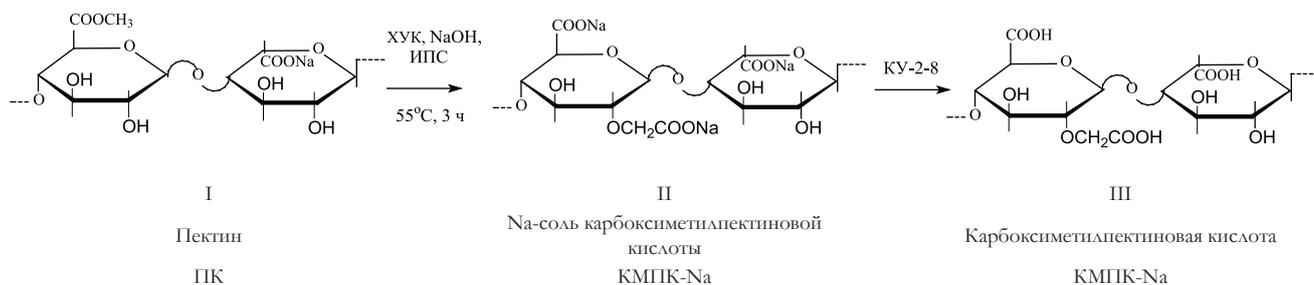


Рисунок 1. Схема синтеза карбоксиметилпектиновой кислоты

Карбоксиметилирование проводили по методике, предложенной для нейтральных полисахаридов описанной выше.

Натриевые соли карбоксиметилпектиновой кислоты представляют собой кремовые аморфные порошки, растворимые в воде, нерастворимые в спирте, ацетоне и большинстве других органических растворителей.

В ИК спектрах полученных образцов полоса поглощения карбоксилат-иона по сравнению со спектрами пектина смещается от 1620 – 1628 см⁻¹ до 1609 – 1614 см⁻¹. При этом величина смещения увеличивается с повышением числа карбоксиметильных групп в полимере, полоса поглощения карбоксилат-иона которых около 1600 см⁻¹. Изменяется также интенсивность полос поглощения в области 1100 – 1090 и 1034 – 1049 см⁻¹, что связано с образованием C–O–C связи.

Количественно образцы КМПК характеризовали степенью карбоксиметилирования $C_{\text{км}}$ (число карбоксиметильных групп, в расчёте на моносахаридное звено полимера), которую рассчитывали по результатам кондуктометрического титрования натриевой соли КМПК, а также титрования щёлочью Н-формы КМПК, которую получали методом ионообменной хроматографии, с целью установления содержания соли в образце.

Результаты опытов по карбоксиметилированию пектина приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты карбоксиметилирования пектина

Образец	Избыток ХУК на II этапе, моль/моль-звено	$C_{\text{км}}$, моль/моль
1	2	0,21
2	4	0,46
3	5	0,58
4	6	0,62
5	8	0,68

Как и в случае альгиновой кислоты при двухэтапном алкилировании степень карбоксиметилирования мало зависит от избытка хлоруксусной кислоты. Значительная разница заметна лишь при использовании 2 и 4 моля ХУК на моносахаридный фрагмент. В дальнейшем увеличение избытка алкилирующего агента практически не влияет на степень карбоксиметилирования, так как высокозамещенная фракция остается в изопропиловом слое.

Натриевая соль КМПК не может быть использована в реакциях О- и N- ацилирования, поэтому нашей задачей было получить Н-форму КМПК для дальнейшего превращения её в сложные эфиры.

Н-форму карбоксиметилпектиновой кислоты (III) получали из её натриевой соли с помощью ионообменной хроматографии.

Н-форма представляет собой аморфный блестящий порошок от белого до кремового цвета. Образцы со C_{KM} более 1 растворяются в воде и частично в спирте, а со степенью карбоксиметилирования менее 1 плохо растворяются в воде и не растворяются в спирте, ацетоне и других органических растворителях.

В ИК спектрах образцов Н-формы КМПК обнаружена полоса поглощения при 1746 см^{-1} , которая отсутствует в спектрах соли поликислоты и относится к валентным колебаниям $\text{C}=\text{O}$ карбоксильной группы, и исчезает мощная полоса поглощения карбоксилат-иона при $1609\text{--}1617 \text{ см}^{-1}$.

Число карбоксильных групп в образцах КМПК-Н определяли кондуктометрическим титрованием, предварительно выдерживая анализируемый образец в титрованной щелочи 12 часов.

Обобщая результаты получения Н-формы КМПК (таблица 2) следует отметить, что выход продукта, а также степень карбоксиметилирования зависят от C_{KM} исходных образцов, условий синтеза соли и условий выделения Н-формы.

При анализе Н-формы оказалось, что число карбоксильных групп, приходящее на моносахаридный фрагмент в Н-форме, в 1,9-2,3 раза больше, чем в исходной КМПК. Это можно объяснить, прежде всего, неравномерностью алкилирования полисахарида в гетерогенных условиях, наличием в продукте реакции высоко-, низко- и вообще незамещенных молекул полимера, а также влиянием степени карбоксиметилирования образцов Н – формы на их растворимость в воде.

Таблица 2 – Результаты получения Н – формы КМПК

Образец	C_{KM} КМПК, моль/моль	C_{KM} КМПК (Н), моль/моль	Увеличение C_{KM} , раз
5	0,68	1,30	1,91
3	0,58	1,18	2,03
1	0,21	0,49	2,33

Таким образом,

– варьирование условий алкилирования пектина позволяет получать образцы КМПК со степенью замещения от 0,21 до 0,68 моль/моль-звено полисахарида;

– Н-форму карбоксиметилпектиновой кислоты можно получать методом ионообменной хроматографии с последующим упариванием растворов досуха. При этом необходимо учитывать разделение образца на фракции с высокой и низкой степенью замещения и возможные потери низкозамещенной фракции полисахарида.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

61.59.37 Химическая модификация высокомолекулярных соединений

ЛИТЕРАТУРА

- Иозеп А. А., Ильина Т. Ю., Пассет Б. В. Синтез сложных эфиров карбоксиметилдекстрана // Журнал прикладной химии. 1993. Т. 66. Вып. 5. С. 1106-1110.
- Иозеп А. А., Бессонова Н. К., Пассет Б. В. Синтез сложных эфиров карбоксиэтилполисахаридов // Журнал прикладной химии. 1998. Т. 71. Вып. 6. С. 995-998
- Антимикробная активность N-арилиденгидразидов карбоксиэтильальгиновой кислоты / Д. Н. Косарева, Т. И. Тарадейко, С. Н. Галашева, Е. П. Ананьева, А. А. Иозеп // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. N 3 (24). С. 92-95. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-3-30-34>
- Платэ Н. А., Васильев А. Е. Физиологически активные полимеры. Москва: Химия, 1986. 294 с.
- Изучение антимикробной активности некоторых производных альгиновой кислоты / Е. С. Серебренникова, В. А. Давыдова, С. В. Гурина, А. А. Иозеп // Проблемы медицинской микологии. 2013. Т. 15. N 4. С. 60-62.
- Серебренникова Е. С., Коломина Е. О., Иозеп А. А. Карбоксиметилальгиновая кислота и её реакции со спиртами // Бутлеровские сообщения. 2012. Т. 30. N 6. С. 57-62.
- Славкин А. И. Полнурониды. Структура, свойства, применение // Вестник ВГУ. Серия химия, биология. 2000. С. 30-46.
- Тарадейко Т. И., Сидорова М. В., Иозеп А. А. Синтез карбоксиэтильальгиновой кислоты и ее сложных эфиров // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. N 4(25). С. 12-17.
- Черемушкин А. И., Тарадейко Т. И., Иозеп А. А. Этиловый эфир карбоксиметилальгиновой кислоты и его ацилирующая активность в реакциях с N-нуклеофилами // Журнал общей химии. 2015. Т. 85. Вып. 6. С. 1012–1016.

SUMMARY

THE SYNTHESIS OF CARBOXYMETHYLPECTIN ACID

Tsaregorodtsev A.M., 4th year student, Magdiev S.H., 4th year student

Academic adviser: Taradeyko T.I., Ph.D., senior lecturer

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popov St., 14, Russian Federation

E-mail: aleksandr.caregorodcev@spcpcu.ru

During the alkylation reaction of pectin with monochloroacetic acid, carboxymethyl derivatives of pectin were obtained, the number of carboxymethyl groups introduced into the polysaccharide was determined, the effect of alkylation conditions on the degree of substitution was investigated, samples of carboxymethylpectin acid were obtained.

Keywords: *physiologically active polymers, pectin, carboxymethyl pectin acid, alkylation, polymeranalogue reaction.*

REFERENCES

1. Iozep A. A., Il'ina T. YU., Passet B. V. Sintez slozhnyh efirov karboksimetildekstrana // Zhurnal prikladnoy himii. 1993. Vol. 66(5). P. 1106-1110. (In Russ)
2. Iozep A. A., Bessonova N. K., Passet B. V. Sintez slozhnyh efirov karboksietilpolisaharidov // Zhurnal prikladnoy himii. 1998. Vol. 71(6). P. 995-998. (In Russ)
3. Antimikrobnaya aktivnost' N-arilidengidrazidov karboksietilal'ginovoy kisloty / D. N. Kosareva, T. I. Taradeyko, S. N. Galasheva, E. P. Anan'eva, A. A. Iozep // Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv. 2018. Vol. 3(24). P. 92-95. (In Russ) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-30-34
4. Plateh N. A. Vasil'ev A. E. Fiziologicheski aktivnye polimery. Moscow: Himiya. 1986. 294 p. (in Russ)
5. Izuchenie antimikrobnoj aktivnosti nekotoryh proizvodnyh al'ginovoy kisloty / E. S. Serebrennikova, V. L. Davydova, S. V. Gurina, A. A. Iozep // Problemy medicinskoj mikologii. 2013. Vol. 15(4). P. 60-62. (In Russ)
6. Serebrennikova E. S., Kolomina E. O., Iozep A. A. Karboksietilal'ginovaya kislota i eyo reakcii so spirta-mi // Butlerovskie soobshcheniya. 2012. Vol. 30(6). S. 57-62. (In Russ)
7. Slivkin A. I. Poliuronidy. Struktura, svojstva, primenenie // Vestnik VGU. Seriya himiya, biologiya. 2000. P. 30-46. (In Russ)
8. Taradeyko T. I., Sidorova M. V., Iozep A. A. Sintez karboksietilal'ginovoy kisloty i ee slozhnyh efirov // Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv. 2018. Vol. 4(25). P. 12-17 (In Russ.)
9. Cheremushkin A. I., Taradeyko T. I., Iozep A. A. Etilovyy efir karboksietilal'ginovoy kisloty i ego aci-liruyushchaya aktivnost' v reakciyah s N-nukleofilami // Zhurnal obschey himii. 2015. Vol. 85(6). P. 1012-1016. (In Russ)

Секция Фармакологический анализ природных и синтетических соединений

7 апреля 2023 года в 37 аудитории прошло заседание тематической секции «Фармакологический анализ природных и синтетических соединений» в рамках XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». Модератором секции являлся начальник центра экспериментальной фармакологии, кандидат биологических наук, доцент Дмитрий Юрьевич Ивкин.

На заседании секции представляли свои доклады студенты, магистранты и аспиранты, прошедшие первый этап конференции. Всего было заслушано 11 докладов. Секция объединила в себе результаты научных исследований целого ряда подразделений СПХФУ и СПГТУ, касающихся токсикологической и фармакологической оценки испытуемых объектов.

В качестве представителей спонсоров выступали Каргопольцева Дилара Рафаэлевна, ведущий фармаколог АО «ВЕРТЕКС» с докладом на тему: «Фармацевтические производители и доклинические исследования: возможности и ответственность» и Валерия Сапарова, руководитель лаборатории фармакологии ООО «Герофарм» с докладом «Изучение биологической активности в *in vitro* исследованиях».

Жюри отметило высокую степень подготовленности докладчиков, а также актуальность и практическую значимость представленных работ. Интерес к тематике секции был подтвержден оживленными дискуссиями и большим количеством задаваемых вопросов.

По результатам заседания были определены призеры секции:

1 место:

Изучение нейропротекторной активности мафедина, дексмететомидина и цитиколина на модели черепно-мозговой травмы у крыс в тестах открытое поле и постановка конечности на опору. **Шиц Дарья Дмитриевна**, студентка 4 курса ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Руководитель: Сысоев Ю.И., к.б.н, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

2 место:

Подавление ABC-транспортер-опосредованной химиорезистентности при помощи миметиков АТФ. **Сагайдак Александра Владимировна**, аспирант 4 года обучения, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), НИЛ «Молекулярная фармакология». Руководитель: Григорьева Т.А., кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), НИЛ «Молекулярная фармакология».

3 место:

Изучение нейропротекторной активности производного меркаптобензимидазола на модели ОСМА. **Красова Елена Константиновна**, студентка 5 курса, группы ФС-3381 ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Руководитель: Титович И.А., к.б.н. ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

Награждение победителей состоялось на пленарном заседании, которое прошло в рамках открытия выставки IPHEB 11 апреля 2023 года.

Модератор секции

Ивкин Дмитрий Юрьевич,

начальник Центра экспериментальной фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России,
кандидат биологических наук, доцент



УДК 615.275.4

ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И АКТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ФИТОЭКСТРАКТОВ ЖИВУЧКИ ТУРКЕСТАНСКОЙ И СПАРЖИ КИСТЕВИДНОЙ**Алексеева Ю.С.**, асп. 1 года обучения (ORCID ID: 0000-0003-0780-9913)Научный руководитель: **Болотова В.Ц.**, кандидат фармацевтических наук, доцент (ORCID ID: 0000-0001-7559-186X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: julija.alekseeva@pharminnotech.com

В работе проведена оценка острой токсичности экспресс-методом Прозоровского, а также исследована зависимость «Доза-эффект» в диапазоне низких доз (10, 25, 50, 75, 100 мг/кг) в тесте «Вынужденное плавание» с грузом, составляющим 10% от массы тела животных, для сухих экстрактов живучки туркестанской и спаржи кистевидной. В результате эксперимента было установлено, что LD_{50} для исследуемых экстрактов составляет >5010 мг/кг, что позволяет отнести их к практически нетоксичным веществам. Изучение влияния разовой дозы на длительность плавания позволило сделать вывод о том, что изучаемые объекты не обладают тонизирующими свойствами, и разовый прием не оказывает статистически значимого влияния на физическую работоспособность.

Ключевые слова: растительные адаптогены, вынужденное плавание, актопротекторное действие, острая токсичность, *Ajuga turkestanica*, *Asparagus racemosus*.

В последнее время на российском рынке стали появляться биологически активные добавки на основе спаржи кистевидной и живучки туркестанской, которые производители рекомендуют использовать в качестве адаптогенов.

Спаржа кистевидная (Шатавари) – *Asparagus racemosus*, сем. *Asparagaceae* – многолетнее травянистое лекарственное растение, широко применяемое в восточной медицине в рамках расаяны («терапии омоложения»). Растение произрастает в Индии, Южной Азии, некоторых африканских регионах, в Австралии. В эксперименте Krishnamurthy S. et al. (2013) было продемонстрировано модулирующее влияние метанольного экстракта *Asparagus racemosus* на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и моноаминергические системы мозга у крыс, что можно считать одним из механизмов реализации адаптогенного эффекта [1].

Живучка туркестанская – *Ajuga turkestanica*, сем. *Lamiaceae* – эндемик Западного Тянь-Шаня, произрастающий на территории Узбекистана и Таджикистана. Побеги живучки туркестанской активно используются в спортивной медицине и косметологии. Сырье живучки туркестанской отличается высоким содержанием фитостероидов, в частности туркестерона. Вещества этой группы оказывают анаболический эффект, стимулируя синтез белков в митохондриях через фермент фосфоинозитид-3-киназу, что было продемонстрировано в ряде исследований, а также влияют на митохондриальный потенциал мышц [2].

В связи с вышесказанным представляется актуальным сравнительное изучение острой токсичности и актопротекторной активности сухих экстрактов живучки туркестанской и спаржи кистевидной.

Целью исследования являлась оценка острой токсичности и актопротекторной активности сухого экстракта живучки туркестанской (ЭЖТ) и сухого экстракта спаржи кистевидной (ЭСК).

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Определение LD_{50} ЭЖТ и ЭСК.
2. Проведение скрининговых исследований по установлению зависимости доза-эффект в интервале низких доз для ЭЖТ и ЭСК.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования были выбраны сухие экстракты живучки туркестанской и спаржи кистевидной (ООО «Грин Трейд»). Изучение острой токсичности экспресс-методом Прозоровского проводили в диапазоне доз от 501 мг до 5010 мг (с логарифмическим шагом 0,1). Исследования проводились на 64 белых аутбредных мышцах-самках с массой 20,2-25,5 г в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» (решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. №81), согласно утвержденному письменному протоколу. Животные были получены из ФГУП «ПЛЖ Рапшолово» (Ленинградская область), прошли необходимый карантин и содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде. Перед началом эксперимента мыши были рандомизированы на 16 групп (n=4) (табл. 1).

Таблица 1 – Схема эксперимента по определению LD₅₀ (экспресс-метод Прозоровского)

Номер группы	Исследуемый экстракт	Доза экстракта, мг/кг	Пол животного	Количество животных	Концентрация веществ, мг/мл	Объем введения вещества на животное массой 20 г
1	ЭЖТ	501	самки	4	50,1	0,2 мл
2	ЭСК					
3	ЭЖТ	1000			100	
4	ЭСК					
5	ЭЖТ	1580			158	
6	ЭСК					
7	ЭЖТ	2000			200	
8	ЭСК					
9	ЭЖТ	2500			250	
10	ЭСК					
11	ЭЖТ	3160			316	
12	ЭСК					
13	ЭЖТ	3980			398	
14	ЭСК					
15	ЭЖТ	5010			501	
16	ЭСК					

Состояние мышей оценивали в течение первого часа после перорального однократного введения дозы, а также через 1, 3, 7 дней.

Для определения зависимости «доза-актопротекторный эффект» в узком диапазоне доз 178 беспородных мышей-самок с массой 20,2-25,5 г были рандомизированы на 13 групп (табл. 2). Изучаемые объекты вводились однократно перорально в дозах 10, 25, 50, 75, 100 мг/кг. В качестве препаратов сравнения были выбраны сухой экстракт левзеи сафроловидной (ЭЛК) (ООО «Казанский Завод экстрактов») в дозе 10 мг/кг и этилтиобензимидазол (бемитил) в дозе 25 мг/кг (кафедра органической химии СПХФУ). Сухой экстракт левзеи сафроловидной содержит в своем составе фитостероиды, что обусловило его выбор в качестве препарата сравнения растительного происхождения. Бемитил является эталонным актопротектором, получаемым путем химического синтеза. Контрольной группе вводили физиологический раствор в эквивалентном количестве.

Таблица 2 – Схема эксперимента по оценке актопротекторной активности исследуемых экстрактов в тесте «Вынужденное плавание»

Объект	Доза, мг/кг	n, особи
Контроль	-	58
ЭЛК	10 мг/кг	10
Бемитил	25 мг/кг	10
ЭЖТ	10 мг/кг	10
	25 мг/кг	10
	50 мг/кг	10
	75 мг/кг	10
	100 мг/кг	10
ЭСК	10 мг/кг	10
	25 мг/кг	10
	50 мг/кг	10
	75 мг/кг	10
	100 мг/кг	10

Оценка работоспособности мышей в данной работе осуществлялась с помощью теста «Вынужденное плавание» с грузом, составляющим 10% от массы тела животного. Тест широко используется для оценки актопротекторных свойств благодаря простоте методики и комбинации физического и эмоционального компонентов стресса.

Методика теста «Вынужденное плавание» использовалась в следующей модификации: груз массой 10% (аэробно-анаэробная нагрузка) от массы животного закреплялся на уровне грудины с помощью специального приспособления. Животных помещали в плавательную установку, представляющую собой 115-литровый бассейн высотой 43 см, шириной 35 см и длиной 80 см, заполняемый водой. Внутри него располагался внутренний контур из оргстекла высотой 30 см,

шириной 30 см и длиной 75 см, разделенный на 10 отсеков (15x15 см каждый). Воду в установку для плавания заливали заблаговременно, не менее чем за 24 часа до исследования, тонкой струйкой по стенке для избегания дополнительной ее газации. За период отстаивания из воды происходит высвобождение растворенного в ней воздуха, что исключает впоследствии его сорбцию на мехе животного и оказания влияния на плавучесть. Температуру воды определяли термометром за 30 минут до начала исследования (целевое значение 22-24°C) [3].

Исследования проводили в дневные часы при стандартном уровне освещения.

Расчетную дозу экстрактов (10 мг/кг, 25 мг/кг, 50 мг/кг, 75 мг/кг, 100 мг/кг) вводили внутривентрикулярно с помощью зонда за 45 минут до начала тестирования работоспособности. Контрольная группа получала физиологический раствор в эквивалентном количестве. Для сглаживания возможной стресс-реакции крепление груза производили за 10-15 минут до начала плавания.

Для проведения теста животное с грузом без резких движений помещали в плавательную установку и засекали время от начала плавательных движений. Критерием извлечения животного из бассейна являлось погружение его на дно бассейна или неудачная попытка всплыть более 3 секунды. После утопления мышь извлекалась из бассейна, обтиралась сухим полотенцем, груз снимался.

Для оценки специфической активности исследуемых объектов мы воспользовались такими показателями как коэффициент активности и коэффициент сравнительной эффективности. Коэффициент активности (K_A) рассчитывали по следующей формуле:

$$K_A = \frac{X_{пр}}{X_K},$$

где K_A – коэффициент активности;

$X_{пр}$ – длительность плавания при приеме экстракта X (с);

X_K – длительность плавания в контрольной группе (с).

Коэффициент сравнительной эффективности ($K_{сэ}$) определяли по формуле:

$$K_{сэ} = \frac{X_{пр}}{X_э},$$

где $X_{пр}$ – длительность плавания при приеме экстракта (с);

$X_э$ – длительность плавания при приеме препарата сравнения (с) [3].

Статистическую обработку производили методом однофакторного (тест ANOVA) дисперсионного анализа в пакете статистического анализа данных GraphPad Prism 9.1.0.

Результаты и обсуждение. Результаты эксперимента по определению острой токсичности экспресс-методом Прозоровского приведены в таблице 3. В результате эксперимента все лабораторные животные во всех группах выжили, что свидетельствует о том, что LD_{50} для ЭЖТ и ЭСК превышает 5010 мг/кг. На протяжении 7 дней масса животных существенно не менялась, каких-либо значительных отклонений в поведении зафиксировано не было (табл. 3).

Таблица 3 – Соотношение погибших (выживших) мышей в группах после однократного перорального введения сухого экстракта живучки туркестанской и сухого экстракта спаржи кистевидной

Экстракт	Доза экстракта, мг/кг							
	501	1000	1580	2000	2500	3160	3980	5010
ЭЖТ	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)
ЭСК	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)

Полученные данные согласуются с данными в литературных источниках. Так, в работе L. Ngeny et al. (2013) после разового перорального введения экстракта спаржи кистевидной в дозе 5000 мг/кг все мыши в группе выжили, отклонений в поведении не наблюдали [4].

В исследовании актопротекторной активности в тесте «Вынужденное плавание» с грузом 10% от массы тела мы установили, что при однократном пероральном введении объектов в дозах 10 мг/кг, 25 мг/кг, 50 мг/кг, 75 мг/кг, 100 мг/кг статистически значимого увеличения длительности плавания по сравнению с контролем и препаратами сравнения не наблюдалось (табл. 4).

Таблица 4 – Оценка коэффициента активности и коэффициента сравнительной эффективности исследуемых экстрактов

Препарат	Доза, мг/кг	$K_{A, y.e.}$	$K_{сэ, y.e.}$ (ЭЖТ)	$K_{сэ, y.e.}$ (бемитил)
ЭЖТ	10	0,79	0,64	0,54
	25	0,87	0,70	0,59
	50	0,73	0,59	0,50
	75	1,01	0,82	0,69
	100	0,96	0,78	0,66

Препарат	Доза, мг/кг	$K_{A,y.e.}$	$K_{CЭ,y.e.}$ (ЭЛК)	$K_{CЭ,y.e.}$ (бемитил)
ЭСК	10	0,86	0,70	0,59
	25	0,88	0,71	0,60
	50	0,79	0,64	0,54
	75	1,01	0,82	0,69
	100	1,23	1,00	0,84

Результаты оценки работоспособности после разового введения исследуемых экстрактов приведены на рисунке.

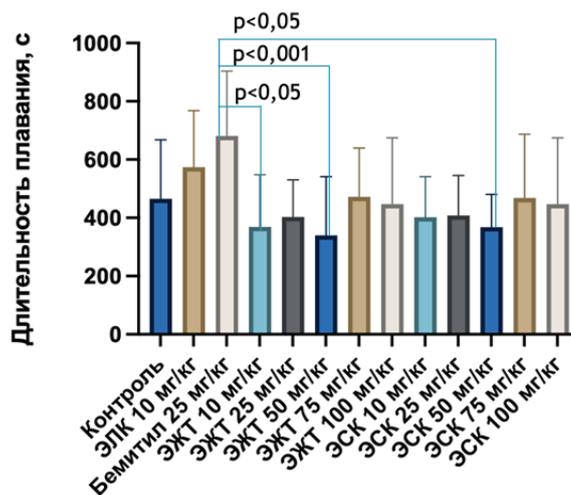


Рисунок. Влияние разового перорального введения экстрактов на длительность плавания

В научной литературе влияние исследуемых экстрактов на физическую работоспособность в основном оценивали в рамках курсового приема. В исследовании Krishnamurthy S. et al. (2013) установили, что метанольный экстракт спаржи кистевидной оказывает модулирующее действие на пути стресса. В рамках эксперимента крысам вводили экстракт в дозах 50, 100, 200 мг/кг перорально в течение недели. На седьмой день собирали плазму для оценки кортикостерона и норадреналина, а также гиппокамп, гипоталамус, префронтальную кору, миндалевидное тело и прилежащее ядро для оценки уровня моноаминов в тканях и их метаболитов. При этом максимальный эффект на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему был выявлен в дозе 100 мг/кг [1].

В исследовании Martins J.P. et al. (2021) влияние содержащих фитостероиды экстрактов, в частности экстракта живучки туркестанской в дозе 50 мг/кг, в сочетании с физическими нагрузками на прооперированных мышцах изучали в течение 8 недель. В эксперименте Lawrence M.M. et al. (2021) вывод об отсутствии эффекта фитостероидов на мышечную массу и тип волокон пожилых мышечных, ведущих малоактивный образ жизни, был сделан после 28-дневного курса перорального введения [5, 6].

Таким образом, для изучения влияния на физическую работоспособность исследуемые экстракты следует вводить перорально в течение 4-8 недель.

Заключение:

1. LD₅₀ для сухого экстракта живучки туркестанской и сухого экстракта спаржи кистевидной составляет более 5010 мг/кг, по классификации токсичности H.C. Hodge и L.H. Sterner относятся к 5 классу веществ – практически нетоксичным.

2. В дозах 10 мг/кг, 25 мг/кг, 50 мг/кг и 75 мг/кг, 100 мг/кг сухой экстракт живучки туркестанской и сухой экстракт спаржи кистевидной не продемонстрировали тонизирующего эффекта, повышение физической работоспособности при однократном приеме не вызывали.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.35.41 Спортивная медицина и врачебный контроль

ЛИТЕРАТУРА

1. Krishnamurthy S., Garabadu D., Reddy N. R. Asparagus racemosus modulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain monoaminergic systems in rats // Nutr. Neurosci. 2013. Vol. 16(6). P. 255-261. doi: 10.1179/1476830513Y.0000000053.

2. Gorelick-Feldman J., MacLean D., Ilic N., Poulev A., Lila M. A., Cheng D., Raskin I. Phytoecdysteroids increase protein synthesis in skeletal muscle cells // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2008. Vol. 56(10). P. 3532–3537. doi:10.1021/jf073059z.

3. Методические рекомендации по биомедицинскому (доклиническому) изучению лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность / Н. Н. Каркищенко [и др.]. Москва: ФМБА России, 2017. 134 с.

4. Ngeny L. C., Magiri E., Mutai C., Mwikwabe N., Bii C. Antimicrobial properties and toxicity of *Hagenia abyssinica* (Bruce) JF Gmel, *Fuerstia africana* TCE Fries, *Asparagus racemosus* (Wild.) and *Ekebergia capensis* Sparrm // African Journal of Pharmacology and Therapeutics. 2013. Vol. 2. P. 76–82.

5. Martins J. P., Silva L. C., Nunes M.S., Rübensam G., Oliveira J. R., Silva R. B. M., Campos M. M. Combined effects of exercise and phytoanabolic extracts in castrated male and female mice // Nutrients. 2021. Vol. 13(4). P. 1177. doi: 10.3390/nu13041177.

6. Lawrence M. M., Zwetsloot K. A., Arthur S. T., Sherman C. A., Huot J. R., Badmaev V., Grace M., Lila M. A., Nieman D. C., Shanely R. A. Phytoecdysteroids do not have anabolic effects in skeletal muscle in sedentary aging mice // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021. Vol. 18(2). P. 370. doi: 10.3390/ijerph18020370.

SUMMARY

EVALUATION OF THE ACUTE TOXICITY AND ACTOPROTECTIVE ACTIVITY OF AJUGA'S TURKESTANICA AND ASPARAGUS' RACEMOSUS PHYTOEXTRACTS

Alekseeva Yu.S., 1st year postgraduate student (ORCID ID: 0000-0003-0780-9913)

Supervisors: **Bolotova V.Ts.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Assoc. (ORCID ID: 0000-0001-7559-186X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, st. prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: julija.alekseeva@pharminnotech.com

Annotation: In this study an assessment of acute toxicity was carried out using the Prozorovsky express method, and the dependence «Dose-effect» was studied in the range of low doses (10, 25, 50, 75, 100 mg/kg) in the “Forced swimming” test with a load of 10% by weight bodies for dry extracts of *Ajuga turkestanica* and *Asparagus racemosus*. As a result of the experiment, it was found that the LD50 for the studied extracts is > 5010 mg/kg, dry extracts of the *Ajuga turkestanica* and *Asparagus racemosus* are practically non-toxic substances. The study of the effect of a single dose on the duration of swimming allowed us to conclude that the studied objects do not have tonic properties and a single dose does not have a statistically significant effect on physical performance.

Keywords: *plant adaptogens, forced swimming, actoprotective action, acute toxicity, Ajuga turkestanica, Asparagus racemosus.*

REFERENCES

1. Krishnamurthy S., Garabadu D., Reddy N. R. *Asparagus racemosus* modulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain monoaminergic systems in rats // Nutr. Neurosci. 2013. Vol. 16(6). P. 255-261. doi: 10.1179/1476830513Y.0000000053.

2. Gorelick-Feldman J., MacLean D., Ilic N., Poulev A., Lila M. A., Cheng D., Raskin I. Phytoecdysteroids increase protein synthesis in skeletal muscle cells // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2008. Vol. 56(10). P. 3532–3537. doi:10.1021/jf073059z.

3. Metodicheskie rekomendacii po biomedicinskomu (doklinicheskomu) izucheniju lekarstvennyh sredstv, vlijajushhih nazicheskuju rabotosposobnost' / N. N. Karkishhenko [et al.]. Moscow: FMBA Rossii, 2017. 134 p. (in Russ)

4. Ngeny L. C., Magiri E., Mutai C., Mwikwabe N., Bii C. Antimicrobial properties and toxicity of *Hagenia abyssinica* (Bruce) JF Gmel, *Fuerstia africana* TCE Fries, *Asparagus racemosus* (Wild.) and *Ekebergia capensis* Sparrm // African Journal of Pharmacology and Therapeutics. 2013. Vol. 2. P. 76–82.

5. Martins J. P., Silva L. C., Nunes M.S., Rübensam G., Oliveira J. R., Silva R. B. M., Campos M. M. Combined effects of exercise and phytoanabolic extracts in castrated male and female mice // Nutrients. 2021. Vol. 13(4). P. 1177. doi: 10.3390/nu13041177.

6. Lawrence M. M., Zwetsloot K. A., Arthur S. T., Sherman C. A., Huot J. R., Badmaev V., Grace M., Lila M. A., Nieman D. C., Shanely R. A. Phytoecdysteroids do not have anabolic effects in skeletal muscle in sedentary aging mice // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021. Vol. 18(2). P. 370. doi: 10.3390/ijerph18020370.

УДК 612.118

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТЛИЧИТЕЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРУКТУРЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, НЕ ВЫХОДЯЩИХ ЗА ПРЕДЕЛЫ НОРМАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ В ПЕРСОНАЛЬНЫХ ДАННЫХ

Барыкина А.А., студ. 2 курса

Руководитель: **Соломенников А.В.**, доктор медицинских наук, профессор (Author ID: 440707 SPIN-код: 2255-5204)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: aleksandra.barykina@spsu.ru

Изменения в конфигурации лабораторных показателей, регистрируемых путем сопоставления соотношений определяемых параметров позволяют в индивидуальных наблюдениях выявлять значимое участие динамики анализируемого показателя в формировании межсистемных связей при сохранении абсолютных значений в пределах нормы. При этом

возникает возможность устанавливать участие в изменениях структуры соотношений других определявшихся параметров, тем самым фиксируя комплекс ведущих ассоциированных связей анализируемого показателя. Установлено, что влияние комплекса связей на конечную структуру соотношений может существенно отличаться от наблюдения к наблюдению, подтверждая существование отличительных особенностей трансформации общей структуры параметров при сохранении их значений в пределах нормы. Делается заключение о перспективности использования предлагаемого экспертно-аналитического подхода в анализе индивидуальных лабораторных данных.

Ключевые слова: лабораторные показатели, многомерные связи, экспертный анализ, панель соотношения электролитов, коэффициент корреляции, Са-ассоциированные связи, Саi-ассоциированный комплекс.

Возможность осуществления жизнедеятельности клеток, основной функциональной единицы организма, возможна только в определенных пределах показателей гомеостата. Отсюда поддержание референсных значений витальных показателей при различных расстройствах является одним из важнейших условий сохранения жизнеспособности целостного организма.

Основная методологическая проблема оценки «нормальности» того или иного лабораторного параметра у конкретного индивидуума заключается в том, что состояние здоровья характеризуется определенной структурой разнообразных биохимических, гематологических и других критериев, в большинстве своем, имеющих незначительную индивидуальную вариацию, однако будучи взаимосвязанными между собой (цит. по [1]). Благодаря этим взаимосвязям эффективное достижение и поддержание целевых (нормальных) значений витальных показателей может осуществляться, в том числе, за счет изменения общей структуры параметров при сохранении их значений в пределах допустимой нормы. Для оптимизации поддержания соответствующего уровня функциональной активности витальных показателей организм может использовать «тактику» мультипликации. Т.е. активность сравнительно низких абсолютных значений того или иного фактора может компенсироваться в комплексе умножения (мультипликации) за счет других «составляющих» этого комплекса и наоборот.

Таким образом, параметры, характеризующие особенности течения защитных и адаптационно-приспособительных реакций, определяются не только значениями определяемых показателей, но и взаимодействием (соотношением) между ними [1].

Отсюда значение абсолютной величины/активности определяемого аналита (лабораторного показателя) соответствуют обеспечению его участия в комплексном поддержании оптимального функционального состояния зависимых систем, находясь не только в пределах установленных референсных значений, но и в составе структуры многомерных связей с другими показателями.

Вместе с тем визуализация такой структуры в персонализированных лабораторных показателях является сложной задачей, поскольку требует одновременно удерживать в своем поле зрения множество параметров и, тем более, выявлять многочисленные взаимосвязи между ними.

Вышеуказанное послужило основанием для проведения исследования возможности использования метода визуализации многомерных связей с определением отличающихся комплексов функциональных связей между различными лабораторными показателями на фоне их значений, не выходящих за «пределы» общепринятой нормы [2,3].

Цель исследования: улучшение качества диагностики и лечения пациентов путем повышения информативности лабораторных показателей на основе использования метода визуализации многомерных связей в персональных наблюдениях с показателями, не выходящими за пределы нормы.

Материалы и методы исследования. В основу использованного метода была положена стратегия «Data Mining». Общую базу данных составили архивные результаты лабораторных исследований больных реанимации и палат интенсивной терапии, онкологических больных в дооперационном и послеоперационном периодах, отделения патологии беременных, пациентов с заболеваниями печени и щитовидной железы, костно-суставной системы, кандидозного дисбиоза кишечника, добровольцев (диспансерное обследование) (n=800). В качестве базовых (определявшихся у всех обследованных) использовали результаты, полученные с применением современных гематологических, биохимических и газовых анализаторов.

Обработка полученных результатов. Основой метода визуализации многомерных связей является принцип сравнения структурных изменений панелей соотношений значений отдельных показателей, отражающих определенный кластер обмена или функциональной системы [2,3]. В настоящей работе приведены примеры определения многомерных связей с использованием панели соотношений электролитов (ПСЭ): гематокрита (HCT), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCHC), натрия (Na), калия (K), кальция (Ca), хлора (Cl), фосфатов (F), креатинина (Kr), мочевины (Ur).

Алгоритм математической обработки исходных данных складывался из определенных этапов:

1. Унификация используемых для расчета ПСЭ показателей. Этот этап обеспечивал возможность корректного сопоставления отличающихся по размерности и вариабельности различных показателей.

2. Построение сети двухслойной панели соотношений (n=630) для каждого пациента в общем массиве (n=800)

3. Последующая кластеризация (выборка) из общего массива архивных наблюдений, совпадающих с анализируемым случаем по структурным изменениям панели с коэффициентом корреляции (ККр) более +0,3 (средней силы и более), позволяла выделить группу, в которой сопоставляли динамику каждого соотношения с ростом рассчитанного ККр от наблюдения к наблюдению, тем самым определяя влияние динамики отклонения значения каждого соотношения на формирование конечной двухслойной панели анализируемого наблюдения.

4. После указанного выше появлялась возможность определять и сопоставлять характерные особенности трансформации панели соотношений на фоне положительной динамики каждого определявшегося аналита в выделенной группе, в том числе, не входящих в перечень рассчитываемых соотношений.

5. В конечном счете формировалась матричная таблица, в которой отражалась степень совпадения структурных изменений тестовой панели на фоне динамики определявшихся показателей и их значение (вклад) в общей картине деформации (конечной, интегральной) структуры соотношения [2,3].

При этом предполагалось, что их высокое совпадение (структуры панели соотношений; ККр) свидетельствует о едином участии в формировании фиксируемых отличий. Все расчеты осуществлялись на персональном компьютере в среде Excel.

Полученные результаты. Осуществляя последовательный персонализированный анализ особенностей «деформации» соотношений различных панелей показателей (гемограммы, электролитов, показателей иммунитета) было установлено, что в ряде случаев, в том числе, со значениями анализируемых показателей, не выходящими за пределы «нормы», комплексные изменения их структуры могли с высокой силой проявляться в межсистемных связях, при этом существенно отличаясь от наблюдения к наблюдению. В качестве примеров в таблице 1 и таблице 2 приводятся полученные результаты у пациентов с нормальными показателями Са ионизированного (Са_и; таблица 1) и нейтрофилов (NEUT; таблица 2) по ПСЭ. Этот факт свидетельствовал о высокой функциональной активности выбранного параметра в комплексе формирования межсистемных связей несмотря на его «нормальное» абсолютное значение в анализе.

Вместе с этим методика позволяла не только оценить значимость влияния каждого показателя на выбранную панель соотношений (ККр) в целом (интегральная панель), но и сопоставлять особенности ее деформации между определявшимися аналитами [2,3].

Таблица 1 – Баланс влияния (ККр) определявшихся факторов в достижении нормального значения ионизированного кальция (Са_и) в персональных наблюдениях в панели соотношения электролитов (ПСЭ)

Инд №*	№20	№17	№28	№65
Са _и , mmol/L	1,27	1,25	1,20	1,21
	Са _и ККр по ПСЭ			
Интегр.	0,96	0,81	0,93	0,88
Са _и	1,00	1,00	1,00	1,00
СаО	0,82	-0,26	0,94	0,91
Са _и , %	0,98	0,82	-0,92	0,99
F (фосфор)	0,65	-0,34	-0,83	0,77
B-cross Laps (маркер остеолизиса)	0,82	0,50	-0,95	-0,96
TRiNP (маркер остеосинтеза)	-0,85	0,23	0,91	-0,92
VitD	0,82	-0,36	0,91	-0,95
Паратиреоидный гормон	-0,87	-0,13	-0,93	0,94
Na	-0,10	-0,94	-0,99	0,89
K	0,82	0,88	0,85	-0,27
Lact (лактат)	-0,97	-0,95	-0,97	-0,97
ALAT	0,94	-0,84	-0,94	0,94
ASAT	0,88	0,95	0,92	0,90
Bil Tot	0,90	-0,85	-0,85	-0,87
Pr Tot	-0,86	0,92	0,95	-0,90
Аlb	-0,84	-0,95	-0,99	0,11
Креатинин	-0,92	-0,81	-0,73	-0,75
pH мочи	-0,83	0,50	0,94	-0,22
Са мочи	0,91	0,37	-0,94	-0,93

* – порядковый номер пациента в общем массиве данных. Полужирным выделены значения ККр > [0,70], коэффициент детерминации > 50% при n=630 (число соотношений в ПСЭ 2-го уровня).

В представленной таблице 1 приведены примеры отличающихся по своей структуре Са_i-ассоциированных связей в наблюдениях с нормальными абсолютными показателями Са_i.

Так, значение влияния Са_i на интегральную ПСЭ превышало ККр:+0,8, что соответствовало степени сопряжения более 64 %, тем самым указывая на решающую функциональную роль структуры Са-ассоциированных связей в формировании конечной ПСЭ. При этом Са_i-ассоциированный комплекс в персональных наблюдениях существенно отличался от случая к случаю по связям с другими биохимическими показателями.

Согласно использованной методике визуализации многомерных связей, ККр соответствуют положительному влиянию роста конкретного показателя на ПСЭ в балансе её формирования в индивидуальных случаях. Отсюда положительное значение ККр соответствует росту влияния этого анализита на конечную структуру ПСЭ, а высоко отрицательное – о преобладании факторов, способствующих торможению его специфической функциональной активности.

Указанное позволяло «конкретизировать» значения участия в формировании «конечного» комплекса связей лабораторных показателей всех определявшихся параметров, на основании чего строить обоснованную парадигму формирования фиксируемых отклонений в индивидуальных случаях.

При этом, несмотря на близкие количественные значения анализируемого показателя, установлены выраженные отличия в структуре (ККр) его комплексных связей с другими показателями в персонализированных наблюдениях.

Таким образом, представленные в таблице 1 результаты индивидуальных наблюдений свидетельствуют о существовании различных комплексных механизмов в поддержании нормальных значений Са_i и характеризуется отличающейся индивидуальной структурой биохимических показателей, взаимосвязанных между собой.

Таблица 2 – Баланс влияния (ККр) определявшихся факторов на фоне нормальных показателей нейтрофилов в персональных наблюдениях в панели соотношения показателей электролитов (ПСЭ)

№№ пациента	№ 20		№66		№65		№31	
	Абс. знач	NEUT (Ккр по ПСЭ)						
Интегр.		0,93		0,95		0,91		0,94
NEUT10 ⁹ , mmol/L	2,4	1	2,9	1	2,8	1	2,4	1
NEUT, %	21,2	0,97	46,5	-0,86	38,5	0,97	47,7	0,97
Са _i , mmol/L	1,27	0,91	1,2	0,94	1,21	0,9	1,12	-0,93
F(фосфор), mmol/L	2,1	0,88	1,74	-0,94	1,58	0,91	1,66	-0,79
ЩФ, ед/L	304,6	-0,93	263	-0,95	183	-0,91	168	-0,87
Na, mmol/L	136	-0,30	141	-0,92	139	0,83	144	0,88
K, mmol/L	4,8	0,92	4,9	0,86	5	-0,46	4,6	0,84
Креатинин, mmol/L	21	-0,81	60,5	-0,71	49,3	-0,74	36,2	-0,77
Глюкоза, mmol/L	5,0	-0,91	5,12	-0,94	5,2	0,94	4,09	0,96
Мочевина, mmol/L	4,8	0,89	2,7	-0,87	7	-0,78	4,9	-0,78
Са _{мочи} , mmol/L	3,0	0,92	6,43	-0,87	1,39	-0,92	2	-0,94
pH _{мочи}	6	-0,93	6,5	0,98	6,5	0,46	5	0,01

* – порядковый номер пациента в общем массиве данных. Полужирным выделены значения ККр>[0,70], коэффициент детерминации > 50% при n=630 (число соотношений в ПСЭ 2-го уровня).

В таблице 2 приведены наблюдения, в которых абсолютное значение одного из клеточных показателей гемограммы (нейтрофилов) находится в пределах нормы, но оказывает высоко значимое (ККр>+0,9) функциональное влияние на конечную структуру межсистемных связей. При этом, как и в случаях с Са_i, фиксируются высоко значимые отличительные связи влияния нейтрофилов (NEUT) с влиянием на ПСЭ других определявшихся биохимических показателей в комплексе NEUT-ассоциированных связей в персональных наблюдениях.

Обсуждение. Изменения условий функционирования организма, зависящих как от внешних, так и внутренних «возмущающих» факторов, требующих адаптивной перестройки для поддержания соответствующего уровня обмена клеток и тканей, неизбежно сопровождаются и определенными изменениями параметров гомеостата. В связи с этим следует рассматривать несколько возможных вариантов «оптимизации» ответа для поддержания витальных функций функциональных систем, обеспечивающих жизнедеятельность всего организма в рамках динамики конкретного анализа:

1. Коррекция интенсивности его образования.

2. Изменения его активности без количественных колебаний за счет молекулярно-структурных преобразований, частично меняющих биологические свойства аналита.
3. Изменения чувствительности клеток и тканей к его действию:
 - а) наличие агонистов/антагонистов;
 - б) изменения количественной экспрессии чувствительных рецепторов клеток-эффекторов.
4. Изменения активности систем, участвующих в его метаболизме и выведении.
5. Изменения активности систем, так же способных участвовать в поддержании оптимального уровня «целевого» витального показателя, но непосредственно не зависящих от активности анализируемого параметра.
6. Комплексные изменения структуры многомерных связей, сочетающие вышеперечисленные причины в различных комбинациях

Исходя из изложенного выше, можно сделать обоснованный вывод о том, что даже в условиях «возмущающих» воздействий на организм, достижение выраженной адаптивной реакции может осуществляться за счет изменений структуры с взаимной мультипликацией (умножения/торможения) эффективности различных механизмов, влияющих на функциональное значение аналита (пп.2-5) без выраженных сдвигов абсолютных значений анализируемого показателя. При этом «синхронные» сдвиги других лабораторных параметров так же могут не выходить за пределы принятой «нормы» и «ускользать» от внимания эксперта.

Использование экспертно-аналитических систем, по нашему мнению, хорошо иллюстрирует выдвинутые ранее положения [1] и создают перспективу экспертной «расшифровки» выявляемых связей [2,3].

Так, в частности, изменения в «общей» конфигурации лабораторных показателей, регистрируемых путем сопоставления соотношений определяемых параметров ПСЭ, отражающих один функциональный ряд, позволяют, в отдельных (индивидуальных) наблюдениях, фиксировать значимое участие динамики анализируемого показателя в комплексной «перестройке» межсистемных связей при сохранении его абсолютных значений в пределах нормы. Это заключение базируется на данных, демонстрирующих отличия (коэффициент корреляции; ККр) в «трансформации» выбранной панели соотношений, соответствующей влиянию «суммы» всех факторов («интегральная» панель соотношений), с ее (панели соотношений) особенностями формирования на фоне динамики целевого показателя в составе отличающихся комплексов ассоциированных связей [3].

При этом возникает возможность «конкретизировать» значения участия в изменениях структуры связей лабораторных показателей других определявшихся параметров, на основании чего строить обоснованную парадигму формирования фиксируемых отклонений в индивидуальных случаях.

Можно предположить, что в этих персонализированных наблюдениях (высокое влияние того или иного комплекса связей на конечную структуру соотношений выбранных лабораторных показателей), несмотря на сохранение абсолютных значений определяемых данных в пределах референсных значений, имеет место высокая напряженность конкретной адаптивно-приспособительной реакции, соответствующей ее значительному преобладанию над другими, что, в конечном счете, при достаточно длительной реализации, способна приобретать патологические черты и может рассматриваться как «доклинические» признаки того или иного расстройства.

Учитывая все изложенное выше, можно сделать общее заключение об актуальности и перспективности разработки и реализации экспертно-аналитического подхода в анализе индивидуальных лабораторных данных, как вспомогательного метода, существенно повышающего информативность полученных результатов исследования.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.03.02. Медицина и здравоохранение. Медико-биологические дисциплины. Общие проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эмануэль В. А. Лабораторная диагностика заболеваний почек. Изд. 2-е. Санкт-Петербург: Триада, 2006. С. 190-226.
2. Соломенников А. В., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Новый подход к разработке методов персонализированного экспертного анализа лабораторных данных // Медицинский совет. 2019. № 6. С. 164-168.
3. Соломенников А. В., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Дополнительные возможности использования компьютерных технологий в экспертном анализе лабораторных данных // Медицинский алфавит. 2021. № 41. С. 34-40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-34-40>
4. Соломенников А. В., Богданова С. Л., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Повышение информативности определения N-телопептида молекул коллагена I типа в комплексе показателей водно-электролитного обмена // Медицинский алфавит. 2022. №19. С. 22–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-19-22-27>.
5. Соломенников А. В., Богданова С. Л., Тюкавин А. И., Арсениев Н.А. Функциональная связь динамики паратиреоидного гормона и моноцитов крови при персонализированном анализе показателей костного обмена с использованием экспертно-аналитической системы // Международный научно-исследовательский журнал. Эндокринология. 2022. № 8 (122). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.122.114>

SUMMARY

**DETERMINATION OF DISTINCTIVE FEATURES OF THE STRUCTURE
OF LABORATORY PARAMETERS THAT DO NOT EXCEED THE NORMAL VALUES IN PERSONAL DATA**

Barykina A.A., 2nd student

Scientific supervisor: **Solomennikov A.V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor (Author ID: 440707 SPIN-код: 2255-5204)
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: aleksandra.barykina@spcpcu.ru

Changes in the configuration of laboratory parameters recorded by comparing the ratios of the determined parameters allow in individual observations to identify a significant participation of the dynamics of the analyzed indicator in the formation of intersystem connections while maintaining absolute values within the norm. At the same time, it becomes possible to establish participation in changes in the structure of the ratios of other determined parameters, thereby fixing the complex of leading associated relationships of the analyzed indicator. It is established that the influence of the complex of connections on the final structure of the ratios can differ significantly from observation to observation, confirming the existence of distinctive features of the transformation of the general structure of parameters while maintaining their values within the norm. The conclusion is made about the prospects of using the proposed expert-analytical approach in the analysis of individual laboratory data.

Keywords: *laboratory indicators, multidimensional connections, expert analysis, electrolyte ratio panel, correlation coefficient, Ca-associated connections, Cai-associated complex.*

REFERENCES

1. Emanuel V. L. Laboratory diagnostics of kidney diseases. Ed. 2nd. Saint-Petersburg: Triad, 2006. P. 190-226. (in Russ).
2. Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arsenyev N. A. A new approach to the development of methods of personalized expert analysis of laboratory data // Medical advice. 2019. N 6. P. 164-168. (in Russ).
3. Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arsenyev N. A. Additional possibilities of using computer technologies in expert analysis of laboratory data // Medical alphabet. 2021. N 41. P. 34-40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-34-40>.
4. Solomennikov A. V., Bogdanova S. L., Tyukavin A. I., Arseniyev N. A. Improvement of information in determination of N-telopeptide of type 1 collagen molecules in complex of indicators of water-electrolyte metabolism // Medical Alfabet. 2022. N. 19. P22–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-19-22-27>.
5. Solomennikov A. V., Bogdanova S. L., Tyukavin A. I., Arseniyev N. A. Functional relation of parathyroid hormone and blood monocyte dynamics in personalized analysis on bone metabolic parameters with the use of an expert // International Research Journal Endocrinology. 2022. N 8. (122). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.122.114>.

УДК 61:615.281.8

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО ПЕРИЛЕНА
В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ОСВЕЩЕННОСТИ В ОТНОШЕНИИ
ВИРУСА ГРИППА А/АICHI/2/68(Н3N2)**

Биятдинова Е.К., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0001-0691-3690),

Орлова А.А., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0001-2969-702X)

Руководитель: **Штро А.А.**, канд. биол. наук, заведующая лабораторией химиотерапии вирусных инфекций
ФГБУ «НИИ Гриппа им. А.А. Смородинцева» (ORCID: 0000-0002-2295-1881)

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)
190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 24-26/49

E-mail: elena.2001.k9@gmail.com

В данной работе была изучена противовирусная активность производного перилена с лабораторным шифром С1Т11 в отношении вируса гриппа А/Аichi/2/68(Н3N2) в условиях полной и ограниченной освещенности. В ходе выполнения эксперимента было установлено, что противовирусная активность изучаемого вещества зависит от условий освещенности и проявляется в максимальной степени при проведении исследования при использовании в помещении ламп дневного света.

Ключевые слова: *вирус гриппа, противовирусная активность, производные перилена, химиопрепараты, воздействие света, реакция геммагглютинации, 50% эффективная доза.*

Грипп – это острое вирусное заболевание, вызванное вирусами гриппа А и В (в редких случаях в замкнутых коллективах могут возникать вспышки гриппа С). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 10% населения планеты ежегодно болеют гриппом и 250 000– 500 000 человек умирают от гриппа и его осложнений [1]. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлен широкий спектр противовирусных препаратов, в

частности против гриппа, но большая их часть лишь снижает проявления симптомов, при этом не подавляя действие возбудителя напрямую. В связи с этим разработка новых противовирусных препаратов, принципиально отличающихся по механизму действия от уже существующих, является важным и перспективным направлением в области здравоохранения.

Производные перилена представляют научный интерес при решении этой проблемы и зарекомендовали себя как эффективные соединения, обладающие высокой противовирусной активностью в отношении ряда оболочечных вирусов с различными структурами вириона и генома, в том числе в отношении вируса гриппа А серотипа H3N2 [2, 3].

Была выдвинута гипотеза о том, что исследуемое вещество, будучи производным перилена, лучше проявляют свою противовирусную активность при полноценной освещенности лампами дневного света, нежели при её максимально возможном отсутствии.

Целью работы является проверка гипотезы о более эффективном действии химиопрепарата-производного перилена в отношении вируса гриппа А/Aichi/2/68(H3N2) в условиях полного освещения по сравнению с максимально возможным его отсутствием.

Для достижения поставленной цели были намечены следующие **задачи**:

1) Постановка эксперимента с определением противовирусной активности химиопрепарата с лабораторным шифром С1Т11 в отношении вируса гриппа А/Aichi/2/68(H3N2) при разных условиях освещенности;

2) Оценка противовирусной активности методом реакции геммаглютинации эритроцитов (РГА) и расчет 50% эффективной дозы (ΘA_{50}).

Материалы и методы. Для исследования использовали клеточную культуру MDCK и штамм вируса гриппа А/Aichi/2/68(H3N2).

Клеточную культуру рассевали на 96-луночные микропланшеты по 0,2 мл в лунку и инкубировали при 37°C при концентрации CO₂ 5% до образования клеточного монослоя на дне планшетов. В качестве питательной среды использовали Игла MEM с солями Хенкса.

Экспериментальным препаратом было использовано соединение с лабораторным шифром С1Т11, который растворяли в DMSO, разбавляли культуральной средой до концентрации, соответствующей концентрации препарата, вызывающая гибель 50% клеток, после чего из данного раствора была приготовлена серия 3-кратных разведений. На поддерживающей среде готовили 10-кратные разведение вируса.

На культуру клеток наносили препарат в объеме 100 мкл в лунку в соответствующей концентрации. Добавляли вирус в количестве 100 мкл в лунку в соответствующем разведении. После чего инкубировали в течение часа в CO₂-инкубаторе при 37°C при концентрации CO₂ 5%.

По окончании срока инкубации планшет промывали поддерживающей средой и заносили в лунки по 100 мкл препарата и 100 мкл поддерживающей среды. После чего инкубировали в течение 72 часов в CO₂-инкубаторе при 37°C при концентрации CO₂ 5%.

Данный эксперимент проводили дважды: в условиях полной освещенности с использованием ламп дневного света (освещенность помещения не менее 300 лк) и ограниченной освещенности (направленный луч фонаря, дающий интенсивность света не более 80 лк).

Титр вируса определяли с помощью метода РГА, для чего культуральную среду переносили в соответствующие лунки иммунологических планшетов и добавляли равный объем 1% суспензии куриных эритроцитов в физиологическом растворе. По истечении 30 мин визуально оценивали наличие или отсутствие геммаглютинации в лунках. Титр вируса был рассчитан по методу Рида и Менча и выражен в 50% тканевых инфекционных дозах (ΘID_{50}) на 100 мкл объема. Противовирусная активность препарата оценивали по снижению титра вируса в опыте по сравнению с контролем.

Результаты и обсуждение. Схематичное изображение результатов РГА на планшете представлено на рисунках 1 и 2.

	300	100	33	11	3,7	cv						
-1	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
-2	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
-3	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	
-4	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	
-5	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
-6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
-7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
сс	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
титр вируса				3	4	5,5	5,5					

Рисунок 1. Схема результатов РГА на планшете при полной освещенности

	300	100	33	11	3,7	cv
-1	-	-	+	+	+	+
-2	-	-	+	+	+	+
-3	-	-	-	+	+	+
-4	-	-	-	+	+	+
-5	-	-	-	-	-	-
-6	-	-	-	-	-	+
-7	-	-	-	-	-	-
сс	-	-	-	-	-	-
титр вируса			2,5	4,5	4,5	4,75

Рисунок 2. Схема результатов РГА на планшете при ограниченной освещенности

где «+» – произошло размножение вируса, «-» – размножение не произошло.

Динамика снижения титра вируса в зависимости от концентрации препарата приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Зависимость титра вируса от концентрации препарата

Концентрация препарата, мкг/мл	33	11	3,7	0
ТИД ₅₀ при полной освещенности	316,2278	31622,78	31622,78	56234,13
ТИД ₅₀ при ограниченной освещенности	316,2278	31622,78	31622,78	56234,13

На основании полученных данных были построены графики зависимости титра вируса от концентрации препарата, представленные на рисунках 3 и 4.

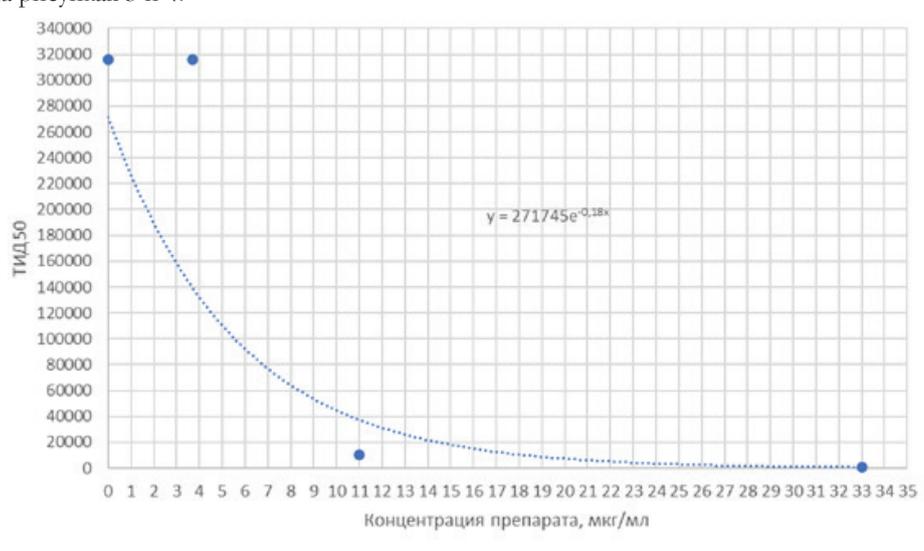


Рисунок 3. График зависимости титра вируса от концентрации

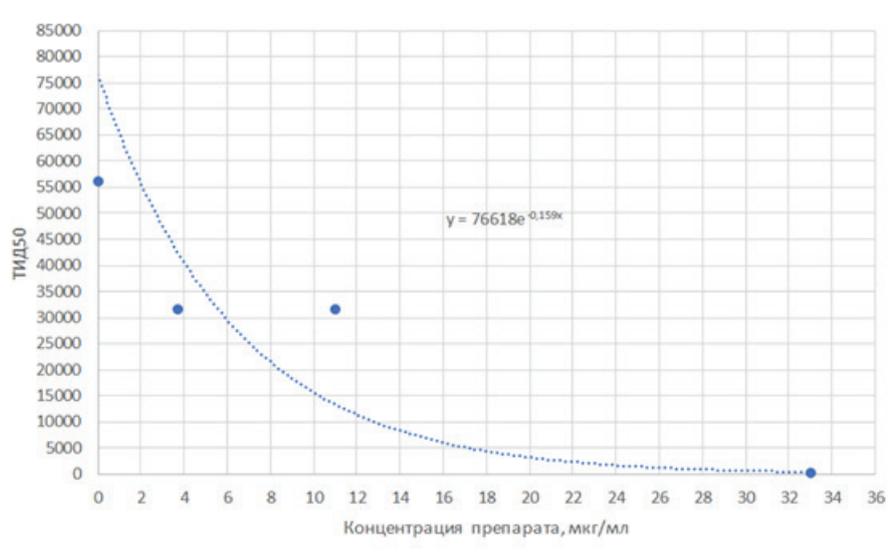


Рисунок 4. График зависимости титра вируса от концентрации препарата при ограниченной освещенности

На основании полученных результатов рассчитывали ΔA_{50} , то есть дозу препарата, при которой титр вируса снижается вавое.

Вычислим концентрацию препарата при проведении эксперимента в условиях полной освещенности при $\text{ТИ}A_{50}$, равным 158113,9.

$$158113,9 = 271745e^{-0,18x}$$

$$x = 3,009 \text{ мкг/мл.}$$

ΔA_{50} препарата в случае проведения эксперимента при полной освещенности составляет 3,01 мкг/мл.

Вычислим концентрацию препарата при проведении эксперимента в условиях ограниченной освещенности при $\text{ТИ}A_{50}$, равным 28117,07.

$$128117,07 = 76618e^{-0,159x}$$

$$x = 6,305 \text{ мкг/мл.}$$

ΔA_{50} препарата в случае проведения эксперимента при ограниченной освещенности составляет 6,31 мкг/мл.

Заключение. В результате проведенных экспериментов была определена противовирусная активность производного перилена в отношении вируса гриппа A/Aichi/2/68(H3N2) при полной и ограниченной освещенности. Результаты были сняты методом РГА.

Была вычислена ΔA_{50} , составившая 3,01 мкг/мл в случае проведения эксперимента при полной освещенности и 6,31 мкг/мл при ограниченной освещенности соответственно.

Таким образом, в ходе выполнения эксперимента установлено, что препарат С1Т11 проявляет большую противовирусную активность в отношении вируса гриппа A/Aichi/2/68(H3N2) при полной освещенности, по сравнению с условием ограниченного доступа света. Следовательно, гипотеза подтвердилась и данный препарат более эффективно действует при облучении квантом света.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.03.41 Медицинская вирусология

ЛИТЕРАТУРА

1. Шамшева, О. В. Грипп и ОРВИ у детей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 112 с.
2. Compounds based on 5-(perylene-3-ylethynyl) uracil scaffold: High activity against tick-borne encephalitis virus and non specific activity against enterovirus A / A. A. Chistov [et al.] // European journal of medicinal chemistry. 2019. Vol. 171. P. 93–103. doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.029
3. Производные 5-(перилен-3-илэтинил) урацила ингибируют репродукцию респираторных вирусов / Ю. В. Николаева [и др.] // Биоорганическая химия. 2020. Т. 46. N 3. С. 273–279. DOI: 10.31857/S0132342320030215

SUMMARY

DETERMINATION OF THE ANTIVIRAL ACTIVITY OF A PERYLENE DERIVATIVE UNDER DIFFERENT LIGHT CONDITIONS AGAINST INFLUENZA A/AICHI/2/68(H3N2) VIRUS

Biljatinova E.K., 4st grade student (ORCID: 0009-0001-0691-3690),

Orlova A.A., 4st grade student (ORCID: 0009-0001-2969-702X)

Scientific supervisor: **Shtro A.A.**, Cand. of Biological Sciences, Head of the Viral Chemotherapy Laboratory of Scientific research institute of influenza named after A. A. Smorodincev (ORCID: 0000-0002-2295-1881)

Saint-Petersburg State Institute of Technology
190013, St.Peterburg, Moskovskij pr., d. 24-26/49

E-mail: elena.2001.k9@gmail.com

In this work, the antiviral activity of perylene derivative with laboratory code number C1T11 against influenza A/Aichi/2/68(H3N2) virus under full and limited light conditions was studied. In the course of the experiment it was found that antiviral activity of the studied substance depends on the illumination conditions and is revealed to the maximum extent when carrying out research with fluorescent lamps in the room.

Keywords: *influenza virus, antiviral activity, perylene derivatives, chemopreparations, exposure to light, haemagglutination reaction, 50% effective dose.*

REFERENCES

1. Shamsheva, O. V. Gripp i ORVI u detei. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 112 p. (in Russ)
2. Compounds based on 5-(perylene-3-ylethynyl) uracil scaffold: High activity against tick-borne encephalitis virus and non specific activity against enterovirus A / A. A. Chistov [et al.] // European journal of medicinal chemistry. 2019. Vol. 171. P. 93–103. doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.029
3. Proizvodnye 5-(perilen-3-iljetinil) uracila ingibirujut reprodukciju respiratornyh virusov / Y. V. Nikolaeva [et al.] // Bioorganicheskaja himija. 2020. Vol 46(3). P. 273–279. (in Russ) DOI: 10.31857/S0132342320030215

УДК 339.138:615.276(470.3)

**ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОТРЕБИТЕЛЬСКОГО ПОВЕДЕНИЯ
ПРИ ВЫБОРЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ
В УСЛОВИЯХ АПЕЧНОГО СЕГМЕНТА ЦФО**

Бубенчикова К.Р., студ. 1 группы 4 курса фармацевтического факультета (ORCID: 0000-0002-3731-878X)

Руководители: **Маль Г.С.**, доктор мед. наук, профессор (ORCID: 0000-0003-1712-5005),

Болдина Н.В., канд., мед. наук., доцент

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, кафедра фармакологии

305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3., Российская Федерация

E-mail: ksenia.cipollino@gmail.com

В данной работе рассматривалась область фармацевтического рынка, которая занимается продажей нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в условиях аптечного сегмента ЦФО. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что НПВП занимают одно из лидирующих положений по объемам потребления населением, в частности большинство людей покупают данные лекарственные средства по назначению врачей, избегая опасного самолечения.

Ключевые слова: российский фармацевтический рынок, нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП, НПВС, ревматоидный артрит, выбор покупателей.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) представляют собой обширную и разнообразную по химическому строению группу лекарственных средств, широко применяющихся в клинической практике. Данные препараты исторически являются наиболее старой группой противовоспалительных (антифлогистических) средств [1]. Эта группа препаратов обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами и приносит облегчение больным с соответствующими симптомами (воспаление, боль, лихорадка), которые отмечаются при многих заболеваниях [6]. Основные показания для применения НПВП представляют широкий спектр воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата в том числе ревматоидный, ювенильный хронический артрит, болезнь Бехтерева, остеоартроз, подагрический артрит, бурсит, тендовагинит [2]. НПВП применяются в основном в качестве симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, что не влияет на прогрессирование заболевания. Главной задачей современного фармацевтического рынка является работа над информационной обеспечением людей на тему нестероидных противовоспалительных препаратов, а также разработка рекомендации по правильному приему данных средств, не допуская самолечения.

В связи с этим актуальность проведенного исследования состоит в том, что в теоретических и прикладных аспектах данной работы проанализировать ассортимент российского фармацевтического рынка в частности нестероидных противовоспалительных препаратов и на основе проведенного анализа выяснить мотивационные аспекты, факторы, индивидуальные особенности поведения потребителей изучаемой группы лекарственных препаратов.

Целью данного исследования является изучение особенностей потребительского поведения при выборе нестероидных противовоспалительных препаратов.

Задачами данного исследования являлись:

1. Изучить как часто пациенты покупают нестероидные противовоспалительные препараты по рекомендациям врачей;
2. Изучить при каких заболеваниях пациенты принимают нестероидные противовоспалительные препараты;
3. Изучить какие из представленных препаратов являются наиболее востребованы покупателями.

Исходные данные были получены в ходе анализа базы данных о продажах в аптеке г. Курска за 2020-2021 год.

Методами достижения цели послужили анкетирование, контент-анализ, а также структурный, графический и материальный анализы.

Объектом исследования является ассортимент нестероидных противовоспалительных препаратов.

Основные показания для назначения НПВП боли различного происхождения (костно-мышечные, головная боль, дисменорея и другие), воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата, ревматические болезни, лихорадочные состояния []. Эти проблемы и послужили причиной социологического исследования потребителей в области приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Респондентами данного социологического исследования были пациенты, которые приобретали НПВС в трех различных аптеках города Курска. Для проведения социологического опроса была разработана анкета, состоящая из 11 вопросов (таблица 1.).

Таблица 1 – Анкета по НПВС для пациентов

Анкета по НПВС для пациентов			
1. Укажите Ваш возраст			
2. Укажите Ваш пол			
3. Какие НПВС Вы принимаете?			

Анкета по НПВС для пациентов			
4. По рекомендации кого Вы принимаете НПВС?			
5. При каких заболеваниях Вы принимаете НПВС:			
6. В какой лекарственной форме Вы принимаете НПВС:			
7. Длительность приема НПВС (дней, месяцев)?			
8. Сколько раз в день Вы принимаете НПВС?			
9. Всегда ли Вы соблюдаете рекомендации врача/фармацевта по назначению НПВС?			
10. Кто для Вас является источником информации о побочных эффектах НПВС? - врач; - фармацевт; - интернет-источники; - инструкция к препарату; - другое:			
11. Какова стоимость НПВС, который Вы принимаете?			

Данная анкета позволяет собрать информацию о потребителях, проанализировать ее, сделать определенные вычисления и расчеты и в итоге создать базу данных, которая поможет развитию российского фармацевтического рынка в рамках интересующей нас группы препаратов. Форма анкеты была закрытой, респондентам требовалось дать ответ, который как они считали, являлся самым верным и близким к их выбору при покупке НПВС. Во внимание были взяты следующие критерии:

Социально-демографические характеристики. В данный раздел включены такие вопросы, как принадлежность к половому признаку и возраст пациента.

Потребительское предпочтение. Здесь учитывается вопрос по предпочтению вида лекарственной формы, а также виды и стоимость НПВС, которым пациенты отдают предпочтение.

Анализ оценки качества обслуживания потребителей. В данном разделе описывается вопрос об источнике информации о побочных эффектах НПВС.

Медицинская культура потребления лекарственных средств. Здесь рассматриваются вопросы различия продажи препаратов по рекомендациям врачей и препаратов, которые пациенты покупают самостоятельно или по совету знакомых.

Состояние здоровья потребителей. В данном разделе показано при каких заболеваниях покупатели принимают НПВС. Длительность и кратность приема НПВС, а также всегда ли пациенты соблюдают рекомендации врача/фармацевта по назначению НПВС.

В данном социологическом опросе приняло участие 50 человек. В данном социологическом исследовании приняло участие 50 человек, 54 % из которых составили женщины и 46% – мужчины (рис. 1).

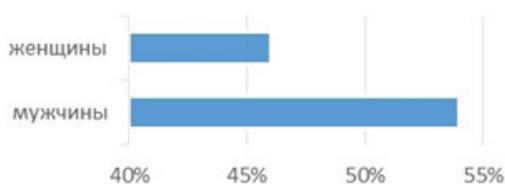


Рисунок 1. Структура пациентов по половому признаку, %

В ходе анализа выявлено, что 8% составляют люди, возраст которых 50 лет, а также 6% пациенты с возрастом 35 лет. В остальном возраст покупателей варьируется в диапазоне от 16 до 70 лет. Лидирующие позиции при приеме НПВС занимают такие лекарственные препараты как Нурофен – 12%, Нимесил – 8%, а также 6% занимают такие средства как Пенталгин, Вольтарен, Найз и Кеторол. Из социологического опроса выяснилось, что 50% из пациентов принимают НПВС по рекомендациям врачей. Также 20% узнали о данных препаратах от друзей и знакомых, а 16% покупают НПВС по совету фармацевтов.

Далее в ходе анализа выявлено, что большинство пациентов принимают НПВС при болях в суставах и позвоночниках – 49%. При головных болях данные препараты принимают 18,4% из опрошенных людей. Также 18,3% покупателей покупают НПВС при повышенной температуре (рис. 2).

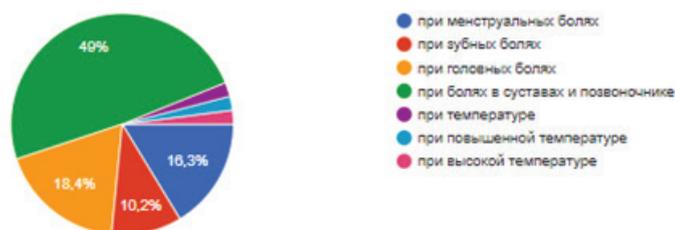


Рисунок 2. Рекомендации по приему НПВС, %

Также исследование проводилось по лекарственным формам НПВС. В результате чего мы выяснили, что 60,4% покупателей принимают препараты в форме таблеток, 25% в форме ампул (рис. 3).

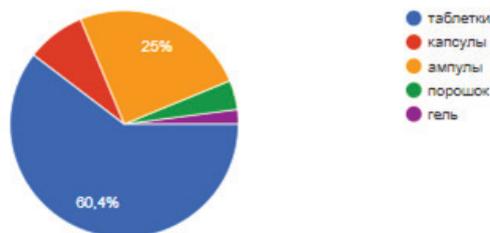


Рисунок 3. Лекарственные формы НПВС, %

Значительная часть пациентов принимают НПВС курсом до 5 дней (34%), но максимальный курс среди всех пациентов, участвующих в опросе составил 7 дней – 12%. Все респонденты принимают НПВС как минимум 1 раз в день (14,3%), но большинство, а именно 40,8% опрошенных принимают НПВС 2 раза в сутки. Как выяснилось, многие посетители аптек соблюдают рекомендации врачей/фармацевтов при назначении НПВС (80%). Но есть небольшая часть (20%), которая не придерживается данных рекомендаций.

Далее исследование проводилось по источникам информации о побочных действиях данной группы препаратов. Как выяснилось, для большинства пациентов источником информации о побочных эффектах является врач и фармацевт (38% и 34% соответственно). Для 18% актуальность составляют интернет – источники. Также 10% пользуются инструкцией к препаратам (рис. 4).

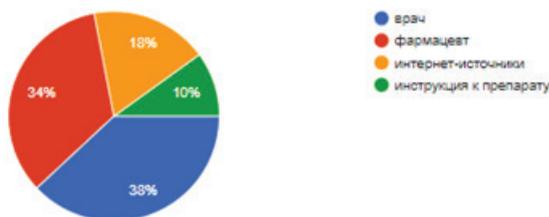


Рисунок 4. Источник информации о побочных эффектах НПВС, %

Стоимость лекарственных препаратов из группы НПВС имеет огромный диапазон. Начиная с 50 рублей и заканчивая средствами, стоимость которых превышает 1000 рублей (Нимесил, Мелоксикам). Из социологического опроса выяснилось, что 4% приобретают препараты по стоимости 126 руб/упаковка, например Спазган, также популярностью пользуются препараты стоимость которых составила 556 рублей/упаковка, например Дексалгин.

Таким образом, изучив ассортимент нестероидных противовоспалительных препаратов в условиях аптечного сегмента ЦФО, а также потребительские предпочтения при покупке НПВС, мы можем сделать вывод о том, что данная группа лекарственных препаратов занимает значительный сегмент на фармацевтическом рынке. Основываясь на выше представленной статистике, можно заметить, что люди чаще всего приобретают НПВС по рекомендациям врачей при заболеваниях, связанных с опорно-двигательным аппаратом, курсами от 1 до 7 дней. Также данные препараты пользуются большой популярностью при снятии головной, зубной и менструальной боли. Практически все пациенты соблюдают рекомендации врачей и фармацевтов. Информацию о возможных побочных эффектах люди узнают чаще всего от врачей, а также популярностью пользуются интернет-источники. Большинство покупателей предпочитают принимать НПВС в форме таблеток и ампул. Было установлено, что цены на данную группу лекарственных препаратов варьируется от 50 рублей до 1500 рублей, следовательно наиболее популярными НПВС являются препараты, стоимость которых лежит в диапазоне от 100 рублей до 600 рублей.

При некоторых болезнях НПВС могут приниматься в течение длительного периода, неделями и месяцами, но тогда на первый план выходят побочные эффекты, в этом случае вместе с врачом необходимо подбирать минимальную эффективную дозу конкретного препарата. Подавляющее большинство НПВС отпускаются без рецепта и их хорошо иметь в домашней аптечке, однако злоупотреблять ими не стоит. Также необходимо внимательно прочитать прилагаемую инструкцию и не превышать рекомендованные дозы, кратность и длительность приёма.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин В. В. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на метаболизм суставного хряща // РМЖ. 2013. N 32. С. 1657–1661.
2. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Дата обращения 15.02.2023).
3. Каратеев, А. Е. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. N 1(9). С. 4-23.
4. Кетова, Г. Г. Нестероидные противовоспалительные препараты в терапевтической практике: в фокусе нимесулида. // Медицинский совет. 2018. N 18. С. 56-60.
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. No1470н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при ревматоидном артрите» // Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8415-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1470n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-revmatoidnom-artrite> (Дата обращения 10.02.2023).
6. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2018. № 56. С. 1-29.

SUMMARY

STUDY OF CONSUMER BEHAVIOR PECULIARITIES IN THE CHOICE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE PHARMACY SEGMENT OF THE CENTRAL FEDERAL DISTRICT

Bubenchikova K.R., the 1st group student of the 4th year of the Faculty of Pharmacy (ORCID: 0000-0002-3731-878X)

Supervisors: **Mal G.S.**, Doctor of Medicine sciences, professor (ORCID: 0000-0003-1712-5005),

Boldina N.V., Candidate of medical sciences, Associate Professor

Kursk State Medical University, Department of Pharmacology

Russia, 305041, Kursk region, Kursk, K. Marx street, 3

E-mail: ksenia.cipollino@gmail.com

In this work the area of the pharmaceutical market, which deals with the sale of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the context of the pharmacy segment of the Central Federal District was considered. The data obtained allow us to conclude that NSAIDs occupy one of the leading positions on the volume of consumption by the population, in particular, most people buy these drugs by prescription, avoiding dangerous self-medication.

Keywords: *Russian pharmaceutical market, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, NSAIDs, rheumatoid arthritis, consumer choice.*

REFERENCES

1. Badokin V. V. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the metabolism of articular cartilage // RMJ. 2013. N 32. P. 1657-1661. (In Russ)
2. State register of medicines. Available at: URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Accessed 15.02.2023). (In Russ)
3. Karateev A. E. Clinical guidelines «Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice» // Modern rheumatology. 2015. N 1 (9). P. 4-23. (In Russ)
4. Ketova G. G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in therapeutic practice: focus on nimesulide. // Medical Council. 2018. Vol. 18. P. 56-60. (In Russ)
5. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 24, 2012 No. 1470n «On approval of the standard for primary health care for rheumatoid arthritis» // Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8415-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1470n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-revmatoidnom-artrite>. (Accessed 10.02.2023). (In Russ)
6. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations // Scientific and practical rheumatology. 2018. N 56. P. 1-29. (In Russ)

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

Гришина А.Ю., асп. 1 года обучения (ORCID: 0000-0003-2448-513X)

Руководитель: Ивкин Д.Ю., кандидат биологических наук, доцент (ORCID: 0000-0001-9273-6864)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: grishina.anna@pharminnotech.com

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – это хроническое, фиброзирующее интерстициальное заболевание легких, характеризующееся прогрессирующим рубцеванием легких и связанное с высоким уровнем заболеваемости и ранней смертностью. В данной работе рассматриваются современные подходы к терапии ИЛФ, перспективные стратегии доставки антифибротических агентов, а также обзор ключевых терапевтических мишеней и соответствующих новых методов лечения. Наибольшее значение в патогенетической терапии уделяют антифибротическим препаратам – нинтеданибу и пирфенидону, однако в настоящее время на стадии клинических исследований находятся различные группы препаратов, действующие на молекулярные мишени фиброза. Помимо медикаментозного лечения, в комплексное лечение легочного фиброза следует включить программу легочной реабилитации и длительную кислородную терапию.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, антифибротические препараты, нинтеданиб, пирфенидон, длительная кислородотерапия, трансплантация легких.

Идиопатический легочный фиброз – это форма хронического, фиброзирующего Идиопатический легочный фиброз – это форма хронического, фиброзирующего интерстициального заболевания легких, характеризующееся избыточным отложением внеклеточного матрикса и ремоделированием альвеолярной ткани [1]. Особенностью ИЛФ является прогрессирующее рубцевание паренхимы легких и связанное с ним снижение функциональной активности легких.

Данное заболевание развивается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста и является наиболее часто встречающейся формой идиопатической интерстициальной пневмонии. ИЛФ составляют около 30 % случаев интерстициальных заболеваний легких [2]. Распространенность ИЛФ в Соединенных Штатах оценивается в диапазоне от 10 до 60 случаев на 100 тыс. [3], в то время как в Российской Федерации этот показатель составляет около 8-12 случаев на 100 тыс. населения [4].

Этиология развития ИЛФ до сих пор остается неизвестной, однако среди потенциальных факторов риска выделяют следующие: воздействие табачного дыма, металла, дерева, пыли и гастроэзофагеальный рефлюкс, а также генетическая предрасположенность [5]. В настоящее время придерживаются мнения, что причина ИЛФ заключается в запуске повторяющимися повреждениями эпителия альвеол каскада сигналов иммунной системы, что приводит к развитию фиброза.

Заболевание характеризуется замещением здоровой ткани внеклеточным матриксом и разрушением альвеолярной архитектуры, и как следствие, снижением податливости легких и нарушением газообмена. Эти события сопровождаются изменениями в легочной интерстиции – тканевом пространстве между слоями эндотелия капилляров и эпителия альвеол. Типичные симптомы ИЛФ включают в себя одышку, непродуктивный (сухой) кашель, звуки крепитации, повышенную утомляемость [6].

Темпы прогрессирования ИЛФ у пациентов индивидуальны, однако в целом медиана выживаемости при таком заболевании составляет от 3 до 5 лет с момента постановки диагноза [7].

Основной проблемой в терапии ИЛФ является отсутствие эффективного препарата, способствующего устранению проявлений фиброза. Представленные в зарубежной и отечественной литературе результаты экспериментальных и клинических данных свидетельствуют о том, что хотя появление двух антифибротических препаратов пирфенидон и нинтеданиб привело к значительному уменьшению дисфункции легких, излечения от ИЛФ все еще не существует. Таким образом, необходимы новые подходы для лечения ИЛФ.

Целью данной работы является анализ основных подходов к терапии ИЛФ, применяемых в настоящее время в клинической практике, а также обзор перспективных методов лечения, направленных на новые мишени в патогенезе ИЛФ.

К задачам исследования относятся:

1. Поиск информации о патогенетических особенностях ИЛФ и фармакологических подходах лечения в отечественных базах данных (eLibrary.Ru, КиберЛенинка);
2. Поиск данных о перспективных методах лечения ИЛФ в зарубежных источниках (PubMed, Springer Link);
3. Обзор нефармакологических подходов к терапии ИЛФ в отечественных зарубежных источниках.

Результаты и обсуждение. Длительное время стандартная практика лечения ИЛФ была направлена на иммуносупрессивную терапию с использованием комбинации преднизолона, азатиоприна и N-апетилцистеина [8]. Такая комбинация была связана с представлением о ведущей роли персистирующего воспаления в формировании ИЛФ. Однако проведенные исследования [9] показали, что ее применение увеличивает число госпитализаций, связанных с лечением тяжелых нежелательных явлений, и смертельных случаев. Иммунодепрессанты, такие как циклофосфамид и микофенолат, не продемонстрировали положительного эффекта в клинических испытаниях и в настоящее время считаются нежелательными в качестве медикаментозной терапии ИЛФ. Таким образом, терапия, направленная на снижение воспаления оказалась неэффективной. Согласно Международным рекомендациям по диагностике и ведению пациентов с ИЛФ

применение глюкокортикостероидов (ГКС) для уменьшения проявлений кашля считается недопустимым, поскольку возможный риск при назначении длительной терапии ГКС намного превышает их пользу.

В последнее десятилетие в связи с улучшением понимания патогенеза ИЛФ подходы к медикаментозной были существенно изменены.

Основными методами лечения в настоящее время являются пероральные антифибротические препараты пирфенидон и нинтеданиб, которые могут улучшить качество жизни, ослабить симптомы и замедлить прогрессирование заболевания.

Пирфенидон – препарат с плейотропными эффектами, обладающий антифибротическими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, способный блокировать синтез коллагена, индуцированный трансформирующим фактором роста β (TGF- β) [10].

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано ингибирующее влияние пирфенидона на профибротические и провоспалительные цитокиновые каскады, в том числе на сигнальный путь TGF- β , играющий центральную роль в патогенезе ИЛФ [11]. Результаты систематического обзора библиотеки Кохрейна демонстрируют, что терапия пирфенидоном при ИЛФ по сравнению с плацебо позволяет снизить риск прогрессирования заболевания на 30 % и стабилизировать легочные функциональные показатели. Пирфенидон может назначаться в качестве монотерапии или в сочетании с противовоспалительным препаратом, ингибитором ИЛ-1 или ИЛ-6 для формирования синергетического эффекта в снижении осложнений [12].

Клинические испытания, в которых оценивалась переносимость пирфенидона продемонстрировали, что во время лечения часто возникают побочные реакции, такие как тошнота, боль в животе и светочувствительная сыпь [13]. Также применение может быть ассоциировано с потенциальной гепатотоксичностью, что особенно нежелательно, учитывая тот факт, что у пациентов с ИЛФ часто наблюдается дисфункция печени.

Нинтеданиб – внутриклеточный ингибитор различных тирозинкиназ, воздействующих на рецепторы факторов роста, играющих важную роль в патогенезе ИЛФ: VEGF (vascular endothelial growth factor – сосудистый эндотелиальный фактор роста), FGF (fibroblast growth factor – фактор роста фибробластов) и PDGF (platelet-derived growth factor – фактор роста тромбоцитов) [14].

Действие нинтеданиба приводит к широкой ингибирующей активности на нижележащие сигнальные каскады фибробластов и миофибробластов и потенциально также на клетки, участвующие в ангиогенезе в легких. Побочные эффекты нинтеданиба также связаны с поражением печени и почек, поэтому следует тщательно следить за функцией этих органов.

В исследованиях II и III фаз было описано значительное влияние на снижение функциональной нагрузки на легкие: результаты исследований INPULSIS показали, что у больных ИЛФ нинтеданиб уменьшает скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) [13], что свидетельствует о замедлении прогрессирования заболевания. Кроме того, ключевая вторичная конечная точка, время до первого обострения, адекватный профиль безопасности и переносимости благоприятствовали применению нинтеданиба [15].

Стоит отметить, что существенным недостатком данных препаратов является то, что, замедляя прогрессирование заболевания, они не оказывают существенного влияния на смертность.

К современным направлениям в терапии ИЛФ относят пентраксин, моноклональные антитела, ингибиторы аутоксина, галектин-3, человеческий антиген R.

Семейство белков пентраксинов состоит из трех высокофилогенетически консервативных белков плазмы, вырабатываемых в печени, которые участвуют в воспалении и врожденном иммунитете.

Пентраксин 2 (PTX2, сывороточный амилоид P) является конститутивно синтезируемым членом семейства белков пентраксина, который может ингибировать фиброзное ремоделирование поврежденных тканей. PTX2 изменяет адгезию нейтрофилов и ингибирует дифференциацию моноцитов в профибротические макрофаги и фиброциты [16].

Антифибротические свойства PTX2 активно изучаются на предмет терапевтических преимуществ при фиброзных заболеваниях. Обоснованием для использования PTX2 при ИЛФ являются клинические данные о том, что концентрация циркулирующих фиброцитов выше 5% от общего количества лейкоцитов крови предсказывает продолжительность жизни при ИЛФ в среднем 7,5 месяцев, в то время как уровень фиброцитов ниже 5% ассоциируется с продолжительностью жизни около 27 месяцев.

Результаты клинических исследований продемонстрировали хорошую переносимость PTX2, а также тенденцию к увеличению дистанции 6-минутной ходьбы и ФЖЕЛ. В настоящее время проводится исследование эффективности и безопасности III фазы препарата [17].

Памревумаб – это рекомбинантное моноклональное антитело, мишенью которого является фактор роста соединительной ткани. В настоящее время этот препарат оценивается для применения при местнораспространенном нерезектабельном раке поджелудочной железы и при ИЛФ. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 2 PRAISE памревумаб безопасно и эффективно замедлил снижение функции легких у пациентов с ИЛФ: в группе, получавшей памревумаб, отмечено относительное снижение процента прогнозируемого ФЖЕЛ на 60,3%. Количественные показатели фиброза легких, полученные с помощью компьютерной томографии через 48 недель, показали значительно меньшее прогрессирование фиброза в группе памревумаба [18].

К препаратам группы ингибиторов аутоксина (АТХ) относится GLPG1690 (лизофосфолипаза D) – пероральный ингибитор АТХ. Аутоксин (АТХ) – это фермент, который гидролизует лизофосфатидилхолин в сигнальную молекулу лизофосфатидной кислоты. АТХ экспрессируется эпителиальными клетками бронхов и альвеолярными макрофагами

и повышается при ИЛФ. Результаты клинических исследований показали снижение уровня лизофосфатидной кислоты на 80% при приеме GLPG1690. Однако, в связи с заключением Независимого комитета по мониторингу данных о том, что профиль польза-риск не поддерживает продолжение изучения, дальнейшие исследования были прекращены [19].

Галектин-3 – это бета-галактозид-связывающий белок с профибротическими свойствами, который присутствует на повышенном уровне в бронхоальвеолярной лаважной жидкости пациентов с ИЛФ. Безопасность молекулярного ингибитора галектина-3, TD139, была подтверждена у здоровых пациентов и пациентов с ИЛФ в клиническом испытании фазы 1/2. Кроме того, у пациентов с ИЛФ наблюдалось улучшение нескольких плазменных биомаркеров воспаления, включая тромбоцитарный фактор роста и хемокин CCL18. В настоящее время проводится клиническое исследование фазы 2b, в котором эффективность препарата оценивается по ФЖЕЛ [20].

Потенциальной мишенью в терапии ИЛФ может стать человеческий антиген R (HuR) – член семейства РНК-связывающих белков *embryonic lethal, abnormal vision*, способствующий чрезмерному воспалению и фиброгенезу в мышечных моделях диабетических сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний печени. Недавние исследования показали, что уровень HuR повышен в легких пациентов с ИЛФ и что TGF β вызывает транслокацию HuR из ядра в цитоплазму в фибробластах легких человека. Нокдаун HuR в фибробластах легких человека смягчил индукцию белка α -гладкомышечного актина, а также ряда белков внеклеточного матрикса под действием TGF β . Кроме того, нокдаун HuR уменьшал морфологические изменения, вызванные TGF β , свидетельствующие о дифференцировке миофибробластов [13].

Помимо этого, применяют нефармакологические подходы к терапии ИЛФ.

Так, например, метод использования мезенхимальных стволовых клеток (МСК) основан на том, что мультипотентные, недифференцированные клетки, могут регулировать фиброзные процессы и осуществлять контроль над повреждением и восстановлением легких. МСК пациентов с ИЛФ дисфункциональны и экспрессируют сниженные уровни тканезащитных факторов роста. Терапия стволовыми клетками зарекомендовала себя как один из наиболее перспективных терапевтических подходов. Преимуществом такой терапии является высокая скорость пролиферации и малоинвазивный характер. Высокий профиль безопасности и хорошая переносимость МСК была показана в исследовании *Allogeneic human MSC in patients with IPF via intravenous delivery (AETHER)* [21].

Несмотря на отсутствие клинических исследований, демонстрирующих преимущество применения длительной кислородотерапии, этот вид терапии традиционно назначается больным с гипоксемией в покое или выраженной десатурацией во время физических нагрузок [10]. Это способствует уменьшению выраженности симптомов ИЛФ и улучшению качества жизни, но не оказывает влияние на выживаемость пациентов. Тем не менее, длительная кислородотерапия является важным звеном в комплексной терапии ИЛФ.

Трансплантация легких применяется в случаях поражения фиброзом обеих долей легкого и развитием тяжелой дыхательной недостаточности, а также в случаях, когда консервативные методы лечения неэффективны. Ключевым преимуществом по сравнению с другими методами лечения является то, что это единственный метод, позволяющий улучшить как симптомы, так и выживаемость. Среди основных критериев для проведения трансплантации – быстрое снижение ФЖЕЛ или диффузионной способности легких (ДСЛ), десатурация кислорода или уменьшение расстояния, пройденного во время 6-минутной ходьбы, легочная гипертензия или госпитализация в связи с ухудшением дыхания, пневмотораксом или острым обострением [13]. Перед трансплантацией обычно осуществляется антифибротическая терапия.

Недавний мета-анализ не выявил преимуществ в выживаемости при двусторонней трансплантации легких, но зафиксировал лучшие показатели легочной функции. Двусторонняя трансплантация может значительно улучшить показатели ФЖЕЛ и объема форсированного выдоха, отмечено, что они могут достичь 100% прогнозируемых значений к 6-12 месяцам. Эти показатели также улучшаются при односторонней трансплантации, но достигают примерно 80% от прогнозируемых значений. Общая 5-летняя выживаемость после трансплантации составляет около 50%.

Заключение. Анализ и оценка современных информационных баз данных привели к пониманию, что в основе патогенеза легочного фиброза лежат микроповреждения альвеолярного эпителия с нарушением механизмов его регенерации. Таким образом, за последнее время понимание патофизиологии ИЛФ и потенциальных методов лечения значительно улучшилось, однако до сих пор не удалось остановить прогрессирование заболевания и найти эффективное средство лечения. Благодаря дальнейшему достижению понимания патогенеза станет возможной разработка новых подходов к лечению.

По итогам анализа отечественных источников выявлено, что существующие в настоящий момент методы патогенетической терапии сводятся к применению антифибротических препаратов. Несмотря на то, что применение нинтеданиба и пирфенидона позволяет нивелировать такие симптомы, как воспаление и рубцевание легких, остается потребность в средствах, способных потенциально вылечить фиброз, поскольку данные препараты не останавливают и не обращают вспять фибротические изменения, развивающиеся при ИЛФ.

Согласно данным анализа зарубежной литературы, в настоящий момент существуют препараты, которые находятся на стадии клинических исследований и потенциально могут предотвратить фибротизацию легочной ткани.

Кроме того, помимо патогенетической терапии, область исследований фокусируется на подходах к улучшению нефармакологической терапии для повышения качества жизни, таких как реабилитация, лечение симптомов, более эффективное лечение сопутствующих заболеваний и лучшее понимание эффектов лекарственных препаратов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.29: Клиническая фармакология

ЛИТЕРАТУРА

1. Ghumman M., Dhamecha D., Gonsalves A., Fortier L., Sorkhndini P., Zhou Y., Menon J. U., Emerging drug delivery strategies for idiopathic pulmonary fibrosis treatment. // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2021. Vol. 164. P. 1-12. doi: 10.1016/j.ejpb.2021.03.017.
2. Авдеев С. Н. Идиопатический легочный фиброз: современная концепция и подходы к диагностике // *Практическая пульмонология*. 2014. N 4. С. 16-23
3. Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Фомин В.В., Кудайбергенова И. О., Маанаев Т. И., Муркамилова Ж. А., Юсупов Ф. А. Идиопатический легочный фиброз в практике врача-терапевта // *Бюллетень науки и практики*. 2021. Т. 7. N 6. С. 235-249.
4. Richeldi L., Rubin A., Avdeev S., Udewadia Z., Xu Z. J. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China // *BMC Medicine*. 2015. Vol. 13(1). P. 1-9. doi: 10.1186/s12916-015-0495-0.
5. Oldham J. M., Vancheri C. Rethinking Idiopathic Pulmonary Fibrosis // *Clinics in chest medicine*. 2021. Vol. 42(2), P. 263-273. doi: 10.1016/j.ccm.2021.03.005.
6. Biondini D., Balestro E., Sverzellati N., Cocconcelli E., Bernardinello N., Ryerson C. J., Spagnolo P. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis (AE-IPF): an overview of current and future therapeutic strategies // *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 14(4). P. 405-414. doi: 10.1080/17476348.2020.1724096.
7. Krishna R., Chapman K., Ullah S. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2022. Vol. 2. In: StatPearls]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448162/>. (Accessed 26.02.2023).
8. Flaherty K. R., Toews G. B., Lynch J. P., Kazerooni E. A., Gross B. H., Strawderman R. L., Hariharan K., Flint A., Martinez F. J. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival // *The American journal of medicine*. 2001. Vol. 110(4). P. 278–282. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00711-7.
9. Raghu G., Anstrom K. J., King T. E. Jr, Lasky J. A., Martinez F. J. Idiopathic pulmonary fibrosis clinical research network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 366(21). P.1968-1977. doi: 10.1056/NEJMoa1113354.
10. Авдеев С. Н. Идиопатический легочный фиброз // *Пульмонология*. 2016. Т. 25. N 5. С.600-612. doi:10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612
11. Jin J., Togo S., Kadoya K., Tulafu M., Namba Y., Iwai M., Watanabe J., Nagahama K., Okabe T., Hidayat M., Kodama Y., Kitamura H., Ogura T., Kitamura N., Ikeo K., Sasaki S., Tominaga S., Takahashi K. Pirfenidone attenuates lung fibrotic fibroblast responses to transforming growth factor- β 1 // *Respir Res*. 2019. Vol. 20(1). P. 119. doi: 10.1186/s12931-019-1093-z.
12. Ferrara F., Granata G., Pelliccia C., La Porta R., Vitiello A. The added value of pirfenidone to fight inflammation and fibrotic state induced by SARS-CoV-2: Anti-inflammatory and anti-fibrotic therapy could solve the lung complications of the infection? // *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2020. Vol. 76(11). P. 1615-1618. doi: 10.1007/s00228-020-02947-4.
13. Glass D. S., Grossfeld D., Renna H. A., Agarwala P., Spiegler P., DeLeon J., Reiss A. B. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment // *The Clinical Respiratory Journal*. 2022. Vol. 16(2). P. 84-96. doi: 10.1111/crj.13466.
14. Fathurrachman A., Andriani L., Pasaribu R., Sudarto S., Rasyid A., Ahmad Z., Setiawan T. Role of Nintedanib in COVID-19-Related Lung Fibrosis // *JR* 2022. Vol. 8(3). P.178-184.
15. Somogyi V. [et al.]. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? // *European Respiratory Review*. 2019. Vol. 28(153). doi:10.1183/16000617.0021-2019.
16. Raghu G., Hamblin M. J., Brown A. W., Golden J. A., Ho L. A., Wijsenbeek M. S., Vasakova M., Pesci A., Antin-Ozerkis D. E., Meyer K. C., Kreuter M., Burgess T., Kamath N., Donaldson F., Richeldi L. Long-term evaluation of the safety and efficacy of recombinant human pentraxin-2 (rhPTX-2) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): an open-label extension study // *Respiratory Research*. 2022. Vol.23(1). P. 129. doi: 10.1186/s12931-022-02047-0.
17. Raghu G. [et al.]. Long-term treatment with recombinant human pentraxin 2 protein in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an open-label extension study // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019. Vol. 7(8). P. 657-664. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30172-9
18. Richeldi L., Fernández Pérez E. R., Costabel U. [et al.]. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8(1). P.25-33. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30262-0
19. Tan Z., Lei H., Guo M., Chen Y., Zhai X. An updated patent review of autotaxin inhibitors (2017-present) // *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2021. Vol. 31(5). P. 421-434. doi: 10.1080/13543776.2021.1867106
20. Al-Habeeb F., Aloufi N., Traboulsi H., Liu X., Nair P., Haston C., Azuelos I., Huang S. K., White E. S., Gallouzi I. E., Di Marco S., Eidelman D. H., Bagloli C. J. Human antigen R promotes lung fibroblast differentiation to myofibroblasts and increases extracellular matrix production // *Journal of Cellular Physiology*. 2021. Vol. 236(10). P. 6836-6851. doi: 10.1002/jcp.30380.
21. Fishman J. E., Kim G. J., Kyeong N. Y., Goldin J. G., Glassberg M. K. Intravenous stem cell dose and changes in quantitative lung fibrosis and DLCO in the AETHER trial: a pilot study // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019. Vol. 23(17). P. 7568-7572. doi: 10.26355/eurrev_201909_18877

SUMMARY

CURRENT APPROACHES TO THERAPY OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

Grishina A.Yu., 1st year postgraduate student (ORCID: 0000-0003-2448-513X)

Supervisor: Ivkin D.Yu., candidate of biological sciences, Assoc. (ORCID: 0000-0001-9273-6864)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: grishina.anna@pharminnotech.com

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic, fibrosing interstitial lung disease characterized by progressive lung scarring and associated with high morbidity and early mortality. This paper reviews current approaches to IPF therapy, prospective delivery strategies for antifibrotic agents, and a review of key therapeutic targets and relevant novel therapies. The antifibrotic drugs of greatest importance in pathogenetic therapy are nintedanib and pirfenidone, but various groups of drugs acting on molecular targets of fibrosis are currently in clinical trials. In addition to drug treatment, a pulmonary rehabilitation program and long-term oxygen therapy should be included in the comprehensive treatment of pulmonary fibrosis.

Keywords: *idiopathic pulmonary fibrosis, antifibrotic drugs, nintedanib, pirfenidone, long-term oxygen therapy, lung transplantation.*

REFERENCES

1. Ghumman M., Dhamecha D., Gonsalves A., Fortier L., Sorkhdini P., Zhou Y., Menon J. U., Emerging drug delivery strategies for idiopathic pulmonary fibrosis treatment. // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2021. Vol. 164. P. 1-12. doi: 10.1016/j.ejpb.2021.03.017.
2. Avdeev S. N. Idiopathic pulmonary fibrosis: a modern concept and approaches to diagnosis // *Practical Pulmonology*. 2014. N 4. P. 16-23. (In Russ).
3. Murkamilov I. T., Aitbaev K. A., Fomin V. V., Kudaibergenova I. O., Maanaev T. I., Murkamilova Zh. A., Yusupov F. A. Idiopathic pulmonary fibrosis in medical practice therapist // *Bulletin of science and practice*. 2021. V. 7. N 6. P. 235-249. (In Russ).
4. Richeldi L., Rubin A., Avdeev S., Udawadia Z., Xu Z. J. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China // *BMC Medicine*. 2015. Vol. 13(1). P. 1-9. doi: 10.1186/s12916-015-0495-0.
5. Oldham J. M., Vancheri C. Rethinking Idiopathic Pulmonary Fibrosis // *Clinics in chest medicine*. 2021. Vol. 42(2), P. 263-273. doi: 10.1016/j.ccm.2021.03.005.
6. Biondini D., Balestro E., Sverzellati N., Coconcelli E., Bernardinello N., Ryerson C. J., Spagnolo P. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis (AE-IPF): an overview of current and future therapeutic strategies // *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 14(4). P. 405-414. doi: 10.1080/17476348.2020.1724096.
7. Krishna R., Chapman K., Ullah S. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2022. Vol. 2. In: StatPearls]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448162/>. (Accessed 26.02.2023).
8. Flaherty K. R., Toews G. B., Lynch J. P., Kazerooni E. A., Gross B. H., Strawderman R. L., Hariharan K., Flint A., Martinez F. J. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival // *The American journal of medicine*. 2001. Vol. 110(4). P. 278–282. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00711-7.
9. Raghu G., Anstrom K. J., King T. E. Jr, Lasky J. A., Martinez F. J. Idiopathic pulmonary fibrosis clinical research network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 366(21). P.1968-1977. doi: 10.1056/NEJMoa1113354.
10. Avdeev S. N. Idiopathic pulmonary fibrosis // *Pulmonology*. 2016. V. 25(5). P. 600-612. doi:10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612 (In Russ).
11. Jin J., Togo S., Kadoya K., Tulafu M., Namba Y., Iwai M., Watanabe J., Nagahama K., Okabe T., Hidayat M., Kodama Y., Kitamura H., Ogura T., Kitamura N., Ikee K., Sasaki S., Tominaga S., Takahashi K. Pirfenidone attenuates lung fibrotic fibroblast responses to transforming growth factor- β 1 // *Respir Res*. 2019. Vol. 20(1). P. 119. doi: 10.1186/s12931-019-1093-z.
12. Ferrara F., Granata G., Pelliccia C., La Porta R., Vitiello A. The added value of pirfenidone to fight inflammation and fibrotic state induced by SARS-CoV-2: Anti-inflammatory and anti-fibrotic therapy could solve the lung complications of the infection? // *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2020. Vol. 76(11). P. 1615-1618. doi: 10.1007/s00228-020-02947-4.
13. Glass D. S., Grossfeld D., Renna H. A., Agarwala P., Spiegler P., DeLeon J., Reiss A. B. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment // *The Clinical Respiratory Journal*. 2022. Vol. 16(2). P. 84-96. doi: 10.1111/crj.13466.
14. Fathurrachman A., Andriani L., Pasaribu R., Sudarto S., Rasyid A., Ahmad Z., Setiawan T. Role of Nintedanib in COVID-19-Related Lung Fibrosis // *JR* 2022. Vol. 8(3). P.178-184.
15. Somogyi V. [et al.]. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? // *European Respiratory Review*. 2019. Vol. 28(153). doi:10.1183/16000617.0021-2019.
16. Raghu G., Hamblin M. J., Brown A. W., Golden J. A., Ho L. A., Wijsenbeek M. S., Vasakova M., Pesci A., Antin-Ozerkis D. E., Meyer K. C., Kreuter M., Burgess T., Kamath N., Donaldson F., Richeldi L. Long-term evaluation of the safety and efficacy of recombinant human pentraxin-2 (rhPTX-2) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): an open-label extension study // *Respiratory Research*. 2022. Vol.23(1). P. 129. doi: 10.1186/s12931-022-02047-0.
17. Raghu G. [et al.]. Long-term treatment with recombinant human pentraxin 2 protein in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an open-label extension study // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019. Vol. 7(8). P. 657-664. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30172-9

18. Richeldi L., Fernández Pérez E. R., Costabel U. [et al.]. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8(1). P.25-33. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30262-0
19. Tan Z., Lei H., Guo M., Chen Y., Zhai X. An updated patent review of autotaxin inhibitors (2017–present) // *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2021. Vol. 31(5). P. 421–434. doi: 10.1080/13543776.2021.1867106
20. Al-Habeeb F., Aloufi N., Traboulsi H., Liu X., Nair P., Haston C., Azuelos I., Huang S. K., White E. S., Gallouzi I. E., Di Marco S., Eidelman D. H., Bagloli C. J. Human antigen R promotes lung fibroblast differentiation to myofibroblasts and increases extracellular matrix production // *Journal of Cellular Physiology*. 2021. Vol. 236(10). P.6836–6851. doi: 10.1002/jcp.30380.
21. Fishman J. E., Kim G. J., Kyeong N. Y., Goldin J. G., Glassberg M. K. Intravenous stem cell dose and changes in quantitative lung fibrosis and DLCO in the AETHER trial: a pilot study // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019. Vol. 23(17). P. 7568–7572. doi: 10.26355/eurrev_201909_18877

УДК 615.011.4; 615.015.11

ДРАГ-ДИЗАЙН БЛОКАТОРОВ β_1 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Гутий Т.А., студ. 3 курса

Руководитель: Сауц А.В., к.т.н., доцент, доцент кафедры процессов и аппаратов химической технологии Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: timur.gutij@spcru.ru

В работе представлены результаты молекулярной модификации β_1 -адреноблокаторов, проведённой с целью повышения аффинности с соответствующим рецептором, исследованы некоторые физико-химические характеристики, характеризующие биодоступность и лекарствовоподобие, а также вероятная токсичность, неспецифическая активность модифицированных молекул.

Ключевые слова: *бета-адреноблокаторы, драг-дизайн, молекулярная модификация, молекулярный докинг, небиволол, биодоступность.*

По данным Российских эпидемиологических исследований сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности на территории Российской Федерации [1]. Наибольшую опасность для взрослого населения представляет ишемическая болезнь сердца, которая входит в ряд основополагающих факторов развития хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда. Для лечения и профилактики ССЗ, а именно для нормализации сердечного выброса, снижения потребности миокарда в кислороде, одним из ключевых компонентов терапии являются селективные блокаторы β_1 -адренорецепторов. Доказанно, что при применении этих препаратов происходят направленные изменения экспрессии генов, кодирующих белки-регуляторы процессов сократимости и патологической гипертрофии левого желудочка. Таким образом, разработка новых β_1 -адреноблокаторов является актуальной задачей.

Цель. Основной целью данной работы выступает молекулярная модификация β_1 -адреноблокаторов для нахождения молекул, обладающих меньшей энергией связывания, чем изначальные структуры.

Задачи. В ходе выполнения работы были поставлены следующие задачи:

1. Изучение научных статей по соответствующим темам;
2. Подготовка белка к анализу;
3. Нахождение активного сайта белка;
4. Подготовка лигандов к молекулярному докингу;
5. Молекулярный докинг белка с лигандами;
6. Оценка результатов докинга и выбор родоначальной структуры;
7. Молекулярная модификация родоначальной структуры;
8. Подготовка модифицированных структур к молекулярному докингу;
9. Молекулярный докинг белка с модифицированными структурами;
10. Оценка результатов молекулярного докинга;
11. Определение *in silico* физико-химических и токсикологических свойств модифицированных структур и молекулы сравнения;
12. Оценка физико-химических и токсикологических свойств модифицированных структур и небиволола, оценка их неспецифической активности и анализ на соответствие критериям лекарствовоподобия;
13. Сравнение полученных результатов.

Материалы и методы. Для изучения был выбран β_1 -адренорецептор (ADRB1). Структура рецептора загружена из базы Protein Data Bank. В качестве препаратов сравнения были взяты следующие молекулы лекарственных средств (ЛС): атенолола, бетаксолола, биспролола, метопролола, небиволола и эсмолола. Структуры вышеперечисленных ЛС загружены из базы DrugBank.

Расчёт свободной энергии связывания каждой из исследуемых молекул с изучаемым в данной работе рецептором выполнен в программе ADFR. С помощью веб-инструмента SwissADME (<http://swissadme.ch/>) для модифицированных структур и молекулы небиволола *in silico* произведён расчёт его дескрипторов (молярная масса, количество вращающихся связей, количество акцепторов и доноров водорода при образовании водородных связей, параметры липофильности, площадь топологической полярной поверхности, синтетическая доступность), произведены оценка неспецифической активности через структурные фильтры Structural Alert и PAINS и анализ на соответствие критериям биодоступности и лекарствоводности согласно правилам Липинского, Гоце, Вебера, Эгана и Мюгге. Значение вероятной полулетальной дозы для белых крыс при пероральном введении веществ, соответствующих модифицированным структурам, и ЛС небивололу, вычислен *in silico* с помощью программного обеспечения GUSAR (<http://www.way2drug.com/gusar/>). Структурные формулы представлены при помощи программы ChemSketch. Объёмные структуры молекул и аминокислотных остатков изображены с помощью программы РумОL.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования была проведена оценка аффинности для молекул атенолола, бетаксолола, биспролола, метопролола, небиволола и эсмолола, имеющих сходство в строении (рис. 1), являющихся селективными β_1 -адреноблокаторами.

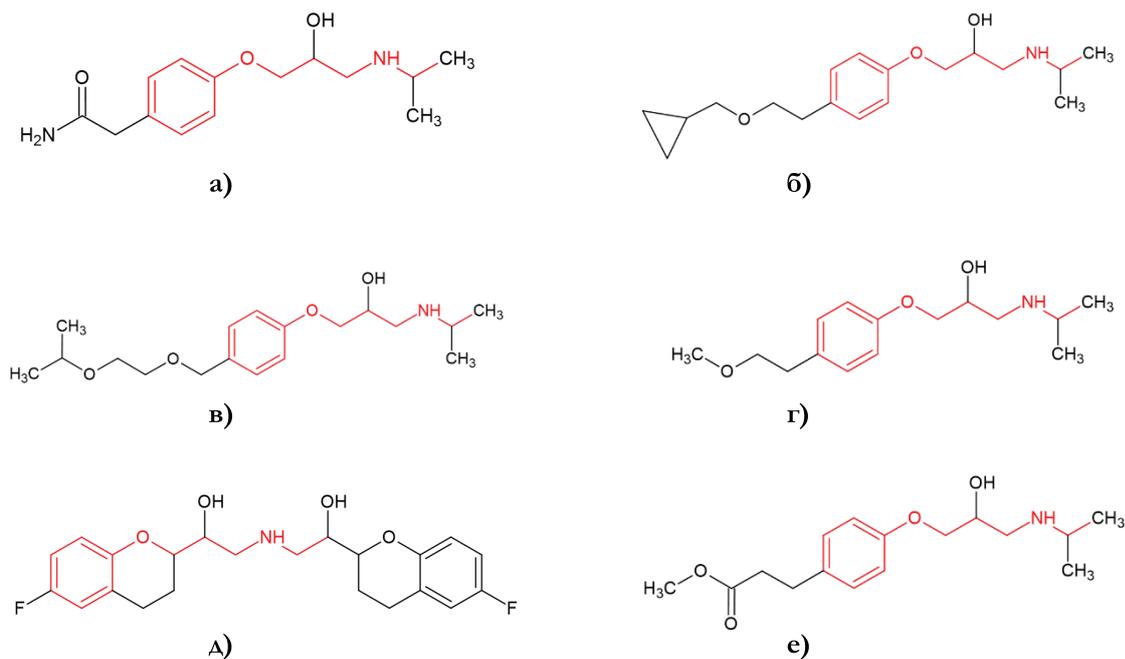


Рисунок 1. Структурные формулы молекул существующих β_1 -адреноблокаторов (красным цветом выделена общая структура): а) атенолола; б) бетаксолола; в) биспролола; г) метопролола; А) небиволола; е) эсмолола

В каждом из случаев лиганд взаимодействовал с двумя аминокислотными остатками в белке: ASP1138 и ASN1363. Помимо этого, некоторые лиганды участвовали в связи с PHE1218, PHE1340, PHE1341, TRP1134 и TYR1367. Данные отражены на рисунке 2.

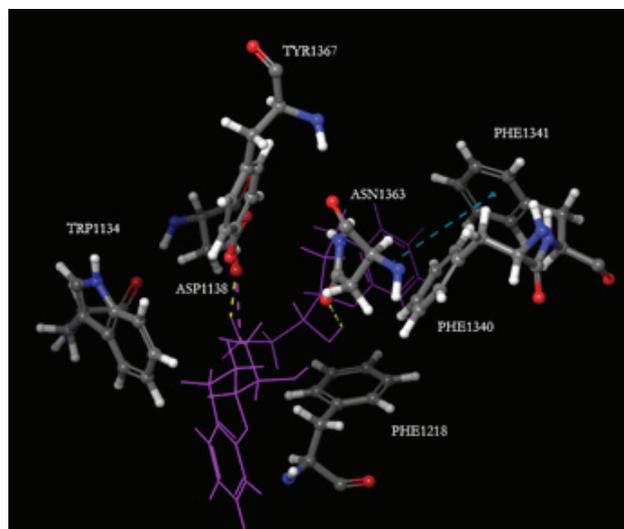


Рисунок 2. Взаимодействие лиганда с исследуемым рецептором, полученное в результате молекулярного докинга

Значения энергии связывания для существующих в настоящее время молекул-ингибиторов ADRB1, полученные в ходе молекулярного докинга, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты молекулярного докинга молекул существующих β_1 -адреноблокаторов в сайте связывания ADRB1

Лекарственное соединение	G, ккал/моль
атенолол	-6,527
бетаксолол	-5,060
бисопролол	-7,651
метопролол	-6,055
небиволол	-9,075
эсмолол	-5,509

Оптимальным значением свободной энергии связывания считается величина, не превышающая -5 ккал/моль [2]. Из результатов молекулярного докинга видно, что данному требованию удовлетворяют все молекулы перечисленных АС, но наибольшей аффинностью ADRB1 обладает по отношению к небивололу. Основываясь на этих данных, была выбрана родоначальная структура для модифицированных молекул, представленная на рисунке 3.

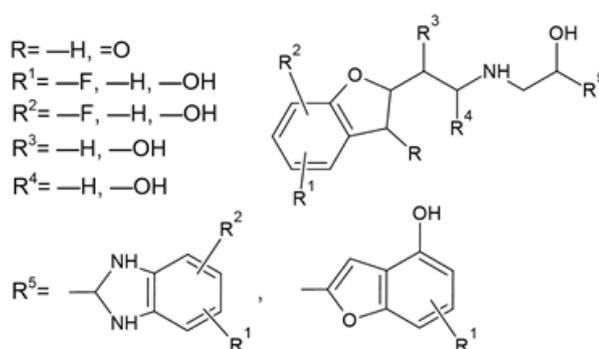


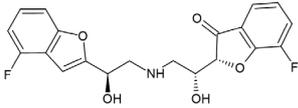
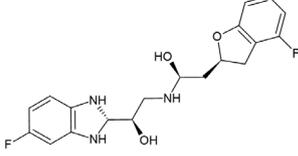
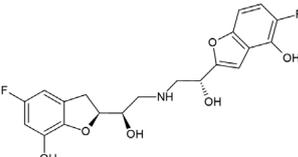
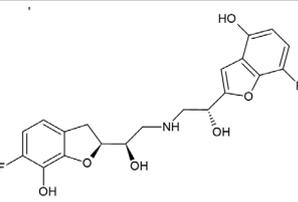
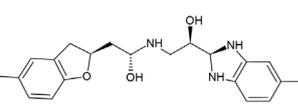
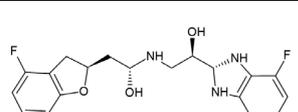
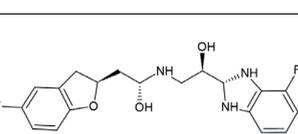
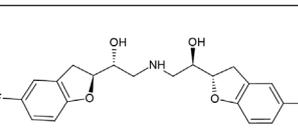
Рисунок 3. Родоначальная структура

Оксо-группа (R на рис.3) может выступать в роли акцептора водорода при образовании водородных связей с остатком PHE1218; гидроксигруппа(ы) (R^1, R^2, R^3, R^4 на рис. 3 и гидроксигруппа правого R^5 на рис. 3) – в роли донор(ов) водорода при образовании водородных связей с различными остатками, а также, как и гидроксигруппы метаболитов небиволола [3], предположительно могут продуцировать вазодилатирующие свойства молекул; атомы фтора в структурах скорее всего оказывают влияние на ингибирование ферментов семейства P450.

Произведен молекулярный докинг полученных структур с белком; вычислены свободные энергии связывания молекул, их физико-химические данные, показатель острой токсичности; физико-химические данные, показатель острой токсичности рассчитаны также для небиволола, как препарата сравнения. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Структура, токсикологические и физико-химические показатели небиволола и модифицированных структур

№ п/п	Структурная формула	MW, г/моль	Acc	Don	logP _{ow}	TPSA, Å ²	SA	G, ккал/моль	LD ₅₀ , мг/кг
1		405,44	7	3	3,52	70,95	4,24	-9,075	1236,0
2		389,35	8	3	2,58	91,93	4,15	-14,788	811,2
3		407,36	9	5	2,24	115,32	4,37	-14,262	496,0

№ п/п	Структурная формула	MW, г/моль	Acc	Don	logP _{o/w}	TPSA, Å ²	SA	G, ккал/моль	LD ₅₀ , мг/кг
4		389,35	8	3	2,58	91,93	4,18	-13,709	751,5
5		377,39	6	5	2,33	85,78	4,20	-12,515	831,6
6		407,36	9	5	2,26	115,32	4,39	-12,132	427,3
7		407,36	9	5	2,17	115,32	4,37	-11,966	538,7
8		377,39	6	5	2,29	85,78	4,12	-11,372	993,4
9		377,39	6	5	2,31	85,78	4,26	-11,254	439,5
10		377,39	6	5	2,22	85,78	4,19	-11,232	424,4
11		377,38	7	3	2,87	70,95	3,99	-10,688	854,3

Пояснения к таблице 2: №1 – небиволол, №2-11 – модифицированные структуры; MW – молярная масса, Acc – количество акцепторов водорода при образовании водородных связей, Don – количество доноров водорода при образовании водородных связей, logP_{o/w} – логарифм распределения в системе октанол/вода, TPSA – площадь топологической полярной поверхности, SA – синтетическая доступность, G – свободная энергия связывания, LD₅₀ – полуметальная доза для крыс при пероральном способе введения.

Все приведённые модифицированные структуры имеют меньшую свободную энергию связывания, чем небиволол, что может говорить об их предположительно большем сродстве к ADRB1 в сравнении с небивололом.

Расчётное количество вращающихся связей в каждой из молекул, приведённых в таблице 2, равняется 6-ти, площадь топологической полярной поверхности для всех молекул не превышает 140 Å², что характеризует оптимальные геометрические характеристики молекул с позиции возможности их прохождения через клеточные мембраны. В отличие от небиволола, представленные структуры имеют величину липофильности logP_{o/w} в интервале от 2-х до 3-х, считающуюся оптимальной для достижения компромисса между проницаемостью и клиренсом при первом прохождении. Сконструированные молекулы обладают также приемлемой синтетической доступностью, величина, варьируемая от 0, когда синтез осуществим практически, до 10, когда синтез практически неосуществим, которой была получена на основании анализа частоты встречаемости молекулярных фрагментов исследуемых соединений в базах данных коммерчески доступных соединений.

Выполнена оценка неспецифической активности: она отсутствует у всех соединений согласно фильтру PAINS; согласно фильтру Structural Alert в структурах №5, №8-10 имеется одно структурное предупреждение, связанное с наличием «N-C-N» алифатической связи, что может сигнализировать о возможной неспецифической активности, но не является критичным и потребует дополнительных фармакологических и токсикологических исследований. Все молекулы отвечают критериям лекарствовоодобия. По величине LD_{50} для белых крыс для анализируемых соединений определен класс токсичности IV по классификации OECD.

Заключение. В настоящей работе была произведена молекулярная модификация β_1 -адреноблокаторов. Предложенные соединения, вероятно, обладают более высокой аффинностью по сравнению с небивололом по отношению к β_1 -адренорецептору, низкой токсичностью, высокой биологической и приемлемой синтетической доступностью.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия
76.31.00 Фармакология

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С. А., Драпкина О. М., Шляхто Е. В. [и др.]. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20. N 5. С. 3007. doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3007
2. Сулимов В. Б., Сулимов А. В. Докинг. Молекулярное моделирование для разработки лекарств. Москва: Интелл, 2017. 348 с.
3. Фармацевтическая композиция, содержащая гидроксильированный небиволол / Д. П. О’Доннел, У. Оуэнс, Д. Данкан, Э. Шо, Д. Ву. Патент RU 2 433 823 С2. Заявл. 30.01.06. Опубл. 20.11.11. Бюл. №32. 73 с.

SUMMARY

DRAG-DESIGN OF β_1 -ADRENORECEPTOR BLOCKERS

Gutiy T.A., 3rd year student

Advisor: Sauts A.V., candidate of technical sciences, docent
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376, St. Petersburg, st. prof. Popova, 14, Russian Federation

The paper presents the results of molecular modification of β_1 -blockers carried out to increase affinity with the corresponding receptor, some physicochemical characteristics characterizing bioavailability and drug-like properties, as well as the probable toxicity, nonspecific activity of modified molecules.

Keywords: *beta-blockers, molecular docking, drug design, neбиволол, bioavailability*

REFERENCES

1. Boitsov S. A., Drapkina O. M., Shlyakhto E. V. [et al.]. ESSE-RF Study (Epidemiology of Cardiovascular Diseases and Their Risk Factors in the Regions of the Russian Federation). Ten years later // Cardiovascular therapy and prevention. 2021. V. 20(5). P. 3007. (In Russ)
2. Sulimov V. B., Sulimov A. V. Docking. Molecular modeling for drug development / Moscow: Intell, 2017. 348 p. (In Russ)
3. Pharmaceutical composition containing hydroxylated neбиволол / D. P. O’Donnell, W. Owens, D. Duncan, E. Shaw, D. Wu. Patent RU 2 433 823 C2 Russian Federation. App. 01.30.06. Publ. 11.20.11. Bul. №32. 73 p.

УДК 615.322:542.943:634.717

ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ЛИСТЬЕВ ЕЖЕВИКИ СИЗОЙ (RUBUS CAESIUS L.)

Дряхлова Е.А., студ. 4 курса

Руководитель: Касянюк Е.Ю., старший преподаватель кафедры организации фармации
(ORCID:009-0005-8482-318X)

Белорусский Государственный медицинский университет
220083, Минск, пр. Дзержинского, д.83, Республика Беларусь

E-mail: zhenya.dr2001gmail.com

Патологические процессы многих заболеваний связывают с отрицательным действием свободных радикалов на различные структуры клеток (клеточную мембрану, ДНК, РНК и др.). Поэтому актуальным является поиск источников антиоксидантов, которые подавляют активность свободных радикалов в организме. Одним из источников антиоксидантов является лекарственное растительное сырье. Целью нашей работы стала оценка антиоксидантной активности извлече-

ний из листьев ежевики сизой. Антиоксидантную активность извлечений оценивали спектрофотометрическим методом с использованием стабильного хромогенного радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH). Установлено, что все извлечения обладают антиоксидантными свойствами. Максимальное ингибирование свободных радикалов наблюдается у извлечения, полученного с помощью 96% спирта. Для данного извлечения степень ингибирования свободных радикалов составила $89,82 \pm 0,56\%$.

Ключевые слова: антиоксиданты, ежевика сизая, спектрофотометрия, DPPH, фенольные соединения, лекарственное растительное сырье.

Свободные радикалы являются активными химическими соединениями, которые могут повреждать клеточные структуры. Повреждения могут происходить при нарушении баланса свободных радикалов и антиоксидантной системы организма. Доказана роль повреждающего действия свободных радикалов в развитии различных патологий: сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, нейродегенеративных заболеваний, воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, болезнях Альцгеймера и Паркинсона, катаракте и др., а также в процессе старения. Активные формы кислорода, которые являются одним из видов свободных радикалов, участвуют в процессе опухолевого роста. Также повышенное содержание свободных радикалов наблюдается в начальную стадию любого воспалительного процесса [1].

Ухудшение экологической обстановки способствует увеличению количества свободных радикалов. Поэтому актуальным направлением научных исследований является поиск источников антиоксидантов, в том числе растительного происхождения. Лекарственное растительное сырье обычно имеет в своем составе комплекс биологически активных веществ, которые оказывают мягкое действие на организм человека, а также редко вызывают побочные эффекты, обладают сравнительно низкой токсичностью, лучшей переносимостью и не вызывают привыкания.

Большинство биологически активных веществ лекарственных растений, оказывающих антиоксидантное действие относятся к фенольным соединениям (флавоноиды, дубильные вещества, фенолкарбоновые кислоты, кумарины, антраценпроизводные), имеющим в своей структуре фенольный гидроксил. Благодаря наличию фенольного гидроксила они могут связываться со свободными радикалами тем самым деактивируя их. Предполагается, что антиоксидантный эффект фенольных соединений может осуществляться по следующим механизмам: прямое сквенирование реактивных форм кислорода, активация антиоксидантных ферментов организма, хелатирование переходных металлов, редукция альфа-токоферильных радикалов, ингибирование оксидаз, ослабление оксидативного стресса, вызываемого оксидом азота и реактивными формами азота, повышение плазменного уровня мочевой кислоты, усиление антиоксидантных свойств низкомолекулярных антиоксидантов. Таким образом, природные неферментативные антиоксиданты могут прямым и косвенным способом предупреждать повреждение клеточных структур свободными радикалами.

Для изучения антиоксидантной активности экстрактов растений используют различные методы (спектрофотометрический, хемилюминисцентный, флуориметрический, электрохимические). Наиболее широко используемым является спектрофотометрический метод. В качестве доноров свободных радикалов в данных методах наиболее часто используют реактивы ABTS (2,2'-азино-бис-(3-этилбензтиозолин-6-сульфокислоты) диаммониевая соль) и DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразила). DPPH является стабильным свободным радикалом, вследствие делокализации свободного электрона в молекуле. Таким образом, DPPH не участвует в процессах димеризации в отличие от других молекул.

При реакции DPPH с антиоксидантом-донором водорода, генерируется восстановленная форма DPPH, что приводит к изменению окраски раствора, имеющую линейную зависимость от концентрации антиоксидантов в исследуемом растворе [2].

Данный метод в последнее время активно используется исследователями в изучении антиоксидантных свойств извлечений из лекарственного растительного сырья [3,4].

Одним из перспективных объектов изучения является ежевика сизая, которая в народной медицине применяется в качестве жаропонижающего, противодиазетического, противовоспалительного средства. В качестве лекарственного растительного сырья у нее заготавливаются листья. В листьях ежевики сизой содержатся флавоноиды, которые представлены флаванами, флавонолами, лейкоантоцианидами и антоцианидами. Из флаванов были обнаружены свободные и конденсированные катехины: катехин, эпикатехин, эпикатехин-галлат. Среди флавонолов были идентифицированы гликозиды кемферола, кверцетина, миррицетрина. Лейкоантоцианидины и антоцианидины (пеларгонидин моно- и диглюкозиды, цианидин-3-глюкозид, цианидин-3-рутинозид), дубильные вещества (эллаговая, галловая кислота и их эфиры), органические кислоты (фталевая, лимонная, винная, яблочная, салициловая), витамины (Vit C, E, B1, B2, PP).

Актуальность работы заключается в доказательстве методами *in vitro* антиоксидантного действия извлечений из листьев ежевики сизой, как нового перспективного источника лекарственного растительного сырья.

Цель работы – оценка антиоксидантной активности извлечений из листьев ежевики сизой, полученных с использованием различных экстрагентов.

Исходя из цели, были поставлены следующие задачи:

1) Изучить степень ингибирования свободных радикалов извлечениями из листьев ежевики сизой, полученными на основе воды и водно-спиртовых различной концентрации;

2) Определить содержание суммы фенольных соединений в различных извлечениях и установить корреляцию между содержанием фенольных соединений и антиоксидантной активностью.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись листья ежевики сизой, собранные на территории Брестской области Республики Беларусь в городе Черни в фазу плодоношения (июль 2021 года), высушенные в естественных условиях без доступа прямых солнечных лучей.

Для получения извлечений сырье предварительно измельчили и просеяли.

Извлечение из листьев получали с использованием водно-спиртовых смесей различной концентрации (10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 96%) и воды. Точную навеску 0,1 г измельченного сырья экстрагировали 10 мл экстрагента на водяной бане в течение 70 мин. После экстракции готовые извлечения охлаждали и фильтровали.

Точную навеску 0,01 г DPPH растворяли в 200 мл 96% этанола для получения рабочего раствора.

К 4,20 мл рабочего раствора DPPH добавляли 0,6 мл исследуемого экстракта, перемешивали и регистрировали оптическую плотность раствора по истечении 40 минут при длине волны 519 нм. В качестве компенсационного раствора использовали 96% спирт этиловый. Эксперимент проводили в 5 параллелях.

В качестве раствора сравнения использовали 0,1% спиртовой раствор кверцетина.

Степень ингибирования свободных радикалов рассчитывали в процентах (X) по следующей формуле:

$$X = \frac{A_{исх} - A_x}{A_{исх}} \times 100\%,$$

где $A_{исх}$ – оптическая плотность исходного раствора DPPH до добавления извлечений;

A_x – оптическая плотность системы после добавления испытуемых извлечений.

Для определения суммарного содержания фенольных соединений использован спектрофотометрический метод с реактивом Фолина-Чокальтеу. Количественное определение суммы фенольных соединений переведено в пересчете на гиперозид[5].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Excel 2016.

Результаты и обсуждение. На рисунке 1 отражена зависимость ингибирования свободных радикалов извлечениями от концентрации спирта этилового и воды.

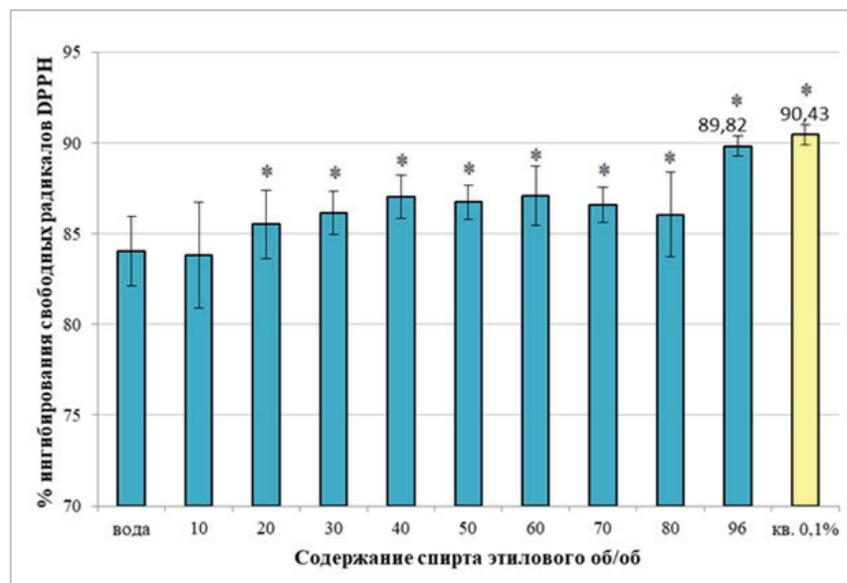


Рисунок 1. Ингибирование свободных радикалов извлечениями из листьев ежевики сизой ($p < 0,05$)

Использованные в работе растворители выбраны в качестве полярных протонных агентов. При этом наличие такого подвижного атома в молекуле растворителя может способствовать максимальному извлечению антиоксидантов из лекарственного растительного сырья, за счет образования водородных связей между экстрагентом и биологическими активными веществами.

Установлено, что все полученные извлечения из листьев ежевики сизой, полученные различными экстрагентами, ингибировали свободные радикалы DPPH. Степень ингибирования свободных радикалов составила от $83,82 \pm 1,49\%$ до $89,82 \pm 0,56\%$. Максимальную степень ингибирования проявило извлечение, полученное на основе 96 % водно-спиртовой смеси, она составила $89,82 \pm 0,56\%$.

0,1% спиртовой раствор кверцетина ингибировал свободные радикалы на $90,43 \pm 0,54\%$, что также статистически не отличается от степени ингибирования свободных радикалов извлечениями из листьев ежевики сизой на основе 30% – 96% спирта этилового.

Результаты количественного определения фенольных соединений в извлечениях из листьев ежевики сизой представлены на рисунке 2. Содержание фенольных соединений варьировало от $5,91 \pm 0,75\%$ до $12,01 \pm 0,41\%$. Максимум содержания фенольных соединений отмечен в извлечениях на основе 60% и 70% спирта этилового.

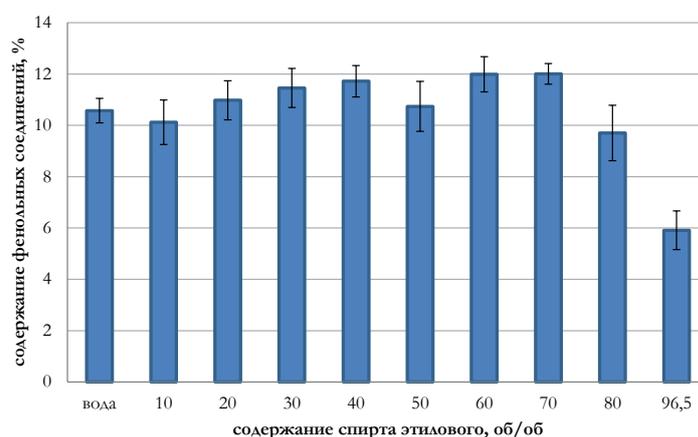


Рисунок 2. Содержание фенольных соединений в водном, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 96 % спиртовых извлечениях листьев ежевики сизой ($p < 0,05$)

На основании полученных результатов установлена корреляция между содержанием фенольных соединений и антиоксидантной активностью для всех извлечений, кроме извлечения на основе 96% спирта этилового.

Экстракция 96% спиртом этиловым повышает извлечение из лекарственного растительного сырья липофильных веществ, которые могут вносить вклад в антиоксидантную активность. Однако водно-спиртовые смеси, содержащие меньшее количество спирта обеспечивают выход основных биологически активных веществ (флавоноидов, дубильных веществ и др.), которые проявляют антиоксидантную активность и другие виды фармакологической активности (вяжущую, противовоспалительную).

Уровень статистической значимости при обработке данных составил $p < 0,05$.

В ранее проведенных исследованиях так же было выявлено, что использование 60% спирта этилового в качестве экстрагента позволяет максимально извлечь флавоноиды из листьев ежевики сизой [6].

Заключение. Установлена антиоксидантная активность водных и водно-спиртовых извлечений из листьев ежевики сизой, сопоставимая с антиоксидантной активностью 0,1 % раствора кверцетина.

Наблюдаются статистически значимые отличия ингибирования свободных радикалов испытуемых экстрактов и воды.

Использование 60% и 70% спирта обеспечивает максимальную экстракцию фенольных соединений, а также выход биологически активных веществ, проявляющих высокую антиоксидантную активность. Перспективным является использование 60% спирта этилового для получения лекарственных средств на основе листьев ежевики сизой.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия

ЛИТЕРАТУРА

1. Челомбитко М. А. Роль активных форм кислорода в воспалении. Мини-обзор // Вестник Московского университета. Серия 16: Биология. 2018. Т. 73. N 4. С. 242-246.
2. In vitro antioxidant and enzyme inhibitory properties of *Rubus caesius* L / D. M. Grochowski [et al.] // International Journal of Environmental Health Research. 2019. Vol. 29(3). P. 237-245. DOI:10.1080/09603123.2018.1533532
3. Шевчук С. В., Гурина Н. С. Антиоксидантная активность травы кипрея узколистного (Иван-чая) // Медицинский журнал. 2021. N 1. С. 116-120.
4. Цырендоржиева С. В., Анциферова О. А. Исследование антиоксидантной активности по методу DPPH бадана толстолистного // Пищевая индустрия и общественное питание: современное состояние и перспективы развития : сборник статей I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Улан-Удэ, 21–22 декабря 2017 года. Улан-Удэ: Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления, 2017. С. 6-10.
5. Касянук Е. Ю., Мушкина О. В. Фенольные соединения листьев ежевики сизой // Сборник материалов VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». Санкт-Петербург, 24-25 апреля 2017 г. Санкт-Петербург: Изд-во СПбХФА, 2017. С. 317-320.
6. Касянук Е. Ю., Мушкина О. В. Стандартизация листьев ежевики сизой // Рецепт. 2018. Т. 21. N 1. С. 57-66.

SUMMARY

EVALUATION OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF EXTRACTS OF THE LEAVES OF THE BLACKBERRY (*RUBUS CAESIUS* L.)Driakhlova E.A., 4th year student

Scientific supervisor: **Kasianiuk E.U.**, Senior Lecturer of the Department of Pharmacy Organization (ORCID:009-0005-8482-318X)
 Belarusian State Medical University
 83, Av. Dzerzhinskogo, Minsk, 220083, Republic of Belarus
E-mail: zhenya.dr2001gmail.com

The pathological processes of many diseases are associated with the negative effect of free radicals on various cell structures (cell membrane, DNA, RNA, etc.). Therefore, it is relevant to search for sources of antioxidants that suppress the activity of free radicals in the body. One of the sources of antioxidants is medicinal plant raw materials. The purpose of our work was to evaluate the antioxidant activity of extracts from the leaves of blackberry blue. The antioxidant activity of the extracts was evaluated by spectrophotometric method using a stable chromogenic radical 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH). It has been established that all extracts have antioxidant properties. The maximum inhibition of free radicals is observed in the extract obtained with 96% alcohol. For this extraction, the degree of inhibition of free radicals was $89.82 \pm 0.56\%$.

Keywords: *antioxidants, blue blackberry, spectrophotometry, DPPH, phenolic compounds, medicinal plant raw materials.*

REFERENCES

- Chelombitko M. A. Role of Reactive Oxygen Species in Inflammation: A Minireview // Moskow University Biological Sciences Bulletin. Seriya 16: Biologiya. 2018. Vol. 73(4). P. 242-246. (in Russ).
- In vitro antioxidant and enzyme inhibitory properties of *Rubus caesius* L / Grochowski, D. M [et al.] // International Journal of Environmental Health Research. 2019. Vol. 29(3). P. 237-245. DOI:10.1080/09603123.2018.1533532
- Sheuchuk S. V., Gurina N. S. Antioxidant activity of *epilobium angustifolium* l. herb // Medical journal. 2021. N 1. C. 116-120. (in Russ).
- Tsyrendorzhieva S. V., Antsiferova O. A. Research of antioxidant activity by the DPPH method of the thick-leaved *Bergenia crassifolia* // Food industry and public catering: current state and prospects of development: Collection of articles of the I All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation, Ulan-Ude, December 21-22, 2017. Ulan-Ude: East Siberian State University of Technology and Management, 2017. P. 6-10. (in Russ).
- Kasianiuk E. U., Mushkina O. V. Phenolic compounds of blackberry (*Rubus caesius* L.) leaves / E.U. Kasianiuk, O.V. Mushkina. // Collection of materials of the VII All-Russian Scientific Conference of Students and postgraduates with international participation «Young pharmacy – the potential of the future», St. Petersburg, April 24-25, 2017. Saint-Petersburg: SPHFA Publishing House, 2017. P. 317-320. (in Russ).
- Kasianiuk E. U., Mushkina O. V. Standardization of blackberry (*Rubus caesius* L.) leaves // Recipe. 2018. Vol. 21(1). P. 57-66. (in Russ).

УДК 61:615.272.3

ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 4,4' –(ПРОПАНАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ НА МОДЕЛИ АДРЕНАЛИНОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Ежова А.О., студ. 4 курса

Руководитель: **Анисимова Н.А.**, канд. биол. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alexandra.ejova@spcpu.ru

В ходе исследования была проведена оценка гипогликемической активности 4,4'-(пропандиамидо)дибензоат натрия (малобена), синтетического производного малоновой кислоты, в сравнении с метформином, гипогликемическим средством из группы бигуанидов, а также представителем нового класса сахароснижающих средств – эмпаглифлозином, ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) в условиях адреналиновой модели гипергликемии. Установлено, что при однократном введении малобена в дозировке 60 мг/кг вызывает гипогликемический эффект, сопоставимый с действием метформина и эмпаглифлозина. Совместное введение малобена с метформином или эмпаглифлозином, взятыми в количестве, равном половине от эффективных доз (30, 150 и 0,5 мг/кг соответственно) показало эффективность этих комбинаций относительно контрольной группы.

Ключевые слова: *Метформин, малобен, эмпаглифлозин, адреналиновая модель гипергликемии, инсулин, сахарный диабет.*

Сахарный диабет (СД) – системное полиэтиологическое заболевание с нарушением всех видов обмена веществ и значительным числом макро- и микрососудистых осложнений, которые приводят к увеличению инвалидизации и смертности населения [1]. По последним данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), коли-

чество пациентов с СД в мире достигло 463 млн, что опередило ранее прогнозируемые темпы прироста на 10–12 лет, а к 2045 г. ожидается увеличение на 51%, до 700 млн человек [2]. В Российской Федерации (РФ), как и во многих странах мира, продолжается рост распространенности СД – с 2000 г. численность пациентов с СД увеличилась более чем в 2 раза [3]. Несмотря на значительные успехи современной клинической и экспериментальной диабетологии, распространенность и заболеваемость сахарным диабетом продолжает увеличиваться и является серьезной проблемой здравоохранения во всех странах мира [1]. Актуальной проблемой современной фармакологии остается поиск антидиабетических препаратов, обладающих высокой терапевтической активностью и имеющих более совершенный профиль безопасности. Следует учитывать и развитие резистентности при длительном применении гипогликемических средств. Комбинированное применение сахароснижающих препаратов с разным механизмом действия позволяет уменьшить риск резистентности и побочные эффекты. Среди препаратов, широко применяющихся при лечении сахарного диабета 2 типа, используется метформин, угнетающий глюконеогенез, синтез липидов в печени, увеличивающий чувствительность инсулиновых рецепторов и улучшающий транспорт глюкозы. В жировой ткани метформин способствует фосфорилированию инсулинового рецептора и перемещению транспортера глюкозы из микросом в клеточную мембрану, что приводит к увеличению захвата глюкозы клетками. Также препарат подавляет процесс липолиза и высвобождение свободных жирных кислот в кровь [4, 5]. Препарат нового класса сахароснижающих средств – эмпаглифлозин – снижает уровень глюкозы в плазме за счет снижения реабсорбции ее в проксимальных почечных канальцах. Снижение глюкозы в крови происходит независимо от инсулина и функции бета-клеток поджелудочной железы [6]. Экспериментальное соединение – 4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия (малобен) – производное малоновой кислоты, обладает антистеатозным и антиапоптогическим действием при неалкогольном стеатогепатите, что позволяет рассматривать малобен в качестве молекулы-кандидата для лечения нарушений углеводного и жирового обмена в организме [4].

Цель. Изучение зависимости гипогликемической активности малобена от дозы, а также эффективности комбинации малобена с метформинном и эмпаглифлозином при однократном введении на фоне адреналиновой модели гипергликемии.

Материалы и методы. Опыт проводили на 80 беспородных крысах-самцах массой 200–320 г, в контрольных группах было по 6 животных, в опытных – по 7. Перед проведением исследования был получен Протокол БЭК №1-SD-Rats-09.2022 от 01.09.22. В помещении для содержания животных поддерживалась температура 20–23 °С и относительная влажность воздуха 30–70 %. Животные были размещены по 5 особей в систему содержания Bioscare производства EHRET (Германия).

Перед проведением исследования животные в течение 14 дней находились в специальном помещении акклиматизации для адаптации при групповом содержании в клетках. Каждому животному, участвующему в исследовании, присваивался индивидуальный номер, нанесенный с помощью перманентного несмываемого маркера на хвост.

В первой серии экспериментов изучали дозозависимость эффекта малобена. Животным перорально вводили малобен в дозах 30, 60, 90 или 120 мг/кг соответственно. В качестве препарата сравнения использовали метформин (300 мг/кг). Животным контрольной группы вводили равный объем воды очищенной.

Во второй серии эксперимента животных разделили на аналогичные группы. Животным первой группы вводили однократно эмпаглифлозин в дозе 1 мг/кг, животным второй группы – малобен (60 мг/кг), животные третьей группы являлись контрольными. В третьей серии эксперимента изучали комбинированное действие веществ. Животным первой группы вводили метформин (150 мг/кг) + малобен (30 мг/кг), животным второй группы – эмпаглифлозин (0,5 мг/кг) + малобен (30 мг/кг).

Во всех сериях экспериментов адреналиновую гипергликемию моделировали введением адреналина в дозе 1 мг/кг подкожно через 30 мин после перорального введения препаратов. Определяли исходный уровень глюкозы в крови и через 1, 2, 3 часа после введения адреналина с помощью глюкометра «Accu-Chek Active».

Статистическая обработка данных проводили в электронном виде при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2016. Достоверность различий опытных групп по отношению к контролю оценивалась методом однофакторного дисперсионного анализа по критерию р. Достоверными считались результаты с $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В условиях адреналиновой гипергликемии после однократного введения препаратов гипогликемический эффект малобена в дозировке 30 мг/кг оказался аналогичным действию метформина. В контрольной группе гипергликемия через 3 часа составила 196,2%, в группе метформина и малобена 140,4% и 145,3% соответственно (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты однократного введения малобена (30 мг/кг) на модели эпинефриновой гипергликемии

Группа животных	Концентрация глюкозы в крови (ммоль/л)			
	Исходный уровень	После введения адреналина п/к		
		Через 1 час	Через 2 часа	Через 3 часа
Контроль	4,8±0,40	13,6±0,85	14,3±0,96	14,1±1,15
Метформин 300 мг/кг	4,7±0,25	10,4±1,19*	11,4±0,90*	11,3±0,98*
Малобен (30 мг/кг)	4,8±0,23	13,0±0,30*	12,4±0,85*	11,8±0,84*

(* $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой)

При введении малобена в дозе 60 мг/кг препараты продемонстрировали сопоставимый эффект: через 3 часа после начала эксперимента уровень глюкозы в крови был ниже, чем в контрольной группе у метформина и малобена на 112,4% и 133,7% соответственно (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты однократного введения малобена (60 мг/кг) на модели эпинефриновой гипергликемии

Группа животных	Концентрация глюкозы в крови (ммоль/л)			
	Исходный уровень	После введения адреналина п/к		
		Через 1 час	Через 2 часа	Через 3 часа
Контроль	5,0±0,20	15,5±1,02	18,1±0,96	18,5±1,1
Метформин 300 мг/кг	5,3±0,39	12,4±1,27*	13,6±0,60*	13,7±0,65*
Малобен (60 мг/кг)	5,2±0,27	11,2±1,57*	12,9±2,01*	12,3±1,67*

(*p<0,001 по сравнению с контрольной группой)

Дальнейшее увеличение дозы малобена (90 мг/кг) привело к значительному росту гипогликемической активности исследуемого вещества в сравнении с метформином: через 3 часа после введения адреналина малобен снизил уровень глюкозы на 146,3%, а метформин – на 51,7% по сравнению с контрольной группой (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты однократного введения малобена (90 мг/кг) на модели эпинефриновой гипергликемии

Группа животных	Концентрация глюкозы в крови (ммоль/л)			
	Исходный уровень	После введения адреналина п/к		
		Через 1 час	Через 2 часа	Через 3 часа
Контроль	4,5±0,52	12,6±0,65	14,5±0,47	14,8±1,14
Метформин 300 мг/кг	4,5±0,90	10,6±1,1*	12,5±0,91*	12,5±0,64*
Малобен (90 мг/кг)	4,7±0,47	10,6±0,93*	10,5±1,12*	8,6±0,81*

(*p<0,001 по сравнению с контрольной группой)

Увеличение дозы малобена до 120 мг/кг не привело к росту гипогликемического эффекта. Уровень глюкозы после введения вещества на фоне адреналиновой гипергликемии остался сопоставимым с эффектом вещества, введённым в дозе 90 мг/кг: через 3 часа после введения адреналина уровень глюкозы был ниже на 121,8% по сравнению с контрольной группой (таблица 4).

Таблица 4 – Результаты однократного введения малобена (120 мг/кг) на модели эпинефриновой гипергликемии

Группа животных	Концентрация глюкозы в крови (ммоль/л)			
	Исходный уровень	После введения адреналина п/к		
		Через 1 час	Через 2 часа	Через 3 часа
Контроль	5,6±0,53	15,2±1,08	16,6±0,64	16,9±0,88
Метформин 300 мг/кг	5,0±0,23	11,1±1,09*	12,4±1,08*	12,4±1,23*
Малобен (120 мг/кг)	4,9±0,35	11,0±1,07*	11,1±1,59*	8,8±0,84*

(*p<0,001, по сравнению с контрольной группой)

В опыте с однократным введением малобена и эмпаглифлозина исследуемые вещества показали одинаково выраженное гипогликемическое действие, которое было максимально через 3 часа после введения адреналина: уровень гипергликемии на фоне введения малобена составил 114,6%, эмпаглифлозина – 112,7%, а в контрольной группе – 222,9% (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты однократного введения малобена (60 мг/кг) и эмпаглифлозина (1 мг/кг) на модели эпинефриновой гипергликемии

Группа животных	Концентрация глюкозы в крови (ммоль/л)			
	Исходный уровень	После введения адреналина п/к		
		Через 1 час	Через 2 часа	Через 3 часа
Контроль	4,8±0,40	12,6±1,85	16,0±2,76	15,5±2,15
Малобен (60 мг/кг)	4,8±0,85	10,1±1,21**	11,3±0,83**	10,3±0,78***
Эмпаглифлозин 1 мг/кг	4,5±0,47	10,0±1,16**	10,8±0,66**	9,5±0,76***

(**p<0,01, ***p<0,05 по сравнению с контрольной группой)

Комбинации малобена 30 мг/кг с метформинном 150 мг/кг (1) и эмпаглифлозином 0,5 мг/кг (2) показали сопоставимый гипогликемический эффект, который был наиболее выражен через 1 час после введения адреналина для первой комбинации (85,4%) и через 3 часа для второй (на 74,5%) (рис.).

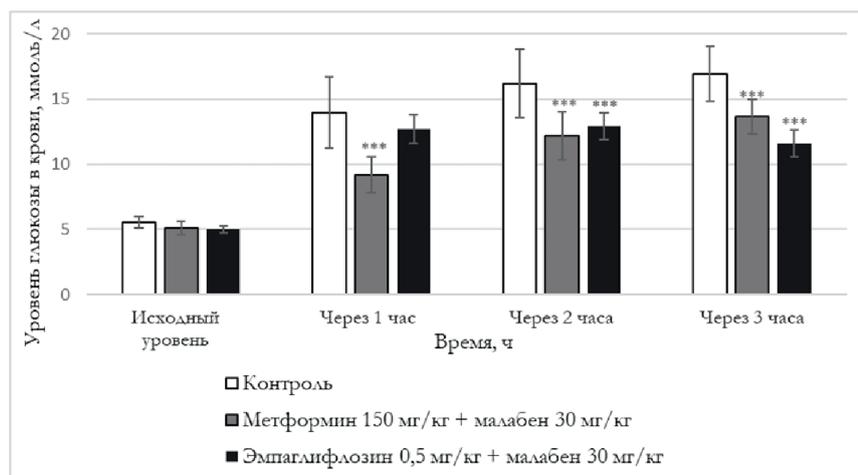


Рисунок. Результаты однократного введения комбинаций метформин (150 мг/кг) + малобен (30 мг/кг) и эмпаглифлозин (0,5 мг/кг) + малобен (30 мг/кг)

(*** $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой)

Заключение. В проведенных экспериментах установлено наличие значительной гипогликемической активности 4,4'-пропандиамидо)добензоат натрия (малобена) на фоне адреналиновой гипергликемии при введении исследуемого вещества в четырех дозах. При однократном введении малобена в дозировке 60 мг/кг наблюдался эффект, сопоставимый с действием метформина и эмпаглифлозина. Увеличение дозы малобена до 90 мг/кг дало значительное увеличение гипогликемического эффекта по сравнению с метформинном. Через 3 часа после введения адреналина уровень глюкозы на фоне малобена был меньше на 146,3% по сравнению с контрольной группой, а эффект метформина в этих же условиях составил 51,7%. Дальнейшее увеличение дозы малобена до 120 мг/кг не привело к усилению гипогликемического эффекта.

Совместное введение малобена с метформинном или эмпаглифлозином, взятых в количестве, равном половине от эффективных доз (30, 150 и 0,5 мг/кг соответственно) показало эффективность этих комбинаций относительно контрольной группы. При сочетании малобена и метформина максимальный эффект наблюдался через 1 час и составил 85,4%, а потом постепенно уменьшался. При совместном введении малобена и эмпаглифлозина, эффект возрастал со временем, наибольшая гипогликемия наблюдалась через 3 часа и равнялась 74,5%.

Полученные результаты являются основанием для дальнейшего изучения гипогликемической активности малобена, в условиях хронической экспериментальной патологии как самостоятельно, так и в комбинации с другими противодиабетическими средствами.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.00 Фармакология

ЛИТЕРАТУРА

1. Гипогликемическое действие новых производных бензолсульфонилоксиаминовых кислот / О. Н. Литвинова [и др.] // Медицинские новости. 2015. N 7. С. 74–76.
2. IDF Diabetes Atlas. Available at: URL: <https://www.diabetesatlas.org/en>. (Accessed 23.02.2023)
3. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. 2021. Т. 24. N 3. С. 204–221. DOI: 10.14341/DM12759
4. Белых М. А. Влияние 4,4'-пропандиамидо)добензоата натрия на проявления экспериментального неалкогольного стеатогепатита // Биомедицина. 2021. Т. 17. N 3. С. 95–99. DOI: 10.33647/2074-5982-17-3-95-99
5. Бажанова Е. Д., Оковитый С. В., Белых М. А. Влияние 4,4'-пропандиамидо)добензоата натрия и метформина на динамику апоптоза и пролиферации гепатоцитов у мышей с сахарным диабетом и ожирением // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 81. N 5. С. 17–20. DOI 10.30906/0869-2092-2018-81-5-17-20
6. Шумилова Н. А., Павлова С. И. Глифлозины: гликемические и негликемические эффекты // ActaMedicaEurasica. 2019. N 1. С. 44–51.

SUMMARY

STUDY OF THE HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF MALOBENE
IN THE ADRENALINE HYPERGLYCEMIA MODELEzhova A.O., 4th year studentAcademic advise: **Anisimova N.A.**, Candidate of biological sciences, docent
St.Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: alexandra.ejova@spcpcu.ru

In the course of the study, the hypoglycemic activity of malobene, a synthetic derivative of malonic acid in comparison with metformin, a hypoglycemic agent from the biguanide group, as well as a representative of a new class of hypoglycemic agents – empagliflozin, an inhibitor of sodium glucose cotransporter type 2 (SGLT2) under conditions adrenaline model of hyperglycemia. Data were obtained on the hypoglycemic activity of the studied substances against the background of a single injection of adrenaline.

Keywords: *metformin, maloben, empagliflozin, adrenaline model of hyperglycemia, insulin, diabetes mellitus.*

REFERENCES

1. Hypoglycemic activity of the new derivatives of benzolsulfoniloxaminic acids / O. N. Litvinova [et al.] // Meditsinskie novosti. 2015. N 7. P. 74–76. (in Russ).
2. IDF Diabetes Atlas. Available at: URL: <https://www.diabetesatlas.org/en>. (Accessed 23.02.2023)
3. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01. 2021 / I. I Dedov [et al.] // Diabetes Mellitus. 2021. Vol. 24(3). P. 204-221. DOI: 10.14341/DM12759 (in Russ).
4. Belykh M. A. Impact of 4,4²-(propanediamide)Dibenzoate Sodium on Manifestations of Experimental Non-Alcoholic Steatohepatitis // Journal biomed. 2021. Vol. 17(3). P. 95–99. DOI: 10.33647/2074- 5982-17-3-95-99 (in Russ).
5. Bazhanova E. D., Okovityi S. V., Belykh M. A. Vlijanie 4,4²-(propandiamido)dibenzoata natrija i metformina na dinamiku apoptoza i proliferacii hepatocitov u myshej s sahnym diabetom i ozhireniem Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. 2018. Vol. 81(5). P. 17-20. DOI 10.30906/0869-2092-2018-81-5-17-20 (in Russ).
6. Shumilova N. A., Pavlova S. I. Glyphosine derivates : glycemic and non-glycemic effects // ActaMedicaEurasica. 2019. N 1. P. 44-51. (in Russ).

УДК 61:615.21

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ МАФЕДИНА НА МОДЕЛИ ОККЛЮЗИИ
СРЕДНЕМОЗГОВОЙ АРТЕРИИ В ТЕСТЕ «СУЖАЮЩАЯСЯ ДОРОЖКА»

Заварина Е.Ю., студ. 5 курса (ORCID:0000-0003-4448-3270), **Красова Е.К.**, студ. 5 курса (ORCID:0000-0001-7785-4256)
Руководитель: **Титович И.А.**, к.б.н, доц. (ORCID: 0000-0002-1343-4663)
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А.
E-mail: ekaterina.zavarina@spcpcu.ru

В работе приводятся результаты изучения нейропротекторной активности мафедина после перенесенного острого ишемического инсульта, как потенциального нейропротектора, посредством оценки его влияния на степень выраженности сенсомоторного дефицита у крыс. В качестве модели использовалась окклюзия средней мозговой артерии (ОСМА). Объект исследования – белые инбредные крысы-самцы массой 250-300 г, рандомизированные на четыре группы: группа интактных животных и три группы, оперированных ОСМА по методике Longa: группа контроля, группа с введением мафедина (2,5 мг/кг), группа с введением цитиколина (500 мг/кг). Для оценки степени выраженности сенсомоторного дефицита использовался тест «Сужающаяся дорожка» (СД). Метод ОСМА по методике Longa формировал стойкий сенсомоторный дефицит передней и задней конечности в контрольной группе по сравнению с интактными животными, что подтверждает формирование патологии. Введение мафедина в дозе 2,5 мг/кг внутримышечно улучшало функцию передних и задних конечностей в 1,3 и 1,2 раза по сравнению с группой цитиколина 500 мг/кг.

Ключевые слова: *инсульт, мафедин, цитиколин, нейропротекторы, агонисты альфа-2 адренорецепторов, нейротравма.*

Одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем на сегодняшний день являются цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ). Повышенный интерес к проблеме обусловлен высоким показателем летальности, стойкой нетрудоспособности и инвалидизации наиболее социально-активной части общества. Ведущей причиной развития ЦВЗ является инсульт. По данным Ассоциации американских кардиологов, 85% инсульта опосредовано ишемией головного мозга, а 15% – кровоизлиянием в мозг [1]. По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) инсульт

занимает второе место в мире среди причин смертности [2]. В России зарегистрировано более 1 миллиона граждан после перенесенного инсульта, из них 80% в дальнейшем признаны инвалидами [3]. У цереброваскулярных болезней ишемического генеза есть тенденция к омоложению и росту.

Традиционно в клинической практике с целью лечения ЦВЗ применяются антигипоксические препараты, антиоксидантные средства, а также препараты с нейропротекторным и нейрореабилитационным действием. Несмотря на многочисленность разработок, терапевтический аспект этой проблемы далек от завершения. Потенциально перспективным веществом с нейропротекторным действием является мафедин–агонист альфа-2 адренорецепторов.

Ряд исследований показал, что использование агонистов альфа-2 адренорецепторов оказывает не только антигипертензивный эффект, но и седативный, анальгетический и противотревожный. Кроме того, была продемонстрирована способность агонистов альфа-2 адренорецепторов снижать показатели неврологического дефицита, а также улучшать гистоморфологическую картину головного мозга у животных после инсульта при введении препарата до или во время ишемии [5].

Целью работы являлась оценка влияния мафедина на степень выраженности сенсомоторного дефицита у крыс после ОСМА.

Задачи работы:

1. Сформировать патологию ишемического инсульта у крыс методом ОСМА по методике Longa.
2. Подтвердить наличие патологии путем сравнения степени выраженности сенсомоторного дефицита у крыс после ОСМА в группе контроля с интактными животными
3. Изучить нейропротекторные свойства мафедина путем сравнения показателей степени выраженности сенсомоторного дефицита у крыс после ОСМА в группах контроля, мафедина и цитиколина.

Материалы и методы. Объектом исследования был 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олят натрия (мафедин), синтезированный на кафедре органической химии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава РФ. Препаратом сравнения был выбран цитиколин (500 мг/кг).

Исследование выполнено с соблюдением принципов Европейской конвенции¹ и Директивой 2010/63/EU².

Эксперимент проводили на 60-ти белых инбредных крысах-самцах в возрасте 8-12 недель, массой 250-300 гр., полученных из ФГУП ПЛЖ «Раполово» (Ленинградская обл., РФ) и прошедших карантин в течение 5 дней. Животные содержались по 5 особей в вентилируемых клетках RairIsoSystem (Bioscare, Германия) при температуре воздуха 20-22 °С, относительной влажности 40-60%, световом режиме 12:12 с включением света в 8⁰⁰. Крысы получали корм «Полнорационный комбикорм для лабораторных животных» (ООО «Лабораторкорм», РФ) и воду, соответствующую требованиям ГОСТ 2874-82 «Вода питьевая». Доступ к корму и воде был обеспечен *ad libitum*.

Непосредственно перед началом исследования животные были рандомизированы методом случайных чисел на 4 группы (n=15): группа 1 – интактные животные, группы 2–4 были прооперированы по методике Longa [5]: контрольной группе 2 вводили изотонический р-р натрия хлорида в эквивалентных количествах, группа 3 получала мафедин в дозе 2,5 мг/кг, группа 4 получала цитиколин (Цераксон®, Ferrer Inter., Испания) в дозе 500 мг/кг. Крыс наркотизировали комбинацией: золетил (25+25 мг/кг Virbac, Франция) и ксила (3 мг/кг, Interchemie werken 'De Adelaar' BV, Нидерланды). Выполняли срединный разрез в области шеи и выделяли правую общую сонную артерию (ОСА), внешнюю сонную артерию (ВНСА) и внутреннюю сонную артерию (ВСА). Накладывали лигатуру на ВСА и микрососудистую клипсу на ОСА, после чего перерезали ВНСА дистальнее наложения нити. Гепаринизированную нейлоновую нить диаметром 0,25 мм, покрытую силиконом, вводили через культю ВНСА во ВСА на глубину 19-20 мм (до перекрытия средней мозговой артерии (СМА)) и фиксировали клипсой. Перекрытие кровотока сохранялось в течение 45 мин, после чего нить извлекали из сосуда, восстанавливая кровоснабжение в бассейне СМА. После извлечения нити культю ВНСА закрывали коагуляцией электрокаутером до полной герметичности. На заключительном этапе операции зашивали срединный разрез шеи шелковыми нитями, обрабатывали 5% раствором бриллиантового зеленого. Исследуемые вещества вводили внутримышечно спустя час после операции и далее 1 раз в сутки в течение 7-ми дней.

На 7-е сутки после операции оценивали степень выраженности сенсомоторного дефицита в тесте СД. Установка представляет собой две сужающиеся дорожки длиной 165 см, расположенные друг под другом, причем нижняя имеет бортики для расположения конечностей животного во время соскальзывания с верхней доски. В конце установки располагается черная коробочка, являющаяся конечной целью перемещения животного. Перед моделированием инсульта животных в течение 3 дней приучали пересекать «сужающуюся дорожку». Во время тестирования движения крыс записывались на видеокамеру. В покадровом режиме просмотра видео для каждой конечности отдельно подсчитывали количество постановок конечности на нижнюю доску (ошибок), количество соскальзываний с верхней доски на нижнюю, а также общее количество шагов. Полученные по трем попыткам данные усреднялись, степень выраженности сенсомоторного дефицита рассчитывалась по формуле в процентах:

$$\frac{\text{Ошибка} + 0,5 * \text{Соскальзывание}}{\text{общее количество шагов}} * 100$$

¹ Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986 г.)

² Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных используемых в научных целях

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью комплекта программного обеспечения GraphPadPrism 8.2.0. (GraphPad Software, США). Нормальность распределения количественных признаков проверялась с помощью W-критерия Шапиро – Уилка, так как он обладает большей мощностью по сравнению с альтернативными критериями проверки нормальности. Все данные имели нормальное распределение. Значимость различий оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. В качестве специализированного параметрического post-hoc тест использовался тест Даннетта, в котором опытные группы сравнивали с контролем для получения утвердительного результата о наличии различий в группах. Статистический анализ результатов теста включал работу с зависимыми переменными. Числовые данные, приводимые в таблицах, представлены в виде среднего арифметического (M) ± ошибки среднего (m).

Результаты и обсуждение. Инсульт вызвал развитие выраженного сенсомоторного дефицита передней и задней контралатеральных конечностей у крыс, зафиксированного в таблице. В группе контроля наблюдались значительные неврологические расстройства по отношению к интактной группе, что связано с формированием патологии.

Значения показателя сенсомоторного дефицита передней и задней конечности в контрольной группе были выше по отношению к интактным животным в 6,1 и 4,5 раза соответственно. Введение травмированным животным мафедина в дозе 2,5 мг/кг улучшало функцию передних и задних конечностей в 2,5 и 2,6 раз по сравнению с группой контроля. Сравнение показателей СД-П и СД-З в группе мафедина и цитиколина показали, что у первой значения были ниже в 1,3 и 1,2 раза соответственно.

Таблица – Степень выраженности сенсомоторного дефицита передней (СД-П) и задней (СД-З) контралатеральных конечностей животных в тесте «Сужающаяся дорожка» на 7-е сутки после травмы

Группа	СД-П, %	СД-З, %
Интактные	1,9±0,2	2,9±0,8
Контроль	11,6±1,1*	12,9±0,3*
Мафедин 2,5 мг/кг	4,6±0,4**	5,0±0,6**
Цитиколин 500 мг/кг	6,1±0,3	6,0±0,5**

Примечание: СД-П – сенсомоторный дефицит передней лапы, СД-З – сенсомоторный дефицит задней лапы; * – p < 0,05 в сравнении с интактными животными, ** – p < 0,05 – в сравнении с контролем.

Графическое отображение результатов теста приведено на рисунке 1.

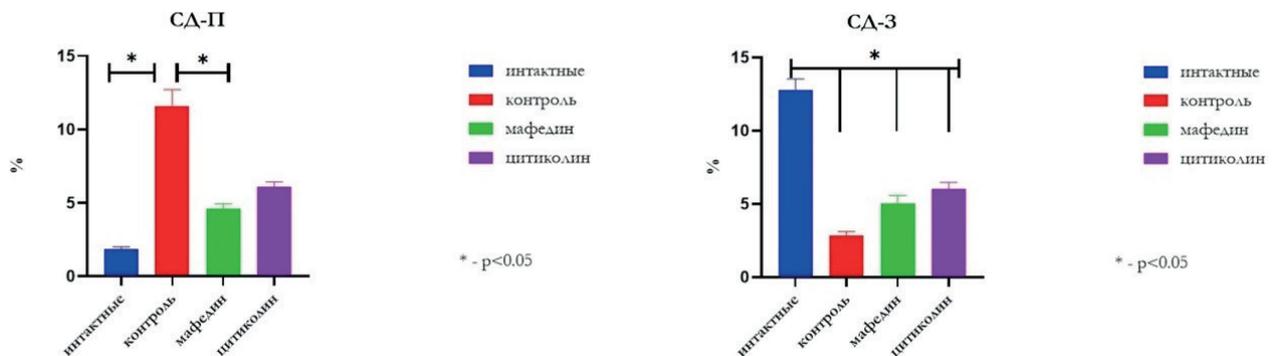


Рисунок. Влияние мафедина на степень выраженности сенсомоторного дефицита передней (СД-П) и задней (СД-З) контралатеральных конечностей животных в тесте «Сужающаяся дорожка» на 7-е сутки после травмы

Влияние мафедина на показатели сенсомоторного дефицита передней и задней контралатеральных конечностей у крыс может быть обусловлено несколькими точками приложения.

В ряде исследований были выдвинуты предположения о том, что возможными механизмами нейропротекторного действия агонистов альфа-2 адренорецепторов могут быть [4]:

1. снижение избыточного выброса норадреналина и глутамата из синапсов нейронов при возникающем энергетическом дисбалансе;
2. закрытие потенциал-зависимых кальциевых каналов, открываемых при NMDAдеполяризации и вызывающих избыточное накопление Ca²⁺ в нейронах.
3. стимуляция синтеза трофических факторов в ЦНС.

Полученные данные могут свидетельствовать о нейропротекторном эффекте мафедина. Данный препарат достоверно позволяет снижать уровень сенсомоторного дефицита. Более подробное изучение механизма действия мафедина при патологии ЦНС остается актуальным. Дальнейшие исследования мафедина в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте помогут преумножить знания о механизме действия, расширить спектр применения и обеспечить новую терапевтическую стратегию для патологии ЦНС.

Заключение. Таким образом, метод ОСМА по методике Longa формировал стойкий сенсомоторный дефицит передней и задней конечности в контрольной группе по сравнению с интактными животными, что подтверждает формирование патологии. Введение мафедина в дозе 2,5 мг/кг внутримышечно улучшало функцию передних и задних конечностей в 1,3 и 1,2 раза по сравнению с группой цитиколина 500 мг/кг.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Результаты работы получены с использованием ресурсов ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

ЛИТЕРАТУРА

1. Heart disease and stroke statistics – 2018 update: a report from the American Heart Association / E. Benjamin [et al.] // *Circulation*. 2018. Vol. 137(12). P. 67–492. doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558
2. Диагностика психоэмоциональных и когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта / А. М. Тынтерова [и др.] // *Физическая и психоэмоциональная медицина, медицинская реабилитация*. 2021. Т. 3. № 3. С. 270–280. doi.org/10.36425/rehab77964
3. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного Регистра 2009–2014 гг.) / Л. В. Стаховская [и др.] // *Consilium medicum*. 2016. Т. 18. № 9. С. 8–11.
4. Нейропротекторная активность агониста альфа-2 адренорецепторов мафедина на модели черепно-мозговой травмы у крыс / Ю. И. Сысоев [и др.] // *Биомедицина*. 2019. Т. 15. № 1. С. 62–77. doi.org/10.33647/2074-5982-15-1-62-77
5. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats / E. Longa [et al.] // *a journal of cerebral circulation*. 1989. Vol. 20(1). P. 84–91.

SUMMARY

A STUDY OF THE NEUROPROTECTOR ACTIVITY OF MAFEDIN IN THE MODEL OF MIDDLE CEREBRAL ARTERY OCCLUSION IN THE «NARROWING TRACK» TEST

Zavarina E.Yu., stud. 5th year student (ORCID:0000-0003-4448-3270),

Krasova E.K., 5th year student (ORCID:0000-0001-7785-4256)

Supervisors: Titovich I.A., PhD, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-1343-4663)

St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University

17022, Russia, St. Petersburg, st. Professor Popov, d.14, lit. A

E-mail: ekaterina.zavarina@spcpcu.ru

The article presents the results of studying the neuroprotective activity of mafedin after acute ischemic stroke, as a potential neuroprotector, by evaluating its effect on the severity of sensorimotor deficit in rats. Occlusion of the middle cerebral artery (MCA) was used as a model. The object of the study was white inbred male rats weighing 250–300 g, randomized into four groups: a group of intact animals and three groups operated on with OSMA according to the Longa method: a control group, a group with the introduction of mafedine (2.5 mg/kg), a group with administration of citicoline (500 mg/kg). To assess the severity of sensorimotor deficit, the “Narrowing Path” (SD) test was used. The OSMA method according to the Longa method formed a persistent sensorimotor deficit of the fore and hind limbs in the control group compared to intact animals, which confirms the formation of pathology. The introduction of mafedine at a dose of 2.5 mg/kg intramuscularly improved the function of the fore and hind limbs by 1.3 and 1.2 times compared with the 500 mg/kg citicoline group.

Keywords: *stroke, mafedin, citicoline, neuroprotectors, alpha-2 adrenoceptor agonists, neurotrauma.*

REFERENCES

1. Heart disease and stroke statistics – 2018 update: a report from the American Heart Association / E. Benjamin [et al.] // *Circulation*. 2018. Vol. 137(12). P. 67–492. doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558
2. Diagnosis of psychoemotional and cognitive disorders in the acute period of ischemic stroke / A.M. Tynterova [et al.] // *Physical and psycho-emotional medicine, medical rehabilitation*. 2021. Vol. 3(3). P. 270–280. doi.org/10.36425/rehab77964 (in Russ).
3. Analysis of the epidemiological indicators of recurrent strokes in the regions of the Russian Federation (according to the results of the territorial-population Register 2009–2014) / L. V. Stakhovskaya [et al.] // *Consilium medicum*. 2016. Vol. 18(9). P. 8–11. (in Russ).
4. Neuroprotective activity of the alpha-2 adrenoceptor agonist mafedine in a model of traumatic brain injury in rats / Yu. I. Sysoev [et al.] // *Biomedicine*. 2019. Vol. 15(1). P. 62–77. doi.org/10.33647/2074-5982-15-1-62-77 (in Russ).
5. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats / E. Longa [et al.] // *a journal of cerebral circulation*. 1989. Vol. 20(1). P. 84–91.

ВЛИЯНИЕ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ *DIOSCOREA DELTOIDEA* НА МАССУ ТЕЛА И СОДЕРЖАНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У КРЫС НА ФОНЕ ГИПЕРКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ

Ковансков В.Е., студ. 3 курса (ORCID: 0000-0001-5783-8339)

Руководитель: Ивкин Д.Ю., кандидат биологических наук, доцент,
начальник центра экспериментальной фармакологии (ORCID ID: 0000-0001-9273-6864)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А Российская Федерация

E-mail: vladislav.kovanskov@spcru.ru

Ожирение – это длительное, прогрессирующее со временем заболевание, широко распространённое в наше время и значительно повышающее заболеваемость и смертность пациентов, являясь одним из компонентов метаболического синдрома, сопровождая сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и др. В связи с этим, необходим поиск новых фармакологических агентов, эффективных и безопасных при данной патологии. В этом исследовании изучались эффекты клеточной биомассы и сухого экстракта лекарственного растительного сырья *Dioscorea deltoidea* на модели алиментарного ожирения у крыс, индуцированного высококалорийной диетой с референтным препаратом лираглутидом. Шестимесячный приём водных настоев сухой клеточной биомассы и ЛРС (100 мг/г массы тела) на фоне гиперкалорийной диеты снижал прирост массы тела и долю жировой массы у животных с ожирением. Эти результаты подтверждают потенциальное применение биотехнологически полученной клеточной биомассы и лекарственного растительного сырья Диоскорей в качестве средств для лечения ожирения и связанных с ним осложнений, особенно при длительном лечении.

Ключевые слова: алиментарное ожирение, диоскорей, лираглутид, биоимпедансометрия, масса тела, культура клеток.

Ожирение – это длительное, прогрессирующее со временем заболевание, широко распространённое в наше время и разнообразное по происхождению и клиническим проявлениям, характеризуется избыточным накоплением жира в организме вследствие разобщения энергозатрат и энергопотребления [1]. Ожирение значительно повышает заболеваемость и смертность пациентов, являясь одним из компонентов метаболического синдрома, сопровождая сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, артериальную гипертензию, дислипидемию, неалкогольную жировую болезнь печени, подагру, онкологические заболевания, хроническую болезнь почек, артроз, аллергические заболевания и др. [2]. В связи с этим, необходим поиск новых фармакологических агентов с гиполипидемическим эффектом.

В ряде исследований показана гипогликемическая и гипохолестеринемическая активность диоскорей, способной снижать долю жировой массы у грызунов с ожирением [3,4]. В качестве референтного препарата использовался препарат лираглутид, широко применяемый в практике при лечении метаболических нарушений [5].

Исследование проведено на 45 аутобредных белых крысах-самцах, массой 75-95 г. Методом рандомизации животные были разделены на 5 групп (по 9 крыс в каждой): 1-я группа – интактные животные, получавшие стандартный корм; 2-я – контроль (модель ожирения); 3-я – модель ожирения + референтный препарат; 4-я группа – модель ожирения + экстракт растительного сырья диоскорей; 5-я – модель ожирения + экстракт культуры клеток диоскорей. Исследуемые фитопрепараты вводили внутривенно в концентрациях, эквивалентных 100 мг сухого экстракта на кг веса животного один раз в день. Группа с референтным препаратом получала ежедневные подкожные инъекции препарата лираглутида (Saxenda ©, Ново Нордиск, Дания) (0,3 мг / кг в 1 мл 0,9% NaCl)

Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев), Методическими указаниями по содержанию и использованию лабораторных животных (Guide for the care and use of laboratory animals. National Academy press. – Washington, D.C., 1996) и Директивой 2010/63/EU европейского парламента и совета европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях.

Алиментарное ожирение моделировали с помощью высококалорийной диеты в течение 6 месяцев. Высококалорийный корм состоял из стандартного корма (63%) с добавлением топленого говяжьего жира (19%), сахарозы (10%) и изолированного соевого белка (8%) [6].

В ходе эксперимента оценивали летальность, массу тела животных (1 раз в месяц) и снимали биоимпедансометрию, оценивая % содержание жира в организме (раз в 2 месяца). Животных выводили из эксперимента спустя 6 месяцев. Эвтаназию животных проводили в соответствии с внутренним стандартизированным операционным протоколом путем тупельной анестезии углекислым газом в CO₂-боксе модели THF3481-V01 (BIOSCAPE (EHRET), Германия).

Статистический анализ данных проводили с использованием программного пакета GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США). При оценке значимости различий между исследуемыми группами проверялась гипотеза о нормальности распределения признаков с помощью теста Д'Агостино-Пирсона.

Для оценки различий между выборками с нормальным распределением применяли двусторонний дисперсионный анализ повторных измерений с поправкой Гейссера-Гринхауса с последующим тестом множественного сравнения Тьюки HSD. Для сравнения выживаемости выборок использовали тест Логранка. Количественные данные представляли в виде средних значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Показатель выживаемости животных к окончанию 6 месяца эксперимента статистически значимо не различался между группами интакта, контроля и фитопрепаратов, составив 100, 94, 100 и 80 %; группа референтного препарата показала меньшую выживаемость, достигнув 29% смертности уже ко 2 месяцу эксперимента (рис. 1).

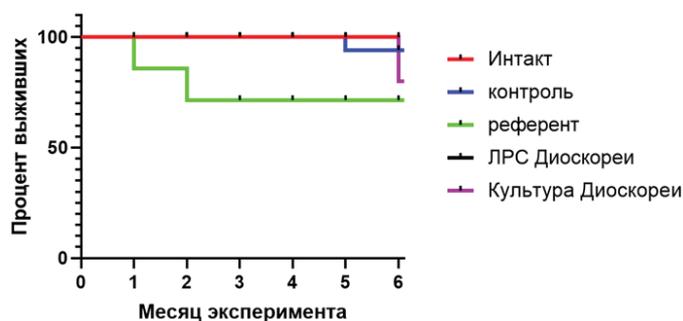


Рисунок 1. Динамика выживаемости животных во время эксперимента

Прирост массы тела экспериментальных животных до 3 месяца эксперимента отличался по сравнению с группами интакта и контроля в группах референтного препарата и культуры *D. deltoidea* ($p < 0.05$). После 3 месяца прирост массы замедлился во всех группах, наибольшее замедление прироста и в последующем снижение массы тела по сравнению с другими группами наблюдалось в группе культуры диоскореи ($p < 0.05$) (таб.).

Таблица – Масса тела животных экспериментальных групп в динамике, $M \pm SD$

Группа животных	Интакт	Контроль	Референт	ЛРС Диоскореи	Культура Диоскореи
Месяц эксперимента					
0	84,73 ± 9,45	85,83 ± 5,563	83,83 ± 7,576	83,27 ± 7,281	83,90 ± 7,402
1	238,9 ± 21,19	231,6 ± 61,47	* # 173,0 ± 36,80	218,4 ± 26,66	215,5 ± 23,86
2	351,9 ± 26,22	336,2 ± 50,19	* # 242,5 ± 81,53	318,6 ± 25,70	* # 299,5 ± 29,24
3	441,2 ± 42,19	437,1 ± 56,99	* # 397,4 ± 55,63	404,5 ± 33,95	* # 393,1 ± 57,51
4	449,7 ± 37,30	456,3 ± 68,52	422,2 ± 68,20	422,6 ± 37,21	401,8 ± 67,71
5	471,2 ± 36,75	504,4 ± 65,95	463,4 ± 79,46	451,2 ± 44,02	403,2 ± 89,92
6	450,9 ± 37,50	505,5 ± 67,50	444,6 ± 77,24	442,9 ± 45,44	* 421,9 ± 62,61

* – значительно отличается от контрольной группы;

– значительно отличается от интактной группы (*-0,01 < p < 0,05; #-0,01 < p < 0,05)

Шестимесячное лечение животных с ожирением фитопрепаратами диоскореи привело к значительному снижению доли жировой массы тела у группы, получавшей экстракт ЛРС Диоскореи ($13,97 \pm 3,65\%$) и экстракт культуры ($9,82 \pm 3,51\%$) по сравнению как с контролем ($21,03 \pm 4,83\%$, $p_1 = 0,0357$, $p_2 = 0,0016$), так и с интактом в случае культуры ($18,52 \pm 5,86\%$, $p = 0,0409$). (рис. 2). Особый интерес представляет тот факт, что данный параметр у группы, получавшей экстракт культуры диоскореи, чем у группы интакта.

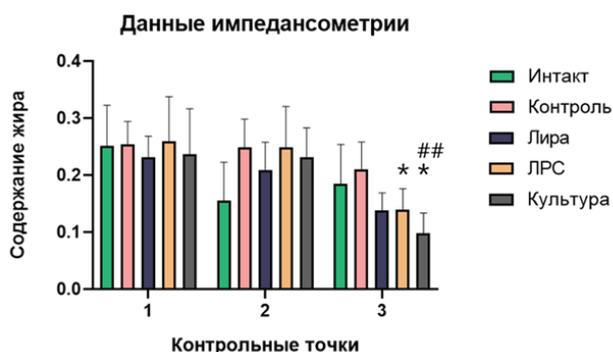


Рисунок 2. Динамика содержания жира у животных во время эксперимента.

* – значительно отличается от контрольной группы;

– значительно отличается от интактной группы (*-0,01 < p < 0,05; ##-0,001 < p < 0,01)

Основываясь на представленных результатах, водный экстракт клеточной биомассы *D. deltoidea* был наиболее эффективным для лечения ожирения, и его положительные эффекты иногда превосходили таковые у референтного препарата

лираглутида. Полученные данные позволяют рекомендовать фитопрепараты диоскореи для дальнейшего изучения в качестве гиполипидемического препарата.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В. [и др.]. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых) // Ожирение и метаболизм. 2018. Т. 15. N 1. С. 53-70.
2. Симаненков В. И., Тихонов С. В., Ильяшев И. Г. [и др.]. Эпидемиология, социальные аспекты и патогенез ожирения // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2017. Т. 9. N 1. С. 21-27
3. Пovyдыш М. Н., Титова М. В., Ивкин Д. Ю., Краснова М. В., Василевская Е. Р., Федалова Л. В., Иванов И. М., Клущин А. Г., Попова Е. В., Носов А. М. Гипогликемическая и гипохолестеринемическая активность биомассы клеточной культуры *Dioscorea deltoidea*, *Tribulus terrestris* и *Panax japonicus* у крыс с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров // *Nutrients*. 2023. Т. 15. N 3. С. 656.
4. Jeong E. J., Jegal J., Ahn J., Kim J., Yang M. H. Anti-obesity Effect of *Dioscorea oppositifolia* Extract in High-Fat Diet-Induced Obese Mice and Its Chemical Characterization // *Biol Pharm Bull*. 2016. Vol. 39(3) P. 409-14.
5. Ladenheim E. E. Liraglutide and obesity: a review of the data so far // *Drug Des Devel Ther*. 2015. Vol. 9. P. 1867-75.
6. Kudo C., Kessoku T., Kamata Y., Hidaka K., Kurihashi T., Iwasaki T., Takashiba S., Kodama T., Tamura T., Nakajima A. [et al.]. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and periodontal disease: A review and study protocol on the effect of periodontal treatment on non-alcoholic fatty liver disease // *Journal of Translational Science*. 2016. Vol. 2(6). P. 340.

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECT OF HYPOLIPIDEMIC ACTIVITY OF *DIOSCOREA DELTOIDEA* IN RATS WITH OBESITY CAUSED BY A HIGH-FAT DIET

Kovanskov V.E., 3rd year student (ORCID: 0000-0001-5783-8339)

Supervisor: **Ivkin D.Yu.**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,
Head of the Center for Experimental Pharmacology (ORCID ID: 0000-0001-9273-6864)
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation
E-mail: vladislav.kovanskov@spcpu.ru

Obesity is a long-term, progressive disease that is widespread nowadays and significantly increases the morbidity and mortality of patients, being one of the components of the metabolic syndrome, accompanying type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, etc. In this regard, it is necessary to search for new pharmacological agents that are effective and safe in this pathology. In this study, the effects of cellular biomass and dry extract of medicinal plant raw materials *Dioscorea deltoidea* were studied on a model of alimentary obesity in rats induced by a high-calorie diet with the reference drug liraglutide. A six-month intake of aqueous infusions of dry cellular biomass and LRS (100 mg / g of body weight) against the background of a hypercaloric diet reduced body weight gain and the proportion of fat mass in obese animals. These results confirm the potential use of biotechnologically obtained cellular biomass and medicinal plant raw materials of *Dioscorea* as agents for the treatment of obesity and related complications, especially in long-term treatment.

Keywords: *alimentary obesity, dioscorea, liraglutide, bioimpedance, body weight, cell culture.*

REFERENCES

1. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Shestakova M. V. [et al.]. National clinical guidelines for the treatment of morbid obesity in adults. 3rd revision (Treatment of morbid obesity in adults) // *Obesity and metabolism*. 2018. Vol. 15(1). P. 53-70. (in Russ).
2. Simanenkova V. I., Tikhonov S. V., Ilyashevich I. G. [et al.]. Epidemiology, social aspects and pathogenesis of obesity // *Bulletin of the I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University*. 2017. Vol. 9(1). P. 21-27. (in Russ)
3. Povydysh M. N., Titova M. V., Ivkin D. Y., Krasnova M. V., Vasilevskaya E. R., Fedulova L. V., Ivanov I. M., Klushin A. G., Popova E. V., Nosov A. M. The Hypoglycemic and Hypocholesterolemic Activity of *Dioscorea deltoidea*, *Tribulus terrestris* and *Panax japonicus* Cell Culture Biomass in Rats with High-Fat Diet-Induced Obesity // *Nutrients*. 2023. Vol. 15(3). P. 656. (in Russ).
4. Jeong E. J., Jegal J., Ahn J., Kim J., Yang M. H. Anti-obesity Effect of *Dioscorea oppositifolia* Extract in High-Fat Diet-Induced Obese Mice and Its Chemical Characterization // *Biol Pharm Bull*. 2016. Vol. 39(3) P. 409-14.
5. Ladenheim E. E. Liraglutide and obesity: a review of the data so far // *Drug Des Devel Ther*. 2015. Vol. 9. P. 1867-75.
6. Kudo C., Kessoku T., Kamata Y., Hidaka K., Kurihashi T., Iwasaki T., Takashiba S., Kodama T., Tamura T., Nakajima A. et al. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and periodontal disease: A review and study protocol on the effect of periodontal treatment on non-alcoholic fatty liver disease // *Journal of Translational Science*. 2016. Vol. 2(6). P. 340.

**ВЛИЯНИЕ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ *TRIBULUS TERRESTRIS*
НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ****Ковансков В.Е.**, студ. 3 курса (ORCID ID: 0000-0001-5783-8339),**Кушнир В.И.**, студ. 4 курса (ORCID ID: 0009-0007-9632-7073),**Вагина Е.М.**, студ. 3 курса (ORCID ID: 0009-0006-2961-7671)Руководитель: **Ивкин Д.Ю.**, кандидат биологических наук, доцент,
начальник центра экспериментальной фармакологии (ORCID ID: 0000-0001-9273-6864)Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А**E-mail:** vladislav.kovanskov@spcpcu.ru

Исследован антигипоксический эффект клеточной биомассы и сухого экстракта лекарственного растительного сырья *Tribulus terrestris* на моделях острой гемической гипоксии и длительной гипоксии в тесте «плавание до отказа» в горячей и комнатной температуры воде по показателю продолжительности жизни мышей. Было выяснено, что наиболее эффективная доза извлечений составляет 100 мг/кг. Полученные нами данные подтверждают потенциальное применение биотехнологически полученной клеточной биомассы и лекарственного растительного сырья Якорцев в качестве антигипоксантов.

Ключевые слова: острая гемическая гипоксия, предельное плавание, сочетанная модель, якорцы стелющиеся, нитрит натрия, антигипоксические средства.

Гипоксия – это состояние, возникающее в результате снижения доставки кислорода к органам или уменьшения его утилизации тканями организма. Гипоксия является универсальным патологическим процессом и основной причиной нарушения функций организма при различных заболеваниях. Гипоксии принадлежит решающая роль как в возникновении, так и в течении многих заболеваний, так как любое патологическое состояние прямо и косвенно связано с нарушением кислородной недостаточности организма.

Методы терапии данной патологии предусматривают использование лекарственных препаратов, воздействующих на внутриклеточные биохимические процессы, связанные с активацией анаэробного гликолиза и повышением эффективности биохимических реакций аэробного окисления субстратов, а также введение извне макроэргических соединений [1].

Синтез и изучение различных производных лекарственных веществ, применяемых в практике, могут способствовать открытию более эффективных аналогов, которые могут использоваться в медицине, а также для ускорения адаптации спортсменов к тренировочным нагрузкам. Поэтому целью данного исследования явилась сравнительная оценка антигипоксического действия потенциально активных извлечений из сухой биомассы и лекарственного сырья Якорцев стелющихся [2].

Исследование проведено на 120 белых лабораторных аутбредных мышцах-самках массой 18–26 г, полученных из питомника лабораторных животных ФГУП ПЛЖ «Рапшолово». Животные были предварительно отобраны в тесте «плавание до отказа» (были исключены особи, продержавшиеся меньше 4 и больше 12 минут). Все исследования были проведены в соответствии с Международными правилами по работе с лабораторными животными и согласованы биотической комиссией ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России.

Животные содержались в вентилируемых клетках при температуре воздуха 20–22°C, относительной влажности 40–60%, световом режиме 12:12 в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев), Методическими указаниями по содержанию и использованию лабораторных животных (Guide for the care and use of laboratory animals. National Academy press. – Washington, D.C., 1996) и Директивой 2010/63/EU европейского парламента и совета европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях. Использовался полнорационный лабораторный корм при свободном доступе к водопроводной питьевой воде.

Исследуемые извлечения из сухой клеточной биомассы и сухого экстракта растительного сырья вводили внутрижелудочно через зонд. Животные контрольных групп получали воду для инъекций в эквивалентном количестве. Методом рандомизации животные были распределены по 10 особей на группу.

На первом этапе эксперимента проводилось сравнение эффективности исследуемых фитопрепаратов в концентрациях, эквивалентных 100 и 50 мг сухого экстракта на кг веса животного при однократном введении за 30 минут до эксперимента на модели острой гемической гипоксии.

На втором этапе изучались антигипоксические свойства фитопрепаратов Якорцев в дозировке 100 мг/кг при ежедневном введении на протяжении 5 дней на модели острой гемической гипоксии и длительного гипоксического воздействия в тесте «предельное плавание» при комнатной температуре воды и в горячей воде.

Для создания модели острой гемической гипоксии животным вводили внутривенно натрия нитрит (300 мг/кг) в виде 10% раствора, а затем фиксировали продолжительность жизни мышей [3].

Изучение влияния длительного гипоксического воздействия проводили с помощью теста «Предельное плавание» [4], который моделировали прикреплением лабораторным животным в области крестца к шкуре груза 7,5% от массы тела и погружением в воду бассейна (температурой 24–25 градусов для эксперимента при нормальных условиях и 40 градусов для эксперимента в горячей воде). Высота уровня воды в бассейне была не меньше 35–40 см. Секундомер включался при первых плавательных движениях. Критерием прекращения плавания (остановка секундомера) являлось погружение животного на дно бассейна без плавательных движений, а также появление пузырьков вытесняемого из легких воздуха.

Статистический анализ данных проводили с использованием программного пакета GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США). При оценке значимости различий между исследуемыми группами проверялась гипотеза о нормальности распределения признаков с помощью теста Д'Агостино-Пирсона. Для оценки различий между выборками с нормальным распределением применяли односторонний дисперсионный анализ с последующим тестом множественного сравнения Тьюки HSD. Количественные данные представили в виде средних значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

При анализе результатов влияния фитопрепаратов при однократном введении на время жизни животных в модели острой гемической гипоксии было установлено, что исследуемые извлечения из клеточной биомассы и сухого экстракта лекарственного растительного сырья Якорцев проявляют антигипоксическую активность. Более эффективной дозировкой оказалась дозировка 100 мг/кг животного (рис. 1).

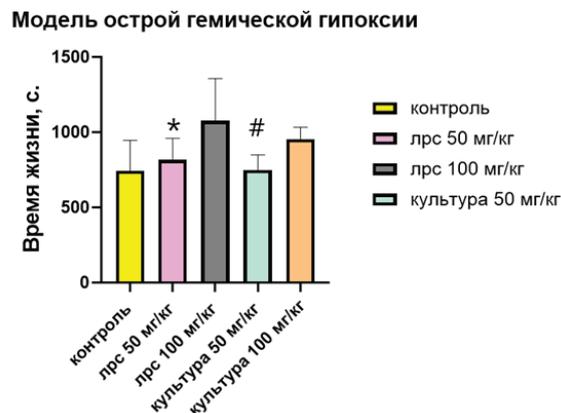


Рисунок 1. Эффективность однократного введения фитопрепаратов от дозировки ($M \pm m$).

* – значительно отличается от группы лрс 100 мг/кг; # – значительно отличается от группы культуры 100 мг/кг (*-0,01 < p < 0,05; #-0,01 < p < 0,05)

Результаты второго этапа эксперимента на модели длительного гипоксического воздействия в тесте «предельное плавание» показали наличие у изучаемых фитопрепаратов умеренной антигипоксической активности при курсовом введении при плавании в воде комнатной температуры и отсутствие статистически значимых изменений при плавании в горячей воде (рис. 2).

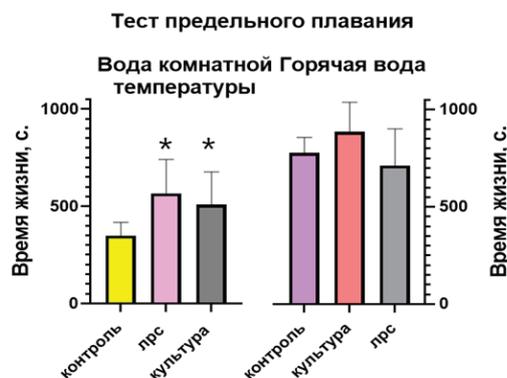


Рисунок 2. Эффективность курсового введения фитопрепаратов в тесте предельного плавания в воде различной температуры ($M \pm m$).

* – значительно отличается от группы контроля мг/кг (*-0,01 < p < 0,05)

Таким образом, на основании проведенных исследований можно заключить, что водные извлечения из сухой биомассы и сухого экстракта растительного сырья Якорцев стелющихся при однократном и курсовом приёме оказывали положительное воздействие на продолжительность жизни мышей на моделях острой гемической гипоксии и длительного гипоксического воздействия. Более эффективной дозировкой при однократном приёме на модели острой гемической гипоксии оказалась дозировка 100 мг/кг.

Полученные данные позволяют рекомендовать фитопрепараты якорцев для дальнейшего изучения в качестве антигипоксантов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Шустов Е. Б., Фокин Ю. В., Люблинский С. Л. [и др.]. Фармакологическая коррекция переносимости одновременного гипоксического и температурного воздействия на функциональное состояние организма // Биомедицина. 2021. Т. 17. № 1. С. 57-69.
2. Туляганов Б. С., Туляганов Р. Т., Шильцова Н. В. Антигипоксические свойства сухого экстракта якорцев стелющихся (*Tribulus terrestris* L.) // Журнал теоретической и клинической медицины. 2021. № 3. С. 18-20.
3. Ивкин Д. Ю., Суханов Д. С., Плиско Г. А., Ивкина А. С., Краснова М. В., Титович И. А., Семивеличенко Е. Д., Степанова И. А., Ильницкий В. П., Карпов А. А., Оковитый С. В., Каршин А. В. Антигипоксическая активность различных солей этилметилгидроксипиридина // Молекулярная медицина. 2020. Т. 18. № 4. С. 36-41.
4. Каркищенко Н. Н., Каркищенко В. Н., Шустов Е. Б. [и др.]. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность // Методические рекомендации. Москва: Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, 2017. С. 133.
5. Поверьяева М. А. Модель сочетанного воздействия экстремальных факторов, как инструмент поиска новых эффективных стимуляторов работоспособности // Аспирантские чтения 2021: молодые ученые – медицине : сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Самара, 13–14 октября 2021 года. – г. Самара: Общество с ограниченной ответственностью «СамЛюксПринт». 2021. С. 385-387.
6. Ковансков В. Е., Кушнир В. И., Булатова С. А. Оценка влияния производных малоновой кислоты на выживаемость мышей в условиях гипоксии // Молодая фармация – потенциал будущего : Сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 2022 года. Санкт-Петербург: СПХФУ, 2022. С. 342-345.

SUMMARY

RESEARCHING OF THE EFFECT OF EXTRACTS FROM *TRIBULUS TERRESTRIS* ON THE SURVIVAL OF MICE IN HYPOXIA

Kovanskov V.E., 3rd year student (ORCID ID: 0000-0001-5783-8339),

Kushnir V.I., 4th year student (ORCID ID: 0009-0007-9632-7073),

Vagina E.M., 3rd year student (ORCID ID: 0009-0006-2961-7671)

Supervisor: **Ivkin D.Yu.**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,

Head of the Center for Experimental Pharmacology (ORCID ID: 0000-0001-9273-6864)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: vladislav.kovanskov@spcpu.ru

The antihypoxic effect of cellular biomass and dry extract of medicinal plant raw materials of creeping anchors (*Tribulus terrestris*) was studied on models of acute hemic hypoxia and prolonged hypoxia in the test “swimming to failure” in hot and room temperature water according to the indicator of life expectancy of mice. It was found that the most effective dose of extracts is 100 mg/kg. The data obtained by us confirm the potential use of biotechnological obtained cellular biomass and medicinal plant raw materials of Anchors as antihypoxants.

Keywords: *acute hemic hypoxia, extreme swimming, combined model, creeping anchors, sodium nitrite, antihypoxic agents.*

REFERENCES

1. Shustov E. B., Fokin Yu. V., Lyublinsky S. L. [et al.]. Pharmacological correction of the tolerability of simultaneous hypoxic and temperature effects on the functional state of the body // Biomedicine. 2021. Vol. 17(1). P. 57-69. (in Russ)
2. Tulyaganov B. S., Tulyaganov R. T., Shiltsova N. V. Antihypoxic properties of dry extract of creeping anchors (*Tribulus terrestris* L.) // Journal of Theoretical and Clinical Medicine. 2021. N 3. P. 18-20. (in Russ)
3. Ivkin D. Yu., Sukhanov D. S., Plisko G. A., Ivkina A. S., Krasnova M. V., Titovich I. A., Seivelchenko E. D., Stepanova I. L., Ilitsky V. P., Karpov A. A., Okovy S. V., Karshin A. V. Antihypoxic activity of various ethylmethyl-hydroxypridine salts // Molecular medicine. 2020. Vol. 18(4). P. 36-41. (in Russ)
4. Karkishchenko N. N., Karkishchenko V. N., Shustov E. B. [et al.]. Biomedical (preclinical) study of drugs affecting physical performance // Methodological recommendations. Moscow: Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, 2017. P. 133. (in Russ)
5. Poveryaeva M. A. Model of combined impact of extreme factors as an instrument for searching for new effective stimulants of working capacity // Aspirant readings 2021: young scientists in medicine : Collection of materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation, Samara, October 13-14, 2021. Samara: Limited Liability Company “SamLyukPrint”, 2021. P. 385-387. (in Russ)
6. Kovanskov V. E., Kushnir V. I., Bulatova S. A. Assessment of the effect of malo-nova acid derivatives on the survival of mice in hypoxia // Young pharmacy – the potential of the future : A collection of materials of the XII All-Russian Scientific Conference of students and postgraduates with international participation, St. Petersburg, March 14 – 18, 2022. Saint Petersburg: SPCPU, 2022. P. 342-345. (in Russ)

УДК 61:615.01

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТРЕНИРОВОЧНОГО ПРОЦЕССА
НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ У БЕСПОРОДНЫХ МЫШЕЙ**
Коликова А.Р., студ. 4 курса, **Мельникова Ю.Д.**, студ. 4 курса, **Алексеева Ю.С.**, асп. 1 года
Руководители: **Болотова В.Ц.**, канд. фарм. наук, доц. (ORCID: 0000-0001-7559-186X),
Спасенкова О.М., канд. мед. наук, доц. (ORCID: 0000-0002-2924-7651)
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, дом 14. Российская Федерация
E-mail: anastasiya.kolikova@spcpcu.ru

В статье приводятся данные перекисного окисления липидов (ПОЛ) в скелетных, сердечных мышцах и печени мышей в эксперименте при физических нагрузках принудительным плаванием с грузом. Охарактеризована методика создания используемой модели. Установлено, что физические нагрузки вызывают выраженную ответную реакцию в виде увеличения содержания малонового альдегида во всех исследуемых тканях в ответ на повышенную метаболическую потребность. Выявлено, что наибольшее образование малонового диальдегида происходит при физической нагрузке в поперечнополосатой сердечной мышечной ткани.

Ключевые слова: окислительный стресс, физические нагрузки, лабораторные мыши, свободно-радикальное окисление, перекисное окисление липидов, малоновый диальдегид.

Адекватные физические нагрузки повышают устойчивость организма к оксидативному стрессу любой природы, увеличивают функциональные возможности транспортных систем кислорода, митохондриальной системы и способствуют развитию адаптивных изменений в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита». Данные научной литературы свидетельствуют о том, что окислительный стресс возникает не только при патологических состояниях, но и при длительных, интенсивных физических нагрузках, неадекватных для данного организма. Чрезмерные продолжительные аэробные нагрузки приводят к нарушению динамического равновесия в системе свободно-радикального окисления и антиоксидантного статуса организма. Недостаточное снабжение тканей кислородом и чрезмерная активация симпатoadrenalовой системы, в условиях интенсивных физических нагрузок, способны вызвать значительные нарушения в работе различных органов и систем, нивелировать положительное влияние физической активности на организм. Изменение показателей системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» служит отражением изменения общего метаболизма, поэтому актуальным является изучить воздействие интенсивных физических нагрузок на перекисное окисление липидов (ПОЛ) [1].

Целью настоящего исследования явилось изучение воздействия физической нагрузки на концентрацию малонового диальдегида в печени, поперечнополосатых и сердечных мышцах у беспородных мышей.

Материалы и методы. Исследования проводили на аутбредных мышцах-самках массой 17,2-25,5 г, в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» (решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. №81), согласно утвержденному письменному протоколу. Лабораторные животные были рандомизированы на две группы (контрольная и экспериментальная) по 7 животных в каждой. Тренировочный цикл по методике вынужденного плавания с грузом для экспериментальной группы составлял 28 дней. Длительность тренировок с грузом 5% от массы тела составляла 9 минут, с частотой 3 раза в неделю. Контрольная группа мышей самок тренировкам не подвергалась.

Тренировку мышей проводили в тесте «Вынужденное плавание», методика использовалась в следующей модификации: груз массой 5% (аэробно нагрузка) от массы животного закреплялся на уровне грудины с помощью специального приспособления. Животных помещали в плавательную установку, представляющую собой 200-литровый бассейн высотой 43 см, шириной 35 см и длиной 80 см, заполняемый водой до половины. Внутри него располагался внутренний контур из оргстекла высотой 30 см, шириной 30 см и длиной 75 см, разделенный на 10 отсеков (15x15 см каждый). Воду в установку для плавания заливали заблаговременно, не менее чем за 24 часа до исследования. За период отставания из воды происходит высвобождение растворенного в ней воздуха, что исключает впоследствии его сорбцию на мехе животного и оказания влияния на плавучесть. Температуру воды определяли термометром за 30 минут до начала исследования (целевое значение 22-24°C).

Исследования проводили в утренние часы при стандартном уровне освещения. Для сглаживания возможной стресс-реакции крепление груза производили за 10-15 минут до начала плавания[2].

Оценку ПОЛ определяли по содержанию конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида. Метод основан на том, что малоновый диальдегид при взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой образует окрашенный в розовый цвет комплекс, имеющий максимум поглощения при длине волны 530 нм (СФ-80 “Hitachi”).

Навеску ткани печени 1 г растирали в фарфоровой ступке и гомогенизировали в 3 мл 0,9% физиологического раствора. Приготовленный гомогенат помещали в центрифужные пробирки и добавляли 1 мл 20% ТХУ для осаждения белков. Осадок белков отделяли центрифугированием 10 мин при 4000 оборотах в минуту. Надосадочную жидкость в количестве 2 мл переносили в пробирки, добавляли 1 мл 0,8% раствор тиобарбитуровой кислоты и помещали на кипящую баню на 10 мин. В качестве контроля использовали пробы, содержащие вместо надосадочной жидкости эквивалентный объем физ. раствора. После развития розовой окраски пробы охлаждали до комнатной температуры и измеряли оптическую плотность при 530 нм против контрольной пробы.

Расчет содержания малонового альдегида в пробах проводили по формуле:

$$C = \frac{E \times V_1}{0,156 \times V_2} \text{ нмоль/г тк}$$

где E – оптическая плотность при 530 нм

V_1 – общий объем исследуемых проб, мл

V_2 – объем надсадочной жидкости, взятой на определение, мл

0.156 – молярный коэффициент экстинкции 1 нмоль малонового альдегида в 1 мл при 530 нм [3].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, уровень доверительной вероятности равен 95%.

Результаты и обсуждение. ПОА часто используется в биохимических исследованиях для выявления последствий различных воздействий факторов окружающей среды на биологические системы. Свободнорадикальное окисление протекает как в физиологических, так и при патологических процессах. Известно, что в нормальных тканях хорошо сбалансированы процессы образования и расходования перекисей. У интактных животных окисление липидов в скелетной и сердечной мышцах, а также в ткани печени протекает на определенном стационарном уровне, в результате чего в них сохраняется низкий уровень перекисей липидов. Результаты биохимических исследований представлены в представленной таблице.

Таблица – Содержание малонового диальдегида в скелетной, сердечной мышцах и печени экспериментальных животных в норме и при физической нагрузке

Биологический материал	Малоновый диальдегид, нмоль/г тк	
	Контрольная группа животных	Экспериментальная группа животных
Поперечнополосатая скелетная мышечная ткань	5.53±0.28	6.82±0.55*
Поперечнополосатая сердечная мышечная ткань	5.76±0.36	8.15±0.53*
Печеночная ткань	6.98±0.49**	9.27±0.86*

Примечание: * $P < 0.05$ по отношению к контрольной группе животных.

** $P < 0.05$ по отношению к мышечным тканям контрольной группы животных

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что уровень ПОА у интактных животных зависит от вида ткани. В контрольной группе наибольшей величины этот показатель достигает в печеночной ткани. Из представленных данных видно, что содержание малонового диальдегида (МДА) в ткани печени выше, чем в мышечных тканях. Данные результатов перекисного окисления липидов при физической нагрузке показывают, что уровень малонового диальдегида в поперечнополосатой скелетной мышечной ткани увеличивается на 23%, поперечнополосатой сердечной мышечной ткани на 42%, а в тканях печени на 33 % по сравнению с контрольной группой животных.

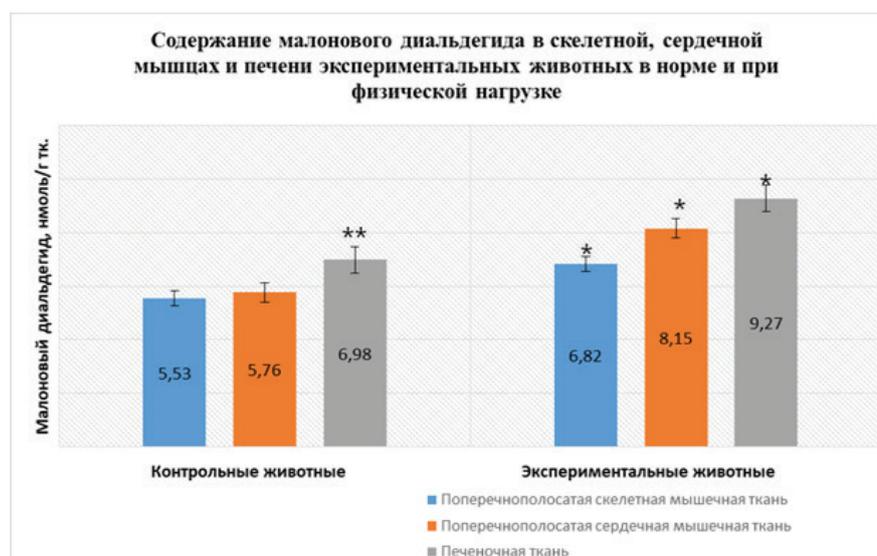


Рисунок. Гистограмма, отражающая содержание маркера ПОА малонового альдегида в исследуемых тканях в норме и при физической нагрузке

Примечание: * $P < 0.05$ по отношению к контрольной группе животных.

** $P < 0.05$ по отношению к мышечным тканям контрольной группы животных

На фоне высокой функциональной активности, наряду с развитием артериальной гипоксемии и тканевой гипоксии сведения об изменениях процессов ПОЛ и активности ферментов антиоксидантной защиты в висцеральных органах при мышечной нагрузке немногочисленны и достаточно противоречивы.

Установлено, что процессы ПОЛ при интенсивных физических нагрузках усиливаются в соматических и сердечной мышцах. Данные экспериментальных исследований в условиях интенсивных физических нагрузок на крысах показывают, что резкое увеличение перекисного окисления липидов в ткани миокарда происходит в первые дни адаптации к сеансам плавательной нагрузки. Формирование этих изменений происходит на фоне гипоксии и нарушений кислотно-основного гомеостаза, сопровождающегося избыточным образованием НАД(Н) и НАДФ(Н), которые инициируют образование активных форм кислорода. Активность процессов ПОЛ и системы антиоксидантной защиты свидетельствует об их фазовом характере: усиление процессов ПОЛ и незначительной активности антиоксидантов в миокарде в первые дни адаптации; повышение уровня антиоксидантов и формирование структурной адаптации в миокарде по мере увеличения сроков физической тренировки (30-е сутки) на фоне оптимизации механизмов кислородного обеспечения и компенсации метаболических сдвигов [4].

Печень является «химической лабораторией» организма, которая принимает непосредственное участие в энергообеспечении организма при физических нагрузках, участвует в поддержании гомеостаза и т.д. При этом, на фоне высокого метаболизма и функциональной активности, орган, имеющий двойную систему кровоснабжения, при физических нагрузках попадает в условия дефицита кислорода, что, приводит к структурным изменениям в печени, увеличению уровня малонового альдегида и снижению активности фермента каталазы [5]. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют об активной ответной окислительной реакции живого организма на тяжелые физические нагрузки, приводящей к усилению образования свободных радикалов не только в скелетных мышцах, но и в органах, активно снабжающихся кислородом (печень и сердечная мышца). Хотя повышенный поток кислорода через митохондриальную электрон-транспортную цепь является главным источником продукции свободных радикалов, возможно, существуют и другие пути, которые будут вовлечены в процесс радикалообразования при соответствующих специфических физиологических условиях. Изучение влияния физических нагрузок на состояние ПОЛ и антиоксидантной системы в скелетных мышцах и других органах расширяет границы исследований различных экстремальных факторов с точки зрения их оксидативного действия на ткани и клетки [6].

Заключение. У интактных животных наибольшее количество МДА определили в печеночной ткани, а наименьшее – в скелетной мышце. В условиях длительной физической нагрузки у мышей экспериментальной группы наблюдали статистически значимое повышение МДА в поперечнополосатой скелетной, сердечной мышечной ткани и печени на 23% ($p < 0.05$), 42% ($p < 0.02$) и 33% ($p < 0.05$) соответственно по сравнению с животными контрольной группы. Маркером оценки перекисного окисления липидов в поперечнополосатой скелетной и сердечной мышечной ткани, печени при изучении актопротекторной активности новых лекарственных препаратов является МДА.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

ЛИТЕРАТУРА

1. Шамитова Е. Н. Биохимический контроль реакции организма на повышенную физическую нагрузку // Научное обозрение. Биологические науки. 2018. N 2. С. 27–31
2. Каркищенко Н. Н., Каркищенко В. Н., Шустов Е. Б. [и др.]. Методические рекомендации по биомедицинскому (доклиническому) изучению лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность. Москва: ФМБА России, 2017. 134 с.
3. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. Москва: Медицина, 1977. С. 66–68.
4. Сагидова С. А. Влияние околопредельных физических нагрузок на процессы свободнорадикального окисления и реактивность сосудов микроциркуляторного русла миокарда // Наука и спорт: современные тенденции. Т. 14. N 1. 2017. С. 83-88.
5. Сагидова С. А., Нурмангазиев Р. Б. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантной защиты печени крыс при физических нагрузках // Журнал Медицина Кыргызстана. 2014. N 4. С. 60-61.
6. Алибекова С. С., Гасанова А. К., Алиев С. А., Гаджиев А. М. Оценка интенсивности ПОЛ с точки зрения адаптивных изменений в организме в реакции к физической нагрузке // Журнал Медицина Кыргызстана. 2019. N 4. С. 66-61

SUMMARY

STUDY OF THE EFFECT OF THE TRAINING PROCESS ON LIPID PEROXIDATION IN MONGREL MICE

Kolikova A.R., 4th year student, **Melnikova Yu.D.**, 4th year student, **Alekseeva Yu.S.**, 1st year asp.

Heads: **Bolotova V. C.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0001-7559-186X),

Spasenkova O.M., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-2924-7651)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376 St. Petersburg, Prof. Popova, house 14. Russian Federation

E-mail: anastasiya.kolikova@spcpu.ru

The article presents data on lipid peroxidation in the skeletal, cardiac muscles and liver of mice in an experiment during physical exertion by forced swimming with a load. The technique for creating the used model is characterized. It has been

established that physical activity causes a pronounced response in the form of an increase in the content of malonic aldehyde in all tissues studied in response to an increased metabolic need. It was revealed that the greatest formation of malondialdehyde occurs during exercise in the striated cardiac muscle tissue.

Keywords: *oxidative stress, exercise, laboratory mice, free radical oxidation, lipid peroxidation, malondialdehyde.*

REFERENCES

1. Shamitova E. N. Biochemical control of the body's response to increased physical activity // Scientific review. 2018. N 2. P. 27–31. (In Russ).
2. Karkishchenko N. N., Karkishchenko V. N., Shustov E. B. [et al.]. Guidelines for the biomedical (preclinical) study of drugs that affect physical performance. Moscow: FMBA of Russia, 2017. P. 134. (In Russ).
3. Stalnaya I. D., Garishvili T. G. Method for the determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid // Modern methods in biochemistry. Moscow: Medicine. 1977. P. 66–68. (In Russ).
4. Sagidova S. A. The influence of near-limit physical loads on the processes of free radical oxidation and the reactivity of the vessels of the microvasculature of the myocardium // Science and sport: current trends. 2017. Vol. 14(1). P. 83–88. (In Russ).
5. Sagidova S. A., Nurmangaziev R. B. Lipid peroxidation and system of antioxydant protection of rats liver under physical loads // Journal of Medicine of Kyrgyzstan. 2014. N 4 P. 60–61. (In Russ).
6. Alibekova S. S., Gasanova A. K., Aliev S. A., Gadzhiev A. M. Evaluation of LPO intensity in terms of adaptive changes in the body in response to physical activity // Journal of Medicine of Kyrgyzstan. 2019. N 4. P. 66–61. (In Russ).

УДК 57.2788

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Кузьмина Ю.С., студ. 4 курса

Руководители: Орехова И.А., к. б. н., доцент (ORCID: 0000-0003-4078-7023, Researcher ID : I-5507-2018),

Щеголев А.Е., к.х.н., доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: yuliya.kuzmina@spcru.ru

В статье представлены результаты проведенного анализа изучения биологической активности некоторых кремнийорганических соединений, а также сравнительная характеристика методов исследования биологической активности наиболее важных соединений кремния. Определены основные направления проявления воздействия кремнийорганических соединений на организм человека, а также другие объекты живой природы, например, зерновые культуры, животных.

Ключевые слова: *биологическая активность, кремнийорганические соединения, силаны, силатраны, методы определения биологической активности, перекисное окисление липидов.*

В настоящее время подтверждена высокая биологическая активность и безопасность ряда кремнийорганических соединений. Малоизученными в этой области являются силаны – соединения кремния с водородом общей формулы $\text{Si}_n\text{H}_{2n+2}$. Для оценки проявлений биологической активности и выбора оптимального метода ее изучения необходимо провести сбор и анализ литературных данных о кремнийорганических соединениях, их свойствах, подходах к экспериментальной работе с соединениями кремния.

Целью данного исследования является поиск и анализ литературных данных о биологической активности кремнийорганических соединений, а также сравнительная характеристика методов исследования биологической активности наиболее важных Si-органических соединений.

В соответствии с поставленными задачами настоящего исследования:

- 1) охарактеризованы виды биологической активности кремнийорганических соединений;
- 2) изучены основные методы определения биологической активности;
- 3) выбрана методика определения влияния кремнийорганических соединений на перекисное окисление липидов, наиболее пригодная для осуществления в химической лаборатории.

Значительный интерес к химии кремнийорганических соединений вызван прежде всего тем, что среди них найден ряд веществ, обладающих высокой и специфической биологической активностью [1]. Одной из наиболее изученных является группа силатранов, которые являются первыми представителями устойчивых внутрикомплексных органических производных пентакоординированного кремния и весьма подробно изучены разнообразными физическими методами. Строение силатранов $\text{R-Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$, изучено методами определения дипольных моментов, ИК, УФ, ЯМР, ЯКР-спектроскопии, масспектрометрии, рентгеновской дифракции, квантовохимических расчетов. Показано, что в молекулах силатранов межатомное расстояние $\text{N} \dots \text{Si}$ составляет 2.1–2.5 Å, что значительно меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атома кремния и азота (3.5 Å). Это является убедительным доказательством существования взаимодействия

между этими атомами. При этом связь N→Si направлена внутрь силатранового остова. Именно благодаря трансаннулярной (сквозной кольцевой) связи N→Si силатраны имеют уникальную трициклическую «атрановую» структуру [2].

Удивительная биологическая активность силатранов обнаружена М.Г. Воронковым, Я.Я. Балткайсом и Г.И. Зелчаном еще несколько десятилетий назад и до сих пор привлекает широкое внимание. В дальнейшем было обнаружено, что многие силатраны, содержащие алифатический заместитель R, практически не токсичны и обладают широким спектром полезного биологического действия на все живые организмы [3].

Биологическую активность силатранов N(CH₂CH₂O)₃Si-R связывают с наличием донорно-акцепторной связи N→Si, приводящей к образованию необычной компактной трициклической структуры и высоким дипольным моментом их молекул.

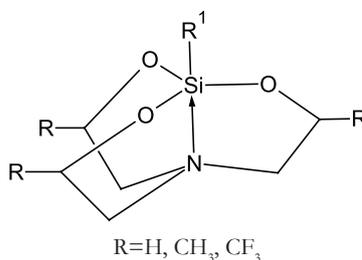


Рисунок. Строение молекулы силатрана

За счет образования водородных связей липидов и белков с атомами кислорода и диполь-дипольного взаимодействия происходит хемосорбция молекулы силатрана на поверхности клеточных мембран, а затем и проникновение силатрана или его метаболитов в саму клетку. Таким образом, исследования биологической активности силатранов привели к созданию новых лекарственных препаратов и средств химизации сельского хозяйства: адаптогенов, стимуляторов роста и продуктивности животных, птиц, насекомых и растений [4].

Из нетоксичных силатранов наиболее изучены 1-(хлорметил)силатран – мивал (от начальных букв имен своих авторов – Михаил Воронков и Валерий Дьяков) и 1-(этоксиг)силатран – мигуген. Указанные соединения обладают широким спектром биологического действия и наиболее исследованный в этом плане –1-хлорметилсилатран (мивал).

Таблица – Биологическая активность силатранов

Вид биологической активности	Мивал	Мигуген
Иммуностимуляция	+	-
Активация противосвертывающей системы	+	-
Регенерационная	-	+
Пролиферативно-репаративная	+	+
Пилотропная	+	+
Стимуляция роста и продуктивности растений и микроорганизмов	+	+
Адаптогенность	+	+
Ингибиторы окисления (антиоксидантная)	+	-
Стабилизация мембран	+	-
Антигемологическая	+	-

Одним из наиболее интересных проявлений биологического действия мивала, мигугена и некоторых их аналогов является способность значительно ускорять биосинтез белка и нуклеиновых кислот, а следовательно, и все процессы, с которыми он связан, и в частности развитие и регенерацию соединительной и эпителиальной тканей. способность ряда силатранов быть удобными донорами кремния, а точнее ортокремниевой кислоты Si(OH)₄, а также интенсифицировать биосинтез белка и нуклеиновых кислот привела к изучению возможности их использования для лечения ран, ожогов и язв. По данным гистологических исследований, при лечении ран силатранами наблюдается более ранняя фибробластическая реакция, формирование коллагеновых волокон и дифференцировка соединительной ткани. Силатраны стимулируют развитие грануляционнофиброзной ткани в раневых дефектах путем интенсификации и пролиферации клеток и повышения их биосинтетической активности. Благодаря этому усиливается накопление в ткани соединительнотканых биополимеров и формирование оптимальных структурных свойств ткани. Силатраны обладают стимулирующим действием на общий белковый синтез и биосинтез коллагена в хрящевой ткани куриных эмбрионов. Наиболее эффективным из них является 1-(метил)силатран. Этот эффект, вероятно, связан с непосредственным влиянием силатранов на аппарат клеток, синтезирующих белок. Многолетние эксперименты позволили установить, что некоторые силатраны, особенно 1-(этоксиг)-, 1-(изопропокси)- и 1-(хлорметил)силатран эффективно интенсифицируют рост шерсти у некоторых видов животных, не вызывая никаких побочных эффектов. Это позволило передать изученные препараты для клинических исследований как средства против преждевременного выпадения волос. 1-(этоксиг)силатран обладает широким спектром адаптогенного действия, т.е. помогает организму приспособляться к неблагоприятным

условиям существования. В частности, он повышает устойчивость животных к интенсивным физическим нагрузкам, к недостатку кислорода на больших высотах и к низким температурам. Представляется весьма перспективным изыскание среди данного класса соединений новых типов психотропных средств. И действительно, уже простейшие замещенные силатраны усиливают наркотическое действие гексобарбитала. Они дают обезболивающий и седативный (успокаивающий) эффект. Достаточно активным в этом отношении является даже 1-(метил)силатран. Синтезированы силатраны, оказывающие благоприятное влияние на расстроенные центральную нервную систему и психику (нейротропный и психотропный эффекты). Введение ряда силатранов (10^{-3} - 10^{-9} мкг/мл) вызывает изменение функциональной активности клеток крови. Мивал тормозит агрегацию тромбоцитов крови, вызванную АДФ [5].

Механизм мембраностабилизирующего действия 1-(хлорметил)силатрана заключается в его способности увеличивать отрицательный заряд мембран за счет адсорбции соединения в липидной фазе мембран и изменять ее вязкостно-упругие свойства.

Этоксисилатран обладает избирательным действием на грибы и бактерии. Может использоваться как эффективный ингибитор и/или стимулятор жизнедеятельности микроорганизмов. Способен ингибировать или наоборот стимулировать рост грибов и бактерий.

Силатраны проявляют выраженный противоопухолевый эффект, *in vitro* ингибируя способность опухолевых клеток к инвазии, *in vivo* задерживая рост опухоли и продлевая жизнь животных. Зависимость этого эффекта от строения силатранов и природы заместителя X позволяет надеяться найти среди них и их структурных аналогов соединения, перспективные в качестве нетоксичных противоопухолевых средств. Этоксисилатраны стимулируют образование коллагена, интенсифицируют развитие соединительнотканной стромы и эффективно тормозят рост опухолевой паренхимы без ущерба для здоровья органов и тканей [6].

Ряд работ различных авторов посвящено использованию силатранов в сельском хозяйстве, а именно, в растениеводстве. Кроме стимулирующего действия, проявляющегося на урожайности растений, обработка посевного и посадочного материала сельскохозяйственных культур также приводила к повышению стрессоустойчивости к неблагоприятным факторам внешней среды – заморозкам и высоким температурам. Интересным направлением использования кремнийорганических соединений в растениеводстве является использование их в комбинации с микроэлементами для создания микроудобрений хелатного типа. Для таких комбинированных препаратов показано, что внесение их в почву способствует синтезу в апикальных меристемах проростков пшеницы, в первую очередь ауксинов, а затем в развивающихся листьях гиббереллинов. Повышение активности фитогормонов, в свою очередь, активизирует синтез ДНК, РНК, деятельность ферментов, что приводит к стимуляции деления, роста и дифференциации клеток, т.е. процессов, лежащих в основе морфогенеза [7].

Изучена биологическая активность полимерных силатранов по отношению к различным сортам пшеницы. При этом было установлено, что энергия прорастания семян в присутствии полимерных силатранов была выше контроля, и увеличивалась с увеличением содержания силатрана в полимере [8].

В литературных источниках описан ряд методов изучения биологической активности силатранов. Например, тестируют противогрибковую активность силатрансодержащих полимеров в отношении фитопатогенных грибов *Verticillium dahliae*. Степень ингибирования роста колоний грибов определяли как отношение диаметра колонии, выросшей в присутствии силатрансодержащих соединений, к диаметру колонии, выросшей на питательной среде без этих соединений. Во всех биологических экспериментах использовали $4,5 \times 10^{-7}$ моль л^{-1} силатрана, поскольку было показано, что эта концентрация является оптимальной для выявления физиологической активности силатранов. Данный эксперимент требует наличие определенного вида грибов, а также большое количество времени, так как требуется измерение диаметра выросшей колонии [8].

В исследовании Истратова изучали влияние полимеров на онтогенез растений используя полимерные и низкомолекулярные силатраны, проводили лабораторные испытания их биологической активности по отношению к пшенице сорта «Яровая Харьковская 46». Использовали следующую методику: в большие чашки Петри на нескольких слоях фильтровальной бумаги, увлажненной дистиллированной водой (контроль) или водным раствором исследуемых полимеров, помещали по 20 семян. Проращивание семян проводили в климат камере при температуре 25°C и тусклом свете в дневное время, повторность опытов – пятикратная. На пятый день определяли энергию прорастания и длину корневой системы проростков. Исследование характеризуется значительной продолжительностью и требует наличия определенных материалов и оборудования [9].

Изучение противоопухолевой активности силатранов проводили на лабораторных животных. Например, противоопухолевое действие 1-(хлор-метил)силатрана (ХМС) при пероральном введении изучено на белых беспородных крысах. При введении ХМС здоровым крысам в дозе 100 мкг/кг с интервалом в 72 часа признаки токсичности отсутствуют. ХМС не оказывает существенного влияния на комплементарную активность сыворотки крови, а количество лейкоцитов периферической крови после 5-ти введений увеличилось в 1,5 раза, удерживаясь на этом уровне до окончания введения вещества. Многократное введение животным ХМС в определенной дозе тормозит рост карциномы Герена на 31,3%, а саркомы 45 лишь на 14%. Введение ХМС крысам с карциномой Герена в более поздние сроки после перевивки опухоли не предотвращает рост новообразований и последующую гибель животных. Тем не менее, продолжительность жизни животных, которым вводили препарат, увеличивается на 6,3 дня по сравнению с контролем. Таким образом, силатраны проявляют выраженный противоопухолевый эффект, *in vitro* ингибируя способность опухолевых клеток к инвазии, *in vivo* задерживая рост опухоли продлевая жизнь животных. Такое исследование предполагает наличие лабораторных животных, условий для их содержания, а также характеризуется значительной продолжительностью [6].

Одним из методов изучения биологической активности в исследовании Каплана представлено влияния силатранов на функциональную активность тромбоцитов. Инкубация тромбоцитов 1-хлорметилсилатраном вызывает существенное ингибирование АДФ-индуцированной агрегации. В опытах на лимфоцитах изучена устойчивость клеток к агрессивным факторам среды. В роли агрессивных факторов использовали механическое, температурное и химическое раздражение. Установлено повышение толерантности лимфоцитов к разрушению при использовании доз силатранов 10–3–10–9 М/мл [10].

Одним из важных механизмов повреждения клеточных мембран является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ). На моделях липосом, полученных из яичного желтка, показано антиокислительное действие 1-(хлор-метил)силатрана в диапазоне концентраций 10–6–10–8 М. Авторы предполагают, что силатраны не являются истинными ингибиторами свободно-радикальных процессов, а воздействуют на процессы ПОЛ опосредованно путем изменения мембранной структуры в сторону ее стабилизации. Данная экспериментальная методика предполагает использование прибора с хемилюминисцентным детектором или фотометра, а также необходимо проводить экстрагирование липидов из клеток с использованием смесей органических растворителей [11].

В литературных данных представлено исследование токсического действия силатранов, содержащих ароматические заместители, на лабораторных животных. Свойства 1-фенилсилатрана изучены на белых мышах при внутривентральном введении. Уже в дозах порядка 0.1–0.25 мг/кг данное соединение вызывает выраженное двигательное возбуждение животного, нередко сопровождающееся изменением положения хвоста, типичным для действия морфина. Одновременно у мышей наблюдается выраженная одышка. В несколько больших дозах (0.35 мг/кг) 1-фенилсилатран после описанных явлений вызывает приступы клонико-тонических судорог. Под влиянием доз около 0,4 мг/кг такой судорожный эффект часто завершается смертью животных [12].

Способность силатранов стимулировать биосинтез белка вызвала интерес к изучению их влияния на рост, развитие и шелкопродуктивность тутового и дубового шелкопряда, поскольку шелковая нить, выделяемая гусеницами, имеет белковую природу. Изучалось влияние мивала и мигугена. Общее действие препаратов оценивалось по весу гусениц, их выживаемости и плодовитости, а также по основному показателю продуктивности тутового шелкопряда – весу коконов, оболочек. Полученные результаты свидетельствуют, что все изученные силатраны проявляют стимулирующее действие на гусениц тутового шелкопряда.

Также на животных было установлено, что мивал интенсифицирует биосинтез ДНК, РНК и белка в быстро развивающихся клетках. Например, в клетках печени. Влияние мигугена на восстановление регенерирующей печени крыс изучено на белых крысах-самцах, у которых удалялось 2/3 этого органа. Оперированным животным ежедневно вводилась терапевтическая доза (100 мг/кг) мигугена. Контрольные животные получали соответствующий объем физиологического раствора. Протекание процесса регенерации контролировалось по весу печени. Установлено, что мигуген интенсифицирует восстановление веса печени, увеличивая ее прирост на 11–12% и оказывает благоприятное влияние на печень и общее состояние организма [13].

Анализ доступности, достоинств и недостатков различных методов определения биологической активности, проведенный в настоящем исследовании, позволил определить наиболее пригодной для выполнения в условиях нашей лаборатории методику определения влияния силатранов на процессы перекисного окисления липидов. Процессы перекисного окисления липидов в биологических мембранах протекают в определенных условиях и последовательности, в конечном итоге приводят к их деградации. Таким образом, информацию о структурных изменениях, лежащих в основе распада мембран, можно получить при изучении кинетики ПОЛ с точки зрения определения механизма их защитного действия на биологические мембраны [14].

Исследование может быть проведено на моделях липосом. Показано антиокислительное действие 1-(хлор-метил)силатрана в диапазоне концентраций 10⁻⁶–10⁻⁸ М.

Для проведения эксперимента необходимо экстрагировать липиды из животной или растительной ткани. При использовании животной ткани наиболее эффективной экстракции можно добиться с использованием однофазной системы растворителей – хлороформ–метанол–вода (1:2:0,8). Полученный экстракт разбавляют одним объемом воды и хлороформа. Образующаяся при этом двухфазная система имеет следующий вид: нижний слой – раствор хлороформа – представляет собой практически свободный от загрязнений липидный экстракт. В верхний слой – смесь воды и метанола (1:0,9) – переходят водорастворимые нелипидные примеси.

При использовании растительной ткани для извлечения липидов из фотосинтезирующих (например, листья шпината) и нефотосинтезирующих (например, морковь) растительных тканей для инактивации ферментов анализируемый материал гомогенизируют в смеси хлороформ – метанол [15].

К липидной эмульсии добавляют 0,2 мл 1×10⁻² М раствора исследуемого антиоксиданта (маннит, глутатион, α-токоферол (или инол)). Реакцию перекисного окисления липидов запускают добавлением 0,2 мл 2×10⁻² М раствора FeSO₄ и 0,2 мл 0,2 М раствора H₂O₂ (реакция Фентона).

Параллельно готовят две контрольных пробирки для проверки:

- перекисного окисления липидов в отсутствие антиоксиданта (к липидной эмульсии добавляют растворы FeSO₄ и H₂O₂, а вместо раствора антиоксиданта – дистиллированную воду);
- самопроизвольного или автоокисления липидов (к липидной эмульсии вместо растворов антиоксиданта, FeSO₄ и H₂O₂ добавляют дистиллированную воду).

Пробирки помещают в термостат и выдерживают при температуре 37°C в течение 24 ч. Затем к 0,5 мл содержимого каждой пробирки последовательно вносят:

- 0,5 мл 1%-ного раствора тритона X-100;

- 0,2 мл 0,6 М раствора HCl;
- 0,8 мл 0,06 М раствора 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК) в 50%-ном этаноле с 1% тритона X-100.

Пробирки нагревают в кипящей водяной бане в течение 10 мин. Затем их охлаждают при температуре 15°C на протяжении 30 мин. Для стабилизации окраски после охлаждения пробирок к смеси добавляют 0,2 мл 5 мМ раствора трилона Б и 5 мл 96%-ного этанола.

Измеряют экстинкцию растворов при 532 нм в кюветках ($l = 0,5$ см) на фотоэлектроколориметре против контрольной пробы, содержащей растворы тритона X-100, HCl и 1%-ный раствор тритона X-100 в 50%-ном этаноле вместо раствора ТБК.

Каждое определение проводят 3 раза и за результат измерения принимают среднее арифметическое значение экстинкции.

Сравнивают между собой интенсивности окрашивания растворов, содержащих разные антиоксиданты и без них и рассчитывают количество малонового диальдегида в каждой пробе, используя коэффициент молярной экстинкции окрашенного триметинового комплекса:

$$C = \frac{E_{532}}{\epsilon l},$$

где $C_{\text{МА}}$ – молярная концентрация малонового диальдегида, М;

E_{532} – поглощение или экстинкция раствора при 532 нм;

ϵ – коэффициент молярной экстинкции триметинового комплекса, равный $1,56 \cdot 10^5 \text{ М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$;

l – толщина кюветы, см.

Делают вывод о степени окисленности липидов и влиянии антиоксидантов на интенсивность перекисного окисления.

Выбор метода экстракции во многом зависит от химической природы липидов. Для предотвращения окисления кратных связей процесс экстракции рекомендуется вести в атмосфере инертного газа с использованием растворителей, свободных от перекисных соединений. Рекомендуемая температура экстракции не должна превышать комнатную. Экстракты липидов не упаривают досуха, а полученный сухой остаток сразу же растворяют в подходящем растворителе.

При экстракции липидов существует вероятность их деградации под действием собственных ферментов, поэтому для инактивации липаз и фосфатаз к экстрагенту добавляют спирт (метиловый или изопропиловый). Однако смеси растворителей, содержащих спирт, извлекают наряду с липидами и не липидные компоненты (сахара, аминокислоты, минеральные соли). В этом случае от не липидных компонентов экстракты липидов очищают при помощи колоночной хроматографии, анализа или промывкой водой [16].

Заключение. Был проведен анализ литературных данных о биологической активности кремнийорганических соединений. Установлено, что кремнийорганические соединения, в том числе силаны, могут проявлять следующие виды биологической активности: противоопухолевой, антиоксидантной, пилотропной, регенерационной, стабилизации мембран, адаптогенной. На основании найденной в литературе информации можно предположить, что силаны обладают широкой биологической активностью и являются перспективными для исследований соединениями. Также проведена сравнительная характеристика методов исследования биологической активности наиболее важных Si-органических соединений. На основании анализа методик, представленных в литературе, выбрана наиболее приемлемая в условиях нашей химической лаборатории методика на основе изучения кинетики перекисного окисления липидов с точки зрения определения механизма защитного действия соединений кремния на биологические мембраны. Планируется проведение анализа с использованием данной методики.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.21.29: Элементоорганические соединения

34.05.17: Методы биологических исследований

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианов К. А. Кремнийорганические соединения. Москва: ГНТИХЛ, 1955. 520 с.
2. Садоркин В. Ф., Пестунович В. А., Воронков М. Г. Физическая химия силатранов // Успехи химии. 1980. Т.49. N 7. С. 789.
3. Воронков М. Г., Зелчан Г. И., Лукевич Э. Я. Кремний и жизнь. 2-е изд. Рига: Зинатне, 1978. 548 с.
4. Адамович С. Н. Атрапы и ионные комплексы в дизайне биологически активных соединений : дис. Иркутский ин-т химии им. АЕ Фаворского СО РАН, 2014.
5. Зеленков В. Н., Потапов В. В. Биологическая активность соединений кремния. Часть 1. Природные и синтетические кремнийсодержащие соединения. Медико-биологические аспекты (обзор литературы) // Вестник РАЕН. 2016. Т. 16. N 2. С. 3-12.
6. Воронков М. Г., Барышок В. П. Противоопухолевая активность силатранов (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2004. Т.38. №. 1. С. 5-10.
7. Воронков М. Г., Барышок В. П. Силатраны в медицине и сельском хозяйстве. Новосибирск: СО РАН, 2005. 255 с
8. Истратов В. В., Васнев В. А., Маркова Г. Д. Биоразлагаемые и биосовместимые силатрановые полимеры // Молекулы. 2021. Т.26. N 7. С. 1893. <https://doi.org/10.3390/molecules26071893>
9. Истратов В. В., Андреева Е. В., Васнев В. А. Полимерные силатраны и их биологическая активность // Научный форум: Медицина, биология и химия. 2018. Т.10. N 18. С. 6-13.

10. Каплан Е. Я. Некоторые аспекты механизма действия 1-(этоксн) силатрана // Тез. докл. III Всесоюзн. конф. «Биологически активные соединения кремния, германия, олова и свинца». Иркутск, 1980. С. 75.
11. Воронков М. Г., Барышок В. П. Влияние силатранов на физиологические функции животных и птиц // Российский Химический Журнал. 2005. Т. 49. N 3. С. 86.
12. Воронков М. Г., Дьяков В. М., Силатраны. Новосибирск: Наука, 1978, 206 с.
13. Мансурова Л. А. Влияние силатранов на пролиферативно-репаративную функцию соединительной ткани: автореферат диссертации на соискание уч. ст. канд. биол. наук. Иркутск, 1980.
14. Бурлакова Е. Б., Храпова Н. Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // Успехи химии. 1985. Т. 54. N 9. С. 1540-1558.
15. Вострикова Н. Л., Кузнецова О. А., Куликовский А. В. Методические аспекты извлечения липидов из биологических матриц // Теория и практика переработки мяса. 2018. Т. 3. N 2. С. 4-21. doi.org/10.21323/2414-438X-2018-3-2-4-21
16. Некрасов Э. В. Методы анализа перекисного окисления липидов в медико-биологических исследованиях // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. N 46. – С. 98-108.

SUMMARY

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF METHODS FOR DETERMINING THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF ORGANOSILICON COMPOUNDS

Kuzmina Yu.S., 4th year student

Advisor: **Orekhova I.A.**, candidate of biological sciences, docent (ORCID: 0000-0003-4078-7023; Researcher ID : I-5507-2018)

Schegolev A.Y., candidate of chemical sciences, docent

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: yuliya.kuzmina@spcpcu.ru

The article presents the results of the analysis of the study of the biological activity of some organosilicon compounds, as well as comparative characteristics of methods for studying the biological activity of the most important silicon compounds. The main directions of the manifestation of the effects of organosilicon compounds on the human body, as well as other objects of wildlife, for example, cereals, animals, are determined.

Keywords: *biological activity, organosilicon compounds, silanes, silatrans, methods for determining biological activity, lipid peroxidation.*

REFERENCES

1. Andrianov K. A. organosilicon compounds. Moscow: GNTIHL, 1955. 520 p. (In Russ)
2. Sadorkin V. F., Pestunovich V. A., Voronkov M. G. Physical chemistry of silatranes // Uspekhi khimii. 1980. Vol. 49(7). P. 789. (In Russ)
3. Voronkov M. G., Zelchan G. I., Lukevits E. Ya. Silicon and life. 2nd ed. Riga: Zinatne, 1978. 548 p. (In Russ)
4. Adamovich S. N. Atrans and ionic complexes in the design of biologically active compounds: dis. Irkutsk Institute of Chemistry named after V.I. AE Favorsky SB RAS, 2014 (In Russ)
5. Zelenkov V. N., Potapov V. V Biological activity of silicon compounds. Part 1. Natural and synthetic silicon-containing compounds. Medico-biological aspects (literature review) // Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences. 2016. Vol. 16(2). P. 3-12. (In Russ)
6. Voronkov M. G., Baryshok V. P. Antitumor activity of silatranes (review) // Chemical and Pharmaceutical Journal. 2004. Vol 38(1). P. 5-10. (In Russ)
7. Voronkov M. G., Baryshok V. P. Silatrans in medicine and agriculture. Novosibirsk.: SO RAN, 2005. 255 p. (In Russ)
8. Istratov V. V., Vasnev V. A., Markova G. D. Biodegradable and biocompatible silatrane polymers // Molecules. 2021. Vol. 26(7). P. 1893 <https://doi.org/10.3390/molecules26071893> (In Russ)
9. Istratov V. V., Andreeva E. V., Vasnev V. A. Polymer silatranes and their biological activity // Scientific forum: Medicine, biology and chemistry. 2018. Vol. 10(18). P. 6-13. (In Russ)
10. Kaplan E. Ya. Some aspects of the mechanism of action of 1-(ethoxy) silatrane // Abstracts. report III All-Union. Conf. "Biologically active compounds of silicon, germanium, tin and lead". Irkutsk, 1980. P. 75. (In Russ)
11. Voronkov M. G., Baryshok V. P. Influence of silatranes on the physiological functions of animals and birds // Russian Chemical Journal. 2005. Vol. 49(3). P. 86 (In Russ)
12. Voronkov M. G., Dyakov V. M., Silatrans. Novosibirsk: Nauka, 1978. 206 p. (In Russ)
13. Mansurova L. A. Influence of silatranes on the proliferative-reparative function of connective tissue: Abstract of the dissertation for the competition uch. Art. cand. biol. Sciences. Irkutsk, 1980. (In Russ)
14. Burlakova E. B., Khrapova N. G. Lipid peroxidation of membranes and natural antioxidants // Advances in Chemistry. 1985. Vol. 54(9) P. 1540-1558. (In Russ)
15. Vostrikova N. L., Kuznetsova O. A., Kulikovskiy A. V. Methodological aspects of lipid extraction from biological matrices // Theory and practice of meat processing. 2018. Vol. 3(2) P. 4-21. doi.org/10.21323/2414-438X-2018-3-2-4-21 (In Russ)
16. Nekrasov E. V. Methods for the analysis of lipid peroxidation in biomedical research // Bulletin of physiology and pathology of respiration. 2012. N 46. P. 98-108. (In Russ)

УДК 615.012.01

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 5-АРИЛ-8,8-ДИМЕТИЛ-2-(2-ФЕНИЛЭТИЛ)-3,7,8,9-ТЕТРАГИДРО-2H-ПИРИДО[4,3,2-de]ЦИННОЛИН-3-ОНОВ

Намятова К.В.¹, аспирант кафедры фармакологии 2-го года обучения (ORCID: 0000-0001-7529-9746),Овчинников Д.С.², магистрант кафедры органической химии 2-го года обучения (ORCID: 0000-0003-2936-5460)Руководители: Зыкова С.С.¹, д. биол. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии (ORCID: 0000-0002-7395-4951),Шуров С.Н.², д. хим. наук, проф. кафедры органической химии (ORCID: 0000-0002-6293-9246)¹Пермская государственная фармацевтическая академия

614081, Пермь, ул. Полевая, д. 2, Россия

²Пермский государственный национальный исследовательский университет

614990, Пермь, ул. Букирева, д. 15, Россия

E-mail: kristen.me@yandex.ru

Целью данной работы является исследование антигипоксической активности неописанных ранее 4 представителей ряда 5-арил-8,8-диметил-2-(2-фенилэтил)-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов. Все исследуемые соединения продемонстрировали невысокую антигипоксическую активность, не превышающую эталон сравнения (янтарная кислота). Наибольшую антигипоксическую активность среди исследованных соединений проявил 8,8-диметил-2-(2-фенилэтил)-5-(*n*-хлорфенил)-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-он (IIb).

Ключевые слова: антигипоксическая активность, нормобарическая гипоксия, гиперкапния, тетрагидроциннолины, 5-арил-8,8-диметил-2-(2-фенилэтил)-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-оны, гетероциклические соединения.

Гипоксия – это состояние постоянной нехватки кислорода в течение короткого (острая гипоксия) или длительного (хроническая гипоксия) периода времени. Клеточный ответ на гипоксию реализуется путем изменения структуры белка и экспрессии генов, которая регулируется фактором, индуцируемым гипоксией (НИФ). Активация НИФ при гипоксии осуществляется во многих клетках, что объясняет возможность гипоксического повреждения большинства органов и систем. Так, состояние гипоксии способствует выживанию опухолевых клеток, их пролиферации, а также процессу метастазирования. Кроме того, гипоксия является одним из ключевых звеньев патогенеза сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, хронической почечной недостаточности, а также эндометриоза [1]. В то же время активация НИФ индуцирует процесс ангиогенеза в области ишемии мозга и сердца, усиливая кровоток и доставку кислорода [2]. В связи с этим поиск новых антигипоксантов и прогипоксантов считается перспективным направлением.

В качестве объектов исследования нами были выбраны неописанные 5-арил-8,8-диметил-2-(2-фенилэтил)-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-оны, поскольку ранее у соединений близкой структуры была обнаружена антигипоксическая активность [3].

Целью данной работы является исследование антигипоксической активности 5-арил-2-(2-фенилэтил)-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов *in vivo* на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией.

Для реализации цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучение антигипоксической активности 5-арил-8,8-диметил-2-(2-фенилэтил)-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов;
2. Обработка полученных результатов и выявление соединений с наиболее выраженной антигипоксической активностью;
3. Установка взаимосвязи между структурой исследуемых соединений и их антигипоксическим эффектом.

Материалы и методы. Исследуемые в настоящей работе 5-арил-2-(2-фенилэтил)-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-оны (IIa-d) были получены взаимодействием 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот (Ia-d) с 2-фенилэтилгидразином. Схема синтеза соединений IIa-d представлена на рисунке 1.

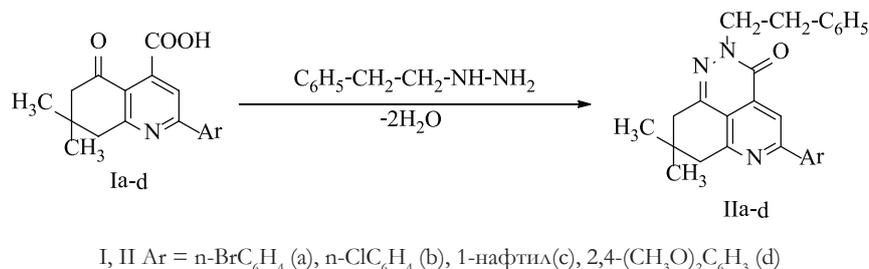


Рисунок 1. Синтез 5-арил-2-(2-фенилэтил)-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов (IIa-d)

Строение синтезированных соединений было подтверждено данными ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии. Исходные хинолинкарбоновые кислоты Ia-d синтезированы по известной методике [4].

Структурные формулы соединений IIa-d представлены на рисунках 2, 3, 4, 5 соответственно.

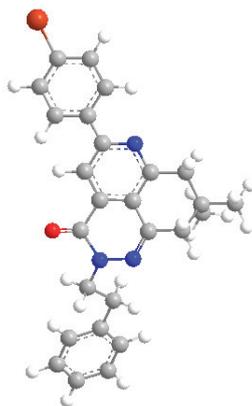


Рисунок 2. Структурная формула соединения IIa

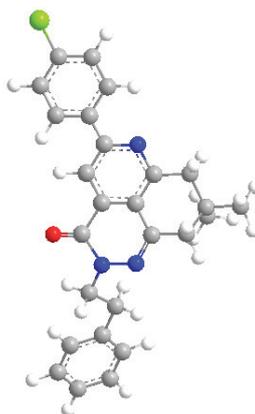


Рисунок 3. Структурная формула соединения IIb

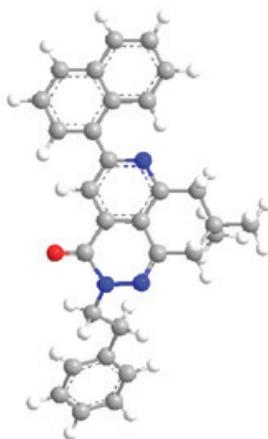


Рисунок 4. Структурная формула соединения IIc

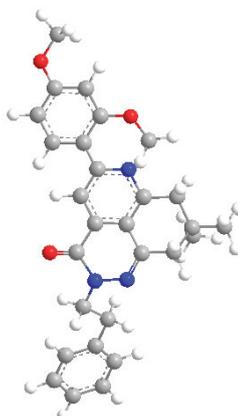


Рисунок 5. Структурная формула соединения IId

Оценка антигипоксической активности проводилась *in vivo* на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией [5]. Эксперимент поставлен на белых нелинейных лабораторных мышках мужского пола массой 23-26 г с разрешения этического комитета Пермской государственной фармацевтической академии (протокол № 4 от 20.05.2022). Животные выращены в виварии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава РФ, находились на стандартном рационе вивария и имели свободный доступ к воде. На каждое тестируемое соединение была выделена группа мышей (6 особей). Контрольной группе мышей был введен 1% раствор крахмала. Количество мышей, использованных в процессе эксперимента, составило 30 особей. Исследуемые вещества, предварительно растворенные в 1% крахмале, вводились внутривентриально и однократно в дозе 50 мг/кг за 30 мин до помещения в герметичную камеру. Животных помещали по одному в герметически закрытые камеры из прозрачного стекла объемом 250 мл. Отсчёт времени проводили с момента герметизации камер. Антигипоксический эффект оценивали по продолжительности жизни мышей в минутах по сравнению с контролем. В качестве эталона сравнения была взята янтарная кислота.

Полученные данные обрабатывали с помощью пакета GraphPadPRISM 8.0 (GraphPad Software Inc.; SanDiego, CA, USA) с подсчётом t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Данные считались достоверными при уровне значимости (p) меньше 0,05. Время жизни по отношению к контрольной группе в % рассчитывалось по формуле:

$$\% = \frac{(T_0 - T_x)}{T_0} * 100,$$

где T_0 – среднее время продолжительности жизни контрольной группы, мин.,

T_x – среднее время продолжительности жизни исследуемой группы, мин.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования антигипоксической активности соединений **IIa-d** в виде среднего времени продолжительности жизни и среднеквадратичного отклонения приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Антигипоксическая активность 5-арил-8,8-диметил 2-(2-фенилэтил)-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов

Соединение	Ar	Продолжительность жизни мышей, мин.	Время жизни, % к контролю	Результат
IIa	<i>n</i> -BrC ₆ H ₄	25,95 ± 1,65	11,2	Антигипоксикант
IIб	<i>n</i> -ClC ₆ H ₄	27,88 ± 2,35	19,45	Антигипоксикант
IIc	1-нафтил	26,33 ± 1,13	6,0	Антигипоксикант
IId	2,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	27,80 ± 1,74	12,0	Антигипоксикант
Янтарная кислота		35,8 ± 0,9	65,4	Антигипоксикант

Осуществлен поиск среди трициклических соединений ряда 5-арил-8,8-диметил-2-(2-фенилэтил)-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов вещества с антигипоксической активностью. При статистической обработке полученных результатов рассчитанный t-критерий Стьюдента меньше табличного, значит различия сравниваемых величин статистически не значимы. Таким образом, было исследовано 4 соединения, каждое из которых проявило слабый антигипоксический эффект по сравнению с эталоном сравнения (янтарная кислота). Наиболее выраженной антигипоксической активностью обладает соединение **IIб**, в структуре которого присутствует атом хлора в *para*-положении фенильного заместителя (увеличение продолжительности жизни на 19,45%). Наименьшая антигипоксическая активность характерна для соединения **IIc** (увеличение продолжительности жизни на 6%), содержащего 1-нафтильный заместитель у атома C⁵. Введение атома брома и двух метоксигрупп в структуру 5-арил-8,8-диметил-2-(2-фенилэтил)-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов привело к снижению данного вида активности.

Заключение. Исследована антигипоксическая активность 5-арил-8,8-диметил-2-(2-фенилэтил)-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов, обнаружено соединение с некоторой антигипоксической активностью, а также установлена взаимосвязь между структурой и степенью антигипоксического эффекта.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.00 Фармакология

76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

- Chen P. S., Chiu W. T., Hsu P. L., Lin S. C., Peng I. C., Wang C. Y., Tsai S. J. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases // Journal of Biomedical Science. 2020. Vol. 27(1). P. 27-63. DOI: 10.1186/s12929-020-00658-7.
- Новиков В. Е., Левченкова О. С. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α) как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2013. Т. 11. N 2. С. 8-16.
- Зыкова С. С., Одегова Т. Ф., Руденко Д. А., Шаврина Т. В., Шуруп С. Н. Синтез и антигипоксическая активность трициклических соединений, содержащих 5,6,7,8-тетрагидрохинолиновый фрагмент // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2014. N 9. С. 14-17.
- Руденко Д. А., Шуруп С. Н., Кодесс М. И., Ежикова М. А., Васянин А. Н. Синтез 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот // Журнал органической химии. 2012. Т. 48. N 6. С. 803-807.

5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунатян, А. Н. Ванльева [и др.]. Москва: Гриф и К, 2012. 944 с.

SUMMARY

ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF 5-ARYL-8,8-DIMETHYL-2-(2-PHENYLETHYL)-3,7,8,9-TETRAHYDRO-2H-PYRIDO[4,3,2-*de*]CINNOLINE-3-ONES

Namyatova K.V.¹, graduate student of the department of pharmacology of the 2nd year of study (ORCID: 0000-0001-7529-9746),
Ovchinnikov D.S.², graduate student of the department of organic chemistry of the 2nd year of study (ORCID: 0000-0003-2936-5460)

Scientific supervisors: **Zykova S.S.**¹, doctor of biological sciences, associate professor,
head of the department of pharmacology (ORCID: 0000-0002-7395-4951)

Shurov S.N.², doctor of chemical Sciences, professor of the department of organic chemistry (ORCID: 0000-0002-6293-9246)

¹Perm State Pharmaceutical Academy
614081, Perm, Polevaya str., 2, Russian Federation

²Perm State National Research University
614990, Perm, Bukireva str., 15, Russian Federation

E-mail: kristen.me@yandex.ru

The purpose of this work is to study the of antihypoxic activity of 4 previously unknown 5-aryl-8,8-dimethyl-2-(2-phenylethyl)-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]cinnoline-3-ones. All the studied compounds showed low activity, not exceeding the reference standard (succinic acid). The most pronounced antihypoxic activity among the studied was shown by 5-(4-chlorophenyl)-8,8-dimethyl-2-(2-phenylethyl)-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]cinnoline-3-one (**IIb**).

Keywords: *antihypoxic activity, normobaric hypoxia, hypercapnia, tetrahydrocinnoline, 5-aryl-8,8-dimethyl-2-(2-phenylethyl)-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]cinnoline-3-ones, heterocyclic compounds.*

REFERENCES

1. Chen P. S., Chiu W. T., Hsu P. L., Lin S. C., Peng I. C., Wang C. Y., Tsai S. J. Pathophysiological implication of hypoxia in human diseases // Journal of Biomedical Science. 2020. Vol. 27(1). P. 27-63. DOI: 10.1186/s12929-020-00658-7.
2. Novikov V. E., Levchenkova O. S. Hypoxia-induced factor (HIF-1 α) as a target of pharmacological impact // Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2013. Vol. 11 (2). P. 8-16.
3. Zykova S. S., Odegova T. F., Rudenko D. A., Shavrina T. V., Shurov S. N. Synthesis and antihypoxic activity of tricyclic compounds containing 5,6,7,8-tetrahydroquinoline fragment // Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2014. N 9. P. 14-17.
4. Rudenko D. A., Shurov S. N., Kodess M. I., Ezhikova M. A., Vasyanin A. N. Synthesis of 2-substituted 7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-4-carboxylic acids // Russian Journal of organic chemistry. 2012. Vol. 48. N 6. P. 803-807.
5. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part one / A. N. Mironov, N. D. Bunatyan, A. N. Vasilyeva [et al.]. Moscow: Grif and K, 2012. 944 p.

УДК 616-056.5

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ТРАНСПОРТ АДИПОНЕКТИНА ЧЕРЕЗ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

Подойницына А.А., студ. 5 курса

Руководители: ¹**Арсениев Н.А.**, к.б.н., доцент, ²**Танянский Д.А.**, д.м.н., доцент
¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

²Институт экспериментальной медицины
197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

E-mail: arina.podojnicyna@spcru.ru

В данной работе рассмотрены метаболические эффекты гормона адипонектина, его возможная роль в развитии атеросклероза, терапевтические перспективы применения адипонектина. Собраны и проанализированы современные сведения о механизме транспорта адипонектина через эндотелиальные клетки, оценены возможности и перспективы воздействия на этот процесс.

Ключевые слова: *адипонектин, ожирение, инсулинорезистентность, липопротеины, адипонектиновые рецепторы, атерогенез.*

В настоящее время механизмы передачи адипонектинового сигнала остаются невыясненными. Жировая ткань является сложной структурой, обладающая различными функциями, такими как аутокринной, паракринной и эндокринной. Последняя из приведенных функций принимает большое участие в развитии воспалительного процесса, приводящего

к развитию начальных проявлений атеросклероза. На данный момент получено достаточно много данных в области гормональной активности жировой ткани. Выяснено, что она способна секретировать более 50 биологически активных веществ, которые при избыточном накоплении, как способствуют, так и противодействуют развитию инсулинорезистентности (ИР), сахарного диабета типа 2 (СД2) и атеросклероза.

Целью и задачами данной работы является поиск и анализ современных сведений о механизмах транспорта адипонектина через эндотелиальные клетки, для выявления возможных путей фармакологического воздействия на этот процесс.

Поиск литературных источников проводился, по ключевым словам, «адипонектин» и «атерогенез» в базах Pubmed и Cyberleninka.ru за период с 2000 по 2023 гг.

Показано, что адипокины [1] являются регуляторными гормонами пептидной природы, метаболическая роль которых до сих пор представляет научный интерес. Среди многообразия всех активных веществ особое внимание стоит уделить адипонектину. Интересна данная молекула тем, что является важным участником в патогенезе атеросклероза. Определение содержания её в крови, понимание механизма транспорта адипонектина в клетку является перспективным направлением в профилактике и лечении атеросклероза.

Адипонектин, также известный как AdipoQ и ACRP30 [2], является белковым гормоном, участвующий в различных процессах жизнедеятельности организма: в регуляции уровня глюкозы, окислении жирных кислот. Жировую ткань (ЖТ) в организме подразделяют на белую и бурую, более широко представлена – белая ЖТ, именно в ней, в висцеральной области и секретрируется адипоцитами аминокислотный полипептид. Известны два типа рецепторов, специфически взаимодействующих с адипонектином: AdipoR1 и AdipoR2. AdipoR1 в большом количестве экспрессируются в скелетных мышцах, в меньшей степени – в эндотелиальных клетках и некоторых других тканях. AdipoR2, в основном, экспрессируются в клетках печени. Через рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 опосредованы различные метаболические эффекты адипонектина, в т.ч. влияние на глюконеогенез и окисление жирных кислот [4].

Антиатерогенное действие адипонектина, возможно, реализуется за счет следующих механизмов:

1. Препятствие адгезии моноцитов к эндотелиальной поверхности сосудистой стенки [11];
2. Подавление экспрессии “scavenger”-рецепторов на поверхность макрофагов, снижение аккумуляции эфиров холестерина и трансформации макрофагов в пенные клетки;
3. Супрессия пролиферации, миграции и кальцификации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [12];
4. Стимуляция выработки оксида азота эндотелиальными клетками через активацию фосфатидилинозитол-3-киназного пути фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы.

Адипонектин участвует в разных клеточных механизмах антиатерогенной защиты, поэтому, когда агрессивные факторы (окисленные ЛПНП, химические вещества или механическое воздействие) повреждают эндотелиальный барьер, адипонектин накапливается в субэндотелиальном пространстве сосудистой стенки путем связывания с субэндотелиальным коллагеном. Далее адипонектин проявляет антиатерогенные свойства в сосудистой стенке, подавляя связывание моноцитов с клетками эндотелия путем ингибирования экспрессии молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина вследствие подавления активации NF-κB. Адипонектин уменьшает также индуцированную факторами роста пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудистой стенки путем ингибирования процессинга MAPкиназы [6].

В полной мере подтверждается протективная роль адипонектина и его участие в эндотелиальной дисфункции, адипонектин может прикрепляться к эндотелиальной стенке поврежденных сосудов и может контролировать взаимодействие лейкоцитов с эндотелием с помощью повышения экспрессии эндотелиальных молекул клеточной адгезии. Кроме того, адипонектин снижает активность эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS), индуцированную окисленным липопротеином низкой плотности или состоянием гипергликемии. Эти патофизиологические действия адипонектина позволили предположить, что они могут играть защитную роль против атеросклероза [3].

Y. Matsuzawa и соавт. (2003) доказали, что экспрессия, секреция и плазменный уровень адипонектина снижаются при ожирении и (или) абдоминальном распределении жировой ткани [8]. В эксперименте адипонектин тормозит дифференцировку преадипоцитов, что подтверждает его влияние на регуляцию жировой массы. Плазменная концентрация адипонектина обратно пропорциональна массе жировой ткани и индексу массы тела (ИМТ). Имеются экспериментальные доказательства регуляции экспрессии генов адипонектина тиреоидными гормонами [5].

Адипонектин способен также препятствовать образованию свободных радикалов в культуре клеток эндотелия [7]. Как показали исследования *in vitro* и *in vivo*, адипонектин действует непосредственно на кардиомиоциты, защищая сердце от ишемии, гипертрофии, кардиомиопатии и систолической дисфункции [8]. В частности, к кардиопротективным эффектам адипонектина относятся его способность подавлять апоптоз, окислительный стресс и воспаление в кардиомиоцитах [9]. T. Pischon и соавт. (2005) обследовали 745 мужчин с СД2, не имевших ИБС на момент начала наблюдения. В течение 5 лет 89 из них был поставлен диагноз ИБС [10]. Установлено, что уровень адипонектина у этих пациентов имел обратную корреляцию с наличием у них ИБС независимо от приема ацетилсалициловой кислоты, семейного анамнеза по инфаркту миокарда, потребления алкоголя, использования инсулина, длительности СД, уровня гликированного гемоглобина, ТГ, С-реактивного белка. Авторы заключают, что у мужчин с СД2 высокий уровень адипонектина снижает риск ИБС. Высказано предположение, что этот эффект может реализоваться воздействием на ЛПНП.

Терапевтические перспективы применения адипонектина при лечении заболеваний, сопровождающихся его дефицитом, изучаются по трем направлениям:

1. Поиск фармакологических препаратов, увеличивающих концентрацию циркулирующего в крови адипонектина (как среди уже существующих лекарственных препаратов, так и изобретение новых),

2. Повышение экспрессии рецепторов к адипонектину,
3. Поиск агонистов специфических рецепторов к адипонектину.

Показано, что содержание циркулирующего адипонектина в крови повышается после снижения избыточного веса как в результате соблюдения диетических рекомендаций [13], так и в результате бариатрических операций [14], что сочетается с повышением чувствительности к инсулину. Концентрации адипонектина плазмы повышаются при назначении таких препаратов, как тиазолидиндионы, в частности, росиглитазона и пиоглитазона. Подобные результаты были продемонстрированы как в экспериментальных исследованиях на животных [15], так и в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях среди пациентов с нарушенным углеводным обменом [16], а также у волонтеров с эугликемическим статусом [17].

Японские ученые из университета Токио разработали новое вещество, получившее название адипорон (AdipoRon), являющееся агонистом рецепторов к адипонектину. *In vitro* показано, что адипорон обладает сродством к обоим типам рецепторов: AdipoR1 и AdipoR2. В исследовании было продемонстрировано, что адипорон обладает адипонектиноподобным действием в мышцах и печени, заключающемся в активации сигнальных путей, связанных с АМФ-киназой и PPAR- α . У мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, имеющих ожирение и СД-2, назначение адипорона приводило к снижению ИР, улучшению гликемического профиля, а также к повышению четырехмесячной выживаемости [18]. Возможно, адипорон является многообещающей терапевтической мишенью для лечения заболеваний, связанных с ожирением, в первую очередь СД-2. Исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности адипорона, продолжаются.

Заключение. В результате анализа современных сведений о механизмах транспорта адипонектина через эндотелиальные клетки, для выявления возможных путей фармакологического воздействия на этот процесс показано, что адипонектин может играть значительную роль в развитии ИР, метаболического синдрома и СД2. Установлена важная роль адипонектина в предупреждении и лечении заболеваний, развивающихся на основе ИР, в частности СД2. Одним из вариантов подхода к терапии может быть создание и использование фармакологических препаратов, повышающих уровень циркулирующего в крови адипонектина или действующих как агонисты рецепторов этого адипокина, что усиливает его протективное действие на организм.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 76.00.00 Медицина и здравоохранение
76.31.00 Фармакология

ЛИТЕРАТУРА

1. Терещенко И. В., Каменских Я. А., Суслина А. А. Адипонектин в норме и патологии // Терапевтический архив. 2016. Т. 88. N 12. С. 126-162. doi: 10.17116/terarkh20168812126-132
2. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes / P. Scherer, S. Williams, M. Fogliano [et al.] // J. Biol. Chem. 1995. Vol. 270(45). P. 26746-26749
3. Adiponectin provides additional information to conventional cardiovascular risk factors for assessing the risk of atherosclerosis in both genders / J. H. Yoon, S. K. Kim, H. J. Choi [et al.] // PLoS One. 2013. Vol. 8(10). P. e75535. doi: 10.1371/journal.pone.0075535.
4. Митрошина Е. В., Вербовой А. Ф. Метаболические эффекты адипонектина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. N 6. С. 68–72.
5. AdipoR1 and AdipoR2 gene expression are regulated by thyroid hormones in adipose tissue / S. Seifi, S. Nazifi, M. Tabandeh [et al.] // Mol. Cell. Biochem. 2013. Vol. 377(1–2). P. 55–63.
6. Чубриева С. Ю., Глухов Н. В., Зайчик А. М. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2008. N 1. С. 32–43.
7. Adiponectin suppression of highglucose- induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway / R. Ouedraogo, X. Wu, S. Xu [et al.] // Diabetes. 2006. Vol. 55(6). P. 1840-1846.
8. Goldstein B. J., Scalia R. G., Ma X. L. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. 2009. Vol. 6(1). P. 27–35.
9. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress / L. Tao, E. Gao, X. Jiao [et al.] // Circulation. 2007. Vol. 115 (11). P. 1408–16.
10. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men / T. Pischon, C. Girman, G. Hotamisligil [et al.] // JAMA. 2004. Vol. 291(14). P. 1730-1737.
11. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis / D. C. Lau, B. Dhillon, H. Yan [et al.] // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. 2005. Vol. 288 (5). P. H2031-H2041.
12. Adiponectin antagonizes stimulatory effect of tumor necrosis factor-alpha on vascular smooth muscle cell calcification: regulation of growth arrest-specific gene 6-mediated survival pathway by adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase / B. K. Son, M. Akishita, K. Iijima [et al.] // Endocrinology. 2008. Vol. 149(4). P.1646-53.
13. Weight loss is more important than the diet type in improving adiponectin levels among overweight/obese adults / S. D. Acharya, M. M. Brooks, R. W. Evans [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. 2013. Vol. 32(4). P. 264-271.
14. Changes in Adipokines following Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Chinese Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus and BMI of 22-30kg·m(-2.) / C. Shrestha, H. He, Y. Liu [et al.] // Int J Endocrinol. 2013. Vol. 2013. P. 240971. doi: 10.1155/2013/240971.

15. Thiazolidinediones improve hepatic fibrosis in rats with non-alcoholic steatohepatitis by activating the adenosine monophosphate-activated protein kinase signalling pathway / W. Zhang, R. Wu, F. Zhang [et al.] // Clin Exp Pharmacol Physiol. 2012. Vol. 39(12). P. 1026-33.

16. Effect of insulin sensitizer therapy on atherothrombotic and inflammatory profiles associated with insulin resistance / R.G McCoy, B.A. Irving, M. Soop [et al.] // Mayo Clin Proc. 2012. №87 (6). P. 561-70.

17. Effect of rosiglitazone on capillary density and angiogenesis in adipose tissue of normoglycaemic humans in a randomised controlled trial / O. Gealekman, N. Guseva, K. Gurav [et al.] // Diabetologia. 2012. Vol. 55 (10). P. 2794-9.

18. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity / M. Okada-Iwabu, T. Yamauchi, M. Iwabu [et al.] // Nature. 2013. Vol. 503 (7477). P. 493-9.

SUMMARY

PHARMACOLOGICAL EFFECT ON ADIPONECTIN TRANSPORT THROUGH ENDOTHELIAL CELLS

Podoinitsyna A.A., 5th year student

Scientific supervisor: ¹Arseniev N.A., PhD, Associate Professor, ²Tanyansky D.A., MD, Associate Professor

¹Sankt-St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

²Institute of Experimental Medicine

197376, Saint Petersburg, Akademika Pavlova str., 12, Russian Federation

E-mail: arina.podojnicyna@spcpu.ru

This paper discusses the metabolic effects of the hormone adiponectin, its possible role in the development of atherosclerosis, therapeutic prospects for the use of adiponectin. The mechanisms of transmission of the adiponectin signal remain unclear. It is extremely difficult to find a study on the mechanisms of action of adiponectin. The analysis shows the complex nature of adiponectin signaling, many mechanisms of which remain undisclosed in the field of pharmacology.

Keywords: *adiponectin, obesity, insulin resistance, lipoproteins, adiponectin receptors.*

REFERENCES

1. Tereshchenko I. V., Kamenskikh Ya. A., Suslina A. A. Adiponectin in norm and pathology // Therapeutic archive. 2016. Vol. 88(12). P. 126-162. doi: 10.17116/terarkh20168812126-132 (In Russ).

2. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes / P. Scherer, S. Williams, M. Fogliano [et al.] // J. Biol. Chem. 1995. Vol. 270(45). P. 26746-26749

3. Adiponectin provides additional information to conventional cardiovascular risk factors for assessing the risk of atherosclerosis in both genders / J. H. Yoon, S. K. Kim, H. J. Choi [et al.] // PLoS One. 2013. Vol. 8(10). P. e75535. doi: 10.1371/journal.pone.0075535.

4. Mitroshina E. V., Verbovoy A. F. Metabolic effects of adiponectin // Cardiovascular therapy and prevention, 2014. Vol. 13(6). P. 68-72. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-68-72> (In Russ).

5. AdipoR1 and AdipoR2 gene expression are regulated by thyroid hormones in adipose tissue / S. Seifi, S. Nazifi, M. Tabandeh [et al.] // Mol. Cell. Biochem. 2013. Vol. 377(1-2). P. 55-63.

6. Chubrieva S. Yu., Glukhov N. V., Zaichik A. M. Adipose tissue as an endocrine regulator (literature review) // Bulletin of St. Petersburg University. 2008. N 1. P. 32-43 (In Russ).

7. Adiponectin suppression of highglucose- induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway / R. Ouedraogo, X. Wu, S. Xu [et al.] // Diabetes. 2006. Vol. 55(6). P. 1840-1846.

8. Goldstein B. J., Scalia R. G., Ma X. L. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. 2009. Vol. 6(1). P. 27-35.

9. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress / L. Tao, E. Gao, X. Jiao [et al.] // Circulation. 2007. Vol. 115 (11). P. 1408-16.

10. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men / T. Pischon, C. Girman, G. Hotamisligil [et al.] // JAMA. 2004. Vol. 291(14). P. 1730-1737.

11. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis / D. C. Lau, B. Dhillon, H. Yan [et al.] // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. 2005. Vol. 288 (5). P. H2031-H2041.

12. Adiponectin antagonizes stimulatory effect of tumor necrosis factor-alpha on vascular smooth muscle cell calcification: regulation of growth arrest-specific gene 6-mediated survival pathway by adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase / B. K. Son, M. Akishita, K. Iijima [et al.] // Endocrinology. 2008. Vol. 149(4). P.1646-53.

13. Weight loss is more important than the diet type in improving adiponectin levels among overweight/obese adults / S. D. Acharya, M. M. Brooks, R. W. Evans [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. 2013. Vol. 32(4). P. 264-271.

14. Changes in Adipokines following Laparoscopic Roux-Y Gastric Bypass Surgery in Chinese Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus and BMI of 22-30kg·m(-2.) / C. Shrestha, H. He, Y. Liu [et al.] // Int J Endocrinol. 2013. Vol. 2013. P. 240971. doi: 10.1155/2013/240971.

15. Thiazolidinediones improve hepatic fibrosis in rats with non-alcoholic steatohepatitis by activating the adenosine monophosphate-activated protein kinase signalling pathway / W. Zhang, R. Wu, F. Zhang [et al.] // Clin Exp Pharmacol Physiol. 2012. Vol. 39(12). P. 1026-33.

16. Effect of insulin sensitizer therapy on atherothrombotic and inflammatory profiles associated with insulin resistance / R.G McCoy, B.A. Irving, M. Soop [et al.] // Mayo Clin Proc. 2012. №87 (6). P. 561-70.
17. Effect of rosiglitazone on capillary density and angiogenesis in adipose tissue of normoglycaemic humans in a randomised controlled trial / O. Gealekman, N. Guseva, K. Gurav [et al.] // Diabetologia. 2012. Vol. 55 (10). P. 2794-9.
18. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity / M. Okada-Iwabu, T. Yamauchi, M. Iwabu [et al.] // Nature. 2013. Vol. 503 (7477). P. 493-9.

УДК 616-056.52, 616.89-008.46, 616-092.9

КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ЛЕПТИНРЕЗИСТЕНТНЫХ МЫШЕЙ

Приходько В.А., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии
(ORCID: 0000-0002-4690-1811; ResearcherID: ABI-3545-2020),

Магузок Т.М., асп. 2 курса (ORCID: 0000-0002-0269-6078)

Руководитель: **Оковитый С.В.**, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой фармакологии
и клинической фармакологии (ORCID: 0000-0003-4294-5531; ResearcherID: Q-5122-2018)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 4, Российская Федерация

E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

В настоящей работе изучена и охарактеризована когнитивно-поведенческая дисфункция, ассоциированная с морбидным ожирением и метаболическим синдромом на фоне лептинрезистентности у мышей линии C57Bl/Ks-db+/+m (*db/db*). Установлено, что мыши *db/db* демонстрируют поведенческий фенотип по типу апатической депрессии, а также имеют признаки когнитивной и мнестической дисфункции, проявляющейся снижением исследовательской активности и рабочей пространственной памяти.

Ключевые слова: когнитивный дефицит, мнестический дефицит, депрессия, апатия, ожирение, метаболический синдром, лептинрезистентность, поведенческие тесты.

Мыши линии C57Bl/Ks-db+/+m (*LepRdb/db*, *db/db*) имеют мутацию в гене рецептора лептина (*LepR*, *ObR*) на 4-й хромосоме с аутомно-рецессивным типом наследования. Лептин – пептидный гормон, секретируемый адипоцитами и энтероцитами, регулирующий энергетический обмен, подавляющий чувство голода путем воздействия на нейроэндокринную функцию гипоталамуса и способствующий уменьшению массы жировой ткани. Вторичными функциями лептина являются участие в процессе полового созревания и сохранении фертильности в качестве перmissive фактора, активация иммунных клеток и β -клеток поджелудочной железы, регуляция активности факторов роста [1].

Фенотип лептинрезистентных мышей характеризуется наличием гиперфагии, прогрессирующим ожирением и развитием сахарного диабета II типа, гипергликемией с 8 нед жизни, гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией и развитием органических поражений с 12-13 нед жизни. Кроме того, отмечаются развитие стеатоза печени после 20 нед жизни, стерильность особей обоих полов, а также нарушение работы гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и щитовидной железы [1].

В ряде работ сообщается, что мыши линии *db/db* склонны к развитию психоневрологических нарушений, обусловленных наличием прогрессирующего сахарного диабета II типа, поражением сердечно-сосудистой системы и нарушением метаболизма головного мозга [2]. Тем не менее, данные о характере когнитивных и поведенческих нарушений у мышей данной линии остаются неполными. В связи с вышесказанным, целью настоящего исследования стала оценка проявлений когнитивно-поведенческого и мнестического дефицита у молодых взрослых мышей *db/db*.

Исследование проводили в соответствии с Базельской декларацией (2011 г.) и Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств после одобрения биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПбФУ. Эксперименты были выполнены на 10 молодых взрослых (4 мес) мышцах-самцах линии C57Bl/6 массой 18-20 г (группа *wild type* (дикий тип), WT) и 10 молодых взрослых (4 мес) мышцах-самцах линии C57Bl/Ks-db+/+m массой 45-50 г (группа *db/db*), полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН «НЦБМТ ФМБА России» (Московская область, РФ) одной партией и прошедших карантин в течение 14 дней. Мыши получали «Полнорацционный комбикорм для лабораторных животных» (ООО «Лабораторкорм», РФ) и воду, соответствующую требованиям ГОСТ 2874-82 «Вода питьевая». Доступ к корму и воде был обеспечен *ad libitum*.

Для оценки когнитивно-мнестических функций животных последовательно тестировали в установках «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Черно-белая камера» (ЧБК), «Подвешивание за хвост» (ПХ), «Спонтанное чередование в Т-лабиринте» (ТЛ-СЧ) и «Распознавание нового объекта» (РНО) (НПК «Открытая наука, Россия») с использованием систем видеорегистрации VideoMot2 3.0.1 (TSE Systems GmbH, Германия) и RealTimer 1.30 (НПК «Открытая наука», Россия).

В тесте ОП оценивали пройденную дистанцию (см), среднюю скорость передвижения (см/с), время, проводимое мышью в неподвижном состоянии (с), время, проводимое в центре поля (с), число замираний, посещений сегментов поля, грумингов, стоек и заглядываний в отверстия-«норки» [3]. В тесте ПКЛ оценивали время, проводимое животным

в центре, в открытых (ОР) и закрытых рукавах (ЗР) лабиринта (с), число посещений ОР и ЗР, число грумингов, стоек, свисаний с ОР и выглядываний из ЗР. Дополнительно определяли предпочтение зон лабиринта (%) и вычисляли индекс тревожности по формуле: $I_a = 1 - [(t_o/t) + (e_o/e)]/2$, где t_o – время, проведенное в ОР, t – общее время тестирования, e_o – число посещений ОР, e – общее число посещений [4].

В тесте ЧБК оценивали время, проводимое мышью в белой камере (БК) (с), пройденную в БК дистанцию (см), среднюю скорость (см/с), время в неподвижном состоянии (% от общего времени в БК), число переходов между камерами, латентность и длительность первого посещения черной камеры (ЧК) (с), частоту замираний, грумингов и стоек в БК (мин^{-1}), а также число выглядываний из ЧК [5]. В тесте ПХ регистрировали общее время замираний, частоту замираний и латентность первого замирания [6]. Для оценки значения фактора психоэмоционального состояния животных через 3 дня проводили повторное тестирование с однократным введением кломипрамина (10 мг/кг внутривенно) за 20 мин до тестирования.

В тесте ТА-СЧ измеряли частоту чередования рукавов лабиринта в трех попытках [7]. В тесте РНО оценивали общую продолжительность эпизодов исследовательской активности, долю времени, затрачиваемого на изучение нового объекта (%), и вычисляли индекс дискриминации по формуле: $I_d = (t_1 - t_2)/(t_1 + t_2)$, где t_1 – время изучения нового объекта, t_2 – время изучения старого объекта [8].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программного обеспечения Prism 9.0.0 (GraphPad Software, США). Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественных признаков значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, при ненормальном распределении – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Порог статистической значимости устанавливали на уровне $p < 0.05$. Числовые данные на графиках представлены в виде средних арифметических; планки погрешностей отражают стандартные ошибки средних.

В тесте ОП у мышей *db/db* наблюдали уменьшение пройденной дистанции, скорости передвижения, числа посещенных сегментов, актов груминга и заглядываний в «норки»; полностью отсутствовали стойки ($p < 0.01$ для всех). Отмечалось сокращение числа замираний с одновременным увеличением их суммарной длительности ($p < 0.01$ для обоих). Положительный тигмотаксис наблюдался только у мышей дикого типа, но не *db/db* (рис. 1).

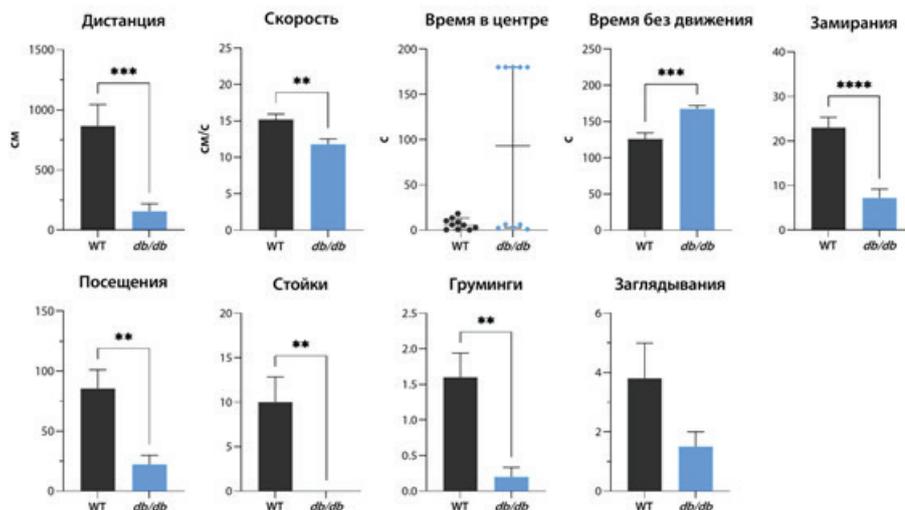


Рисунок 1. Результаты оценки общей двигательной и исследовательской активности животных в тесте «Открытое поле».

WT – дикий тип; * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$, **** – $p < 0.0001$

В тесте ПКЛ у мышей *db/db* наблюдали значительное увеличение времени, проводимого в ОР и уменьшение – в ЗР, а также уменьшение времени нахождения в центре, посещений обоих типов рукавов ($p < 0.01$ для всех), числа актов груминга ($p < 0.05$), стоек и свисаний ($p < 0.01$ для обоих). Расчетным путем было выявлено доминирующее предпочтение ОР ($p < 0.01$), а также значительное снижение среднего индекса тревожности ($p < 0.05$) (рис. 2).

В тесте ЧБК у мышей *db/db* наблюдали увеличение времени, проводимого в БК, и латентности 1-го посещения ЧК ($p < 0.05$ для обоих), а также уменьшение времени нахождения в ЧК ($p < 0.05$), скорости передвижения ($p < 0.01$), частоты стоек ($p < 0.01$) и переходов между камерами ($p < 0.05$). Как и в тесте ОП, отмечалось увеличение общей продолжительности замираний и снижение их частоты ($p < 0.01$ для обоих) (рис. 3).

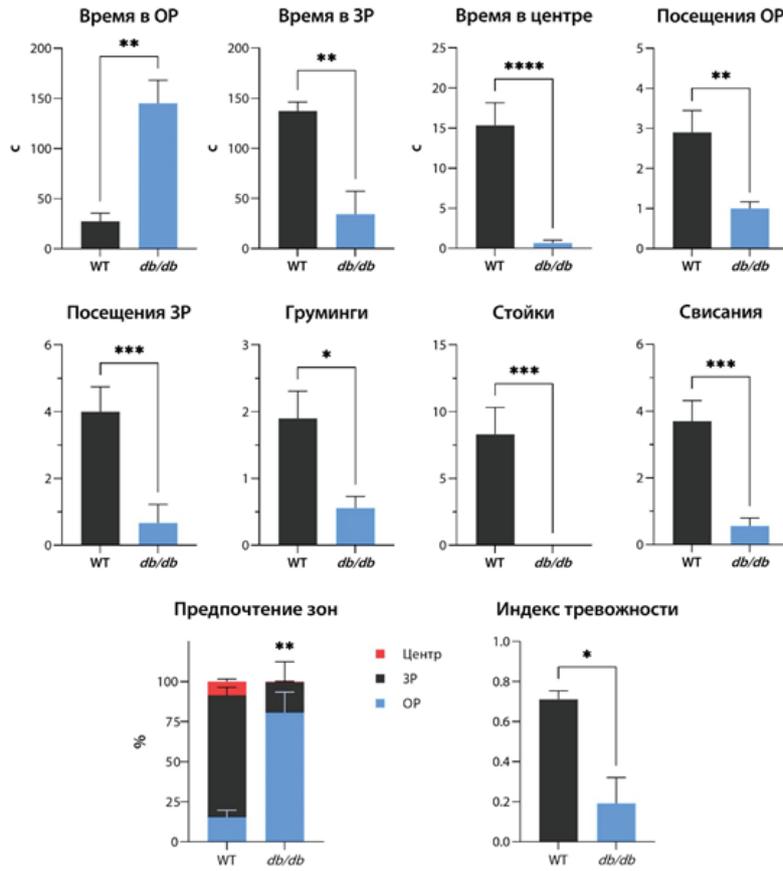


Рисунок 2. Результаты оценки исследовательской активности и тревожности животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт». WT – дикий тип; ОР – открытые рукава; ЗР – закрытые рукава; * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$, **** – $p < 0.0001$

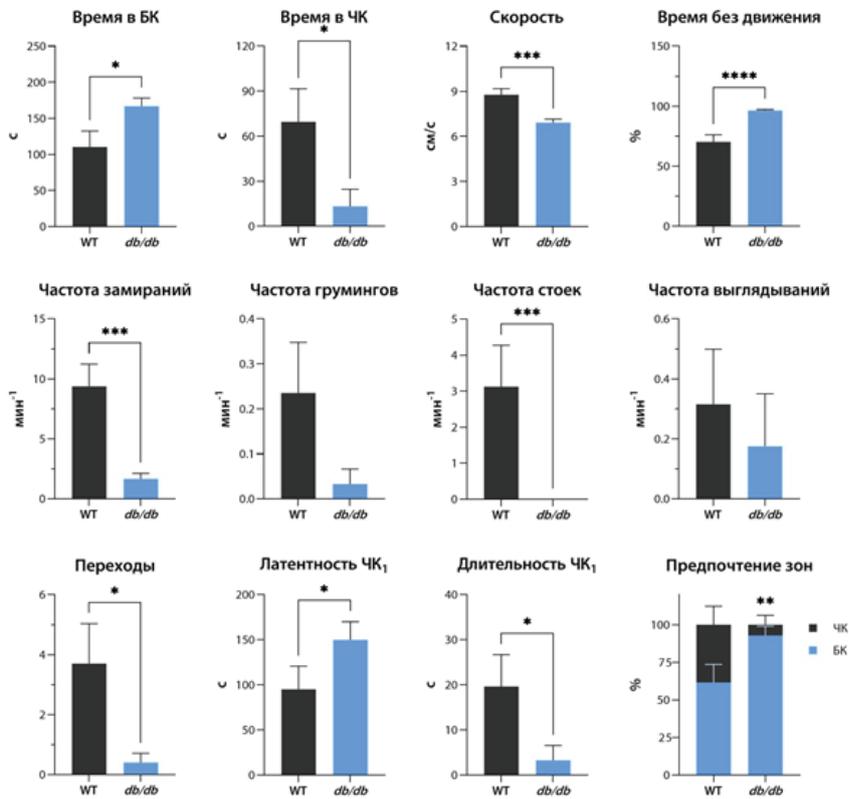


Рисунок 3. Результаты оценки общей двигательной активности и тревожности животных в тесте «Черно-белая камера». WT – дикий тип, БК – белая камера, ЧК – черная камера, ЧК₁ – первое посещение ЧК; * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$, **** – $p < 0.0001$

В тесте ТЛ-СЧ мыши *db/db* демонстрировали значительно меньшую частоту спонтанного чередования рукавов лабиринта по сравнению с особями дикого типа ($p < 0.05$) (рис. 4А). В тесте РНО, как и в предыдущих тестах, у лептинрезистентных мышей наблюдалось резкое снижение исследовательской активности ($p < 0.01$), однако время изучения нового объекта было сопоставимо с таковым у здоровых животных, а значения индекса дискриминации были положительны в обеих группах (рис. 4В).

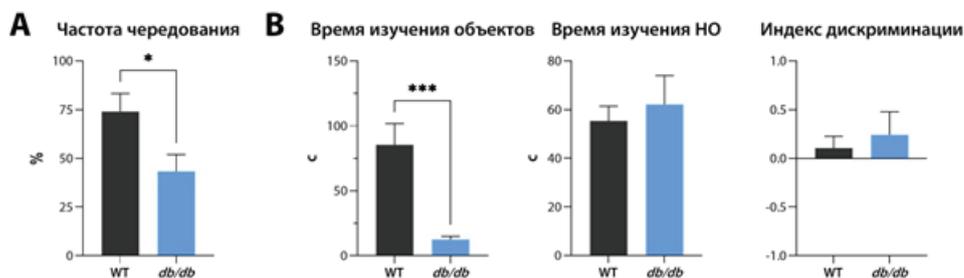


Рисунок 4. Результаты оценки мнестических функций животных в тестах «Спонтанное чередование в Т-лабиринте» (А) и «Распознавание нового объекта» (В). WT – дикий тип, НО – новый объект; * – $p < 0.05$, *** – $p < 0.001$

В тесте ПХ мыши *db/db* реже переходили в неподвижное состояние ($p < 0.01$), но проводили в нем значительно больше времени, чем животные дикого типа ($p < 0.05$). Введение кломипрамина способствовало сокращению времени без движения, а также значительно увеличивало латентность 1-го замирания у мышей *db/db* ($p < 0.05$ для обоих) (рис. 5).

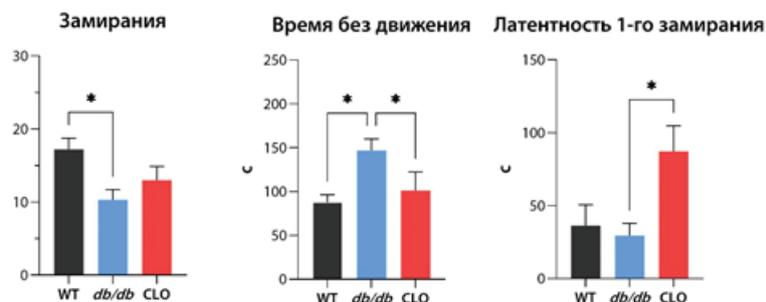


Рисунок 5. Результаты оценки депрессивного состояния животных в тестах «Подвешивание за хвост». WT – дикий тип, CLO – кломипрамин (10 мг/кг внутривенно); * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$

Таким образом, в тестах ОП, ПКЛ, ЧБК и РНО у мышей *db/db* было выявлено угнетение общей двигательной и исследовательской активности. В тестах ПКЛ и ЧБК лептинрезистентные мыши демонстрировали отчетливое предпочтение открытого и освещенного пространства, что в совокупности со сниженным тигмотаксисом в тесте ОП позволяет предположить наличие у них сниженной тревожности, что согласуется с литературными данными [9]. В тесте ТЛ-СЧ наблюдалось подавление естественной тенденции к спонтанному чередованию посещаемых рукавов лабиринта, что свидетельствует об ухудшении состояния краткосрочной (рабочей) пространственной памяти у испытуемых животных.

Результаты теста ПХ указывают на наличие депрессивного состояния у мышей *db/db*, что подтверждается восстановлением их активности и сопротивляемостью стрессору под воздействием однократного введения терапевтической дозы кломипрамина – активирующего трициклического антидепрессанта. С учетом отсутствия признаков агитации и тревожности, а также снижения локомоторной и исследовательской активности, поведенческий фенотип у мышей данной линии с наибольшей вероятностью может быть охарактеризован как соответствующий апатической (апато-динамической) депрессии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения №075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.29.37 Эндокринология медицинская. Расстройства питания и нарушения обмена веществ

76.29.51 Неврология

ЛИТЕРАТУРА

1. Leptin signaling and leptin resistance / J. Liu, F. Lai, Y. Hou, R. Zheng // Medical Review. 2022. Vol. 2. N 4. P. 363–384. DOI: 10.1515/mr-2022-0017

2. Cognitive decline in type 2 diabetic db/db mice may be associated with brain region-specific metabolic disorders / H. Zheng [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2017. Vol. 1863. N 1. P. 266–273. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.11.003
3. Walsh R. N., Cummins R. A. The Open-Field Test: a critical review // *Psychological Bulletin*. 1976. Vol. 83. N 3. P. 482–504. DOI: 10.1037/0033-2909.83.3.482
4. Cohen H., Matar M. A., Joseph Z. Animal Models of Post-Traumatic Stress Disorder // *Current Protocols in Neurosciences*. 2013. Vol. 9. P. 1–18. DOI: 10.1002/0471142301.ns0945s64
5. Bourin M., Hascoët M. The mouse light/dark box test // *European Journal of Pharmacology*. 2003. Vol. 463. N 1. P. 55–65. DOI: 10.1016/S0014-2999(03)01274-3
6. The Tail Suspension Test / A. Can [et al.] // *Journal of Visualized Experiments*. 2012. Vol. 59. P. e3769. DOI: 10.3791/3769
7. Deacon R. M. J., Rawlins J. N. P. T-maze alternation in the rodent // *Nature Protocols*. 2006. Vol. 1. P. 7–12. DOI: 10.1038/nprot.2006.2
8. Object recognition test in mice / M. Leger [et al.] // *Nature Protocols*. 2013. Vol. 8. P. 2531–2537. DOI: 10.1038/nprot.2013.155
9. Neurobehavioral deficits in db/db diabetic mice / A. N. Sharma, K. M. Elased, T. L. Garrett, J. B. Lucot // *Physiology & Behavior*. 2010. Vol. 101(3). P. 381–388. DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.07.002

SUMMARY

COGNITIVE AND BEHAVIOURAL DYSFUNCTION IN LEPTIN-RESISTANT MICE

Prikhodko V.A., Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
(ORCID: 0000-0002-4690-1811; ResearcherID: ABI-3545-2020),

Matuzok T.M., 2nd year postgraduate student (ORCID: 0000-0002-0269-6078)

Academic advisor: **Okovityi S.V.**, PhD, MD, Prof., head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
(ORCID: 0000-0003-4294-5531; ResearcherID: Q-5122-2018)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: veronika.prikhodko@pharminnotech.com

This paper reports the characteristic features of the cognitive and behavioural dysfunction associated with morbid obesity and metabolic syndrome caused by leptin resistance in C57Bl/Ks-db+/+m (*db/db*) mice. The *db/db* mice demonstrate a behavioural phenotype similar to apathetic depression and show signs of cognitive and memory deficit, evidenced by decreased exploratory activity and short-term spatial memory impairment.

Keywords: *cognitive deficit, memory deficit, depression, apathy, obesity, metabolic syndrome, leptin resistance, behavioural testing.*

REFERENCES

1. Leptin signaling and leptin resistance / J. Liu, F. Lai, Y. Hou, R. Zheng // *Medical Review*. 2022. Vol. 2. N 4. P. 363–384. DOI: 10.1515/mr-2022-0017
2. Cognitive decline in type 2 diabetic db/db mice may be associated with brain region-specific metabolic disorders / H. Zheng [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2017. Vol. 1863. N 1. P. 266–273. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.11.003
3. Walsh R. N., Cummins R. A. The Open-Field Test: a critical review // *Psychological Bulletin*. 1976. Vol. 83. N 3. P. 482–504. DOI: 10.1037/0033-2909.83.3.482
4. Cohen H., Matar M. A., Joseph Z. Animal Models of Post-Traumatic Stress Disorder // *Current Protocols in Neurosciences*. 2013. Vol. 9. P. 1–18. DOI: 10.1002/0471142301.ns0945s64
5. Bourin M., Hascoët M. The mouse light/dark box test // *European Journal of Pharmacology*. 2003. Vol. 463. N 1. P. 55–65. DOI: 10.1016/S0014-2999(03)01274-3
6. The Tail Suspension Test / A. Can [et al.] // *Journal of Visualized Experiments*. 2012. Vol. 59. P. e3769. DOI: 10.3791/3769
7. Deacon R. M. J., Rawlins J. N. P. T-maze alternation in the rodent // *Nature Protocols*. 2006. Vol. 1. P. 7–12. DOI: 10.1038/nprot.2006.2
8. Object recognition test in mice / M. Leger [et al.] // *Nature Protocols*. 2013. Vol. 8. P. 2531–2537. DOI: 10.1038/nprot.2013.155
9. Neurobehavioral deficits in db/db diabetic mice / A. N. Sharma, K. M. Elased, T. L. Garrett, J. B. Lucot // *Physiology & Behavior*. 2010. Vol. 101(3). P. 381–388. DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.07.002

УДК 615.214.2

**ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО
АЛЛИЛМОРФОЛИНА НА МЫШАХ ЛИНИИ BALB/C**

Пучик М.М., студ. 4 года обучения (ORCID: 0000-0003-1281-4354), **Шниц Д.Д.**, студ. 4 года обучения
Руководитель: **Сысоев Ю.И.**, канд. биол. наук, доц. кафедры ФпКФ (ORCID: 0000-0003-4199-5318)
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: mariya.puchik@spcru.ru

Проведена оценка влияния хромонсодержащего производного аллилморфолина в трех диапазонах доз (1 мг/кг, 10 мг/кг и 50 мг/кг) на поведение мышей линии BALB/C в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт». Доза 50 мг/кг вызывала у испытуемых животных седативное действие, о чем свидетельствовало уменьшение числа пересеченных квадратов, стоек, заходов в закрытые рукава и выглядываний из них по сравнению с контрольной группой. Эффекты доз 1 мг/кг и 10 мг/кг были похожи на действие классических анксиолитических препаратов, однако в большинстве случаев они были недостоверны по сравнению с контролем. Таким образом, в настоящей работе было подтверждено ранее показанное седативное действие ПАМ 33а. Вероятная анксиолитическая активность данного соединения требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: аллилморфолины, приподнятый крестообразный лабиринт, BALB/C, психотропные препараты, седативный эффект, анксиолитическое действие

Хромонсодержащие производные аллилморфолина (ПАМ) – новая группа соединений, для которой *in vitro* была показана способность к ингибированию ацетил- и бутирилахолинэстеразы, а также проявляющих антагонизм в отношении рецепторов N-метил-D-аспартата [1]. В серии экспериментов на рыбах *Danio rerio* ПАМ продемонстрировали выраженный дозозависимый седативный эффект, а соединение (E)-4-[3-(6-хлор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорид (33а) в малых дозах оказывало анксиолитическое действие в тестах «Новый аквариум» и «Чернобелая камера» [2]. Для дальнейшего изучения психотропной активности 33а необходимо проведение экспериментов с использованием более сложных модельных объектов, например, мышей. В связи с этим, целью данной работы было изучение влияния ПАМ 33а в трех диапазонах доз (1 мг/кг, 10 мг/кг и 50 мг/кг) на поведение мышей линии BALB/C в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ).

Материалы и методы. Исследование проводили в соответствии с Базельской декларацией (2011 г.), приказом Минздрава РФ № 199н от 01.04.16 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» после одобрения биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПбХФУ. Эксперименты были выполнены на 60 мышках-самцах линии BALB/C массой 20-22 г, полученных из Филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область, РФ) одной партией и прошедших карантин в течение 14 дней. Мыши получали корм «Полнорационный комбикорм для лабораторных животных» (ООО «Лабораторкорм», РФ) и воду, соответствующую требованиям ГОСТ 2874-82 «Вода питьевая». Доступ к корму и воде был обеспечен *ad libitum*. Непосредственно перед началом исследования животные были рандомизированы методом случайных чисел на 4 группы: 1) контроль (животные, которым вводили 0,2 мл физиологического раствора, n = 15); 2) 33а в дозе 1 мг/кг (n = 15); 3) 33а в дозе 10 мг/кг (n = 15); и 4) 33а в дозе 50 мг/кг, n = 15).

Оценка влияния изучаемого соединения на поведение животных экспериментальных групп проводили в тесте ПКЛ с использованием системы видеорегистрации VideoMot2 (TSE Systems; Германия). Оценивали время, проводимое животными в центре, в открытых (ОР) и закрытых рукавах (ЗР) лабиринта (с), число заходов в ОР и ЗР, число грумингов, стоек, свисаний с ОР и выглядываний из ЗР, а также среднее время посещения ОР. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программного обеспечения GraphPad Prism 8.0.2 (GraphPad Software; США). Осуществляли проверку нормальности распределения количественных признаков с использованием W-критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественных признаков значимость различий оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с *post-hoc*-тестом по Даннетту; при ненормальном распределении – с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса с *post-hoc*-тестом по Данну. Числовые данные, приведенные на рисунках, представлены в виде $M \pm SE$.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных экспериментов было получено, что 33а в дозе 50 мг/кг достоверно снижает число пересеченных квадратов, стоек, заходов в ЗР и выглядываний из них по сравнению с контрольными животными (***) – $p < 0.001$, (***) – $p < 0.001$, * – $p < 0.05$ и **** – $p < 0.0001$, соответственно). Доза 1 мг/кг увеличивала число грумингов у мышей (** – $p < 0.01$ по сравнению с контролем), а при введении дозы 10 мг/кг у животных наблюдалась тенденция к увеличению числа заходов и времени нахождения в ОР, числа посещений центра, а также количества свисаний (без достоверных отличий от контроля). При оценке среднего времени посещения в ОР была отмечена тенденция увеличения данного показателя при введении мышам низких доз 1 мг/кг и 10 мг/кг по сравнению с 50 мг/кг и контролем (без статистически значимых различий).

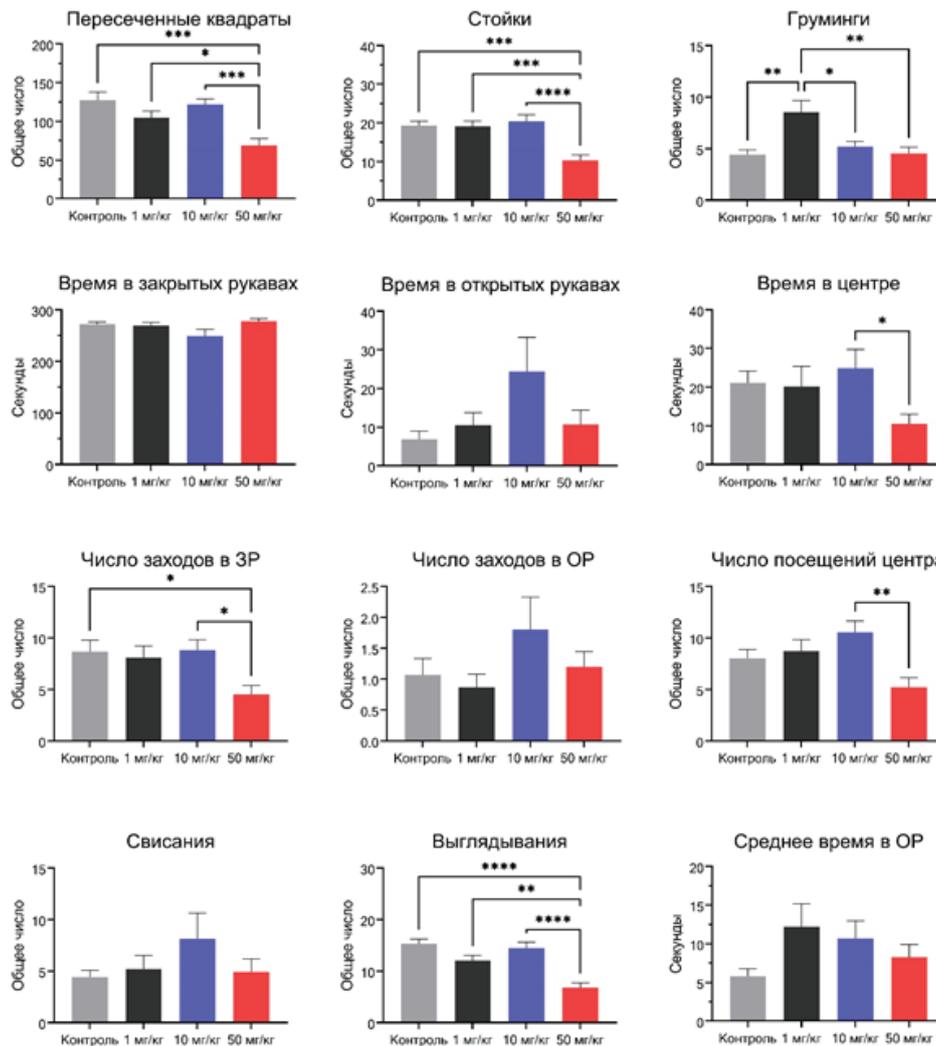


Рисунок. Результаты оценки поведения мышей экспериментальных групп в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт». * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$, **** – $p < 0.0001$

Заключение. Таким образом, 33a в дозе 50 мг/кг в тесте ПКЛ вызывает у испытуемых животных седативное действие, о чем свидетельствует снижение локомоторной и вертикальной активности по сравнению с мышами, которым вводили физраствор. Эффекты доз 1 мг/кг и 10 мг/кг похожи на действие классических анксиолитических препаратов, однако в большинстве случаев они были недостоверны по сравнению с контролем. Таким образом, в настоящей работе было подтверждено ранее показанное на рыбах *Danio rerio* седативное действие 33a. Вероятная анксиолитическая активность данного соединения требует дальнейшего изучения, например, с использованием других диапазонов доз, либо при хроническом введении.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения №075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.00 Фармакология

ЛИТЕРАТУРА

1. Synthesis of chromone-containing allylmorpholines through a Morita-Baylis-Hillman type-reaction / N. M. Chernov [et al.] // *Eur J Org Chem.* 2018. Vol. 2018(45). P.6304-6313. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801159>
2. Novel Chromone-Containing Allylmorpholines Induce Anxiolytic-like and Sedative Effects in Adult Zebrafish/ V. A. Prikhodko [et al.] // *Biomedicines* 2022. Vol. 10(11). P.2783. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112783>

SUMMARY

STUDY OF THE PSYCHOTROPIC ACTIVITY
OF A NEW ALLYLMORPHOLINE DERIVATIVE IN BALB/C MICE

Puchik M.M., U.G. 4th year student (ORCID: 0000-0003-1281-4354), **Shic D.D.**, U.G. 4th year student
St.Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Academic adviser: **Sysoev.Yu.I.**, Candidate of biological science (ORCID: 0000-0003-4199-5318)
Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376, St.Petersburg, Professor Popov st.4, Russian Federation
E-mail: mariya.puchik@spcpu.ru

The effect of a chromone-containing allylmorpholine derivative in three dose ranges (1 mg/kg, 10 mg/kg and 50 mg/kg) on the behavior of BALB/C mice in the Elevated Plus Maze test was evaluated. A dose of 50 mg/kg induced a sedative effect in the tested animals, as evidenced by a decrease in the number of crossed squares, rearings, entry into and out of closed arms compared to the control group. The effects of doses of 1 mg/kg and 10 mg/kg were similar to those of classical anxiolytic drugs, but in most cases they were no significant differences compared to the control. Thus, in the present work, the previously shown sedative effect of allylmorpholine 33a was confirmed. The probable anxiolytic activity of this compound requires further study.

Keywords: *allylmorpholines, elevated plus maze, BALB/C.*

REFERENCES

1. Synthesis of chromone-containing allylmorpholines through a Morita-Baylis-Hillman-type reaction / N. M. Chernov [et al.] // Eur J Org Chem. 2018. Vol.2018(45). P.6304-6313. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801159>
2. Novel Chromone-Containing Allylmorpholines Induce Anxiolytic-like and Sedative Effects in Adult Zebrafish/ V. A. Prikhodko [et al.] // Biomedicines 2022. Vol. 10(11). P.2783. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112783>

УДК 61:615.1

ЛИМОННИК КИТАЙСКИЙ (*SCHISANDRA CHINENSIS*)
И ЕГО ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НА ОСНОВЕ АДАПТОГЕННЫХ СВОЙСТВ

Савченкова А.С., студ. 3 курса (ORCID: 0009-0008-6455-8894)
Руководитель: **Дудецкая Н.А.**, канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-2304-3236)
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: anastasiya.savchenkova@spcpu.ru

В статье представлено фармакологическое применение лимонника китайского (*Schisandra chinensis*) в качестве адаптогенного средства. Приведены данные, подтверждающие эффективность применения экстрактов лимонника для снижения усталости и стимуляции физической выносливости. Изучение проводилось на основании сведений о химическом составе сырья.

Ключевые слова: *лимонник китайский, плоды, семена, лигнаны, адаптогенный эффект, клинические исследования.*

Цель. Анализ сведений о биологически активных веществах лимонника китайского (*S. chinensis*), а также обзор значимых клинических исследований адаптогенных свойств лекарственного растения.

Экстракты ряда растений имеют адаптогенные свойства и способны повышать устойчивость организма человека к различному стрессу. Одним из таких экстрактов растений является экстракт лимонника китайского (*S. chinensis*). Он принадлежит к 50 основным травам китайской медицины. Исконным местом произрастания лимонника является Северо-Восточная Азия, где плоды дикорастущего растения, вероятно, собирали на протяжении тысячелетий. С середины прошлого века лимонник уже активно культивировался на больших плантациях, самыми известными из которых находились в провинциях Цзилинь, Ляонин и Хэйлуньцзян. Кроме того, лимонник также популярен в Японии, Корее и России, а именно на Курилах и Сахалине [1].

S. chinensis (кит. вуэ вэй зи) – растение из семейства лимонниковых (Schisandraceae). Это кустарниковая лиана без усиков. В зависимости от условий может вырасти до 10 метров и более. Жилкование листьев перистое, с 3-7 парами боковых жилок. Листовая пластинка 5–8 см длиной, 2,5–6,5 см шириной, по краю зубчатая, в основании клиновидная, на вершине коротко заостренная. Одревесневшие стебли имеют запах. Цветки лимонника одиночные, однополые и растут у основания молодых побегов. Соцветие белое, кремовое или розовое, крупное, простое и состоит из 5-9 свободных лепестков. Тычинок у мужских цветков чаще всего 5, но встречаются и другое количество (4-7). В женских цветках от 14 до 40 свободных тычинок. Плод представляет собой многолистовку. Внешне это продолговатая гроздь ягод от розовато-красного до красного цвета. Ягоды мелкие, размером около 5-7,5 мм³ [1].

Плоды и семена лимонника. По сравнению с семенами химический состав ягод наиболее разнообразен. Ягоды содержат широкий спектр органических кислот. В пересчете на общую долю кислот в околоплоднике обнаружено 3 %

винной кислоты, 52 % лимонной кислоты, 40 % яблочной кислоты, около 4 % янтарной кислоты и следовые количества щавелевой кислоты [2]. В соке прямого отжима существуют также протокатеховая и сорбиновая кислоты.

Помимо этой группы веществ, сок из плодов лимонника содержит сахара, антоцианы, гликозидные вещества флавоноидного типа (рис. 1), витамин группы С и Е, а также минералы (Cu, Mn, Ni, Zn и др.). В плодах лимонника имеется ряд специфических полисахаридов, которые также могут быть ответственны за биологическую активность [3].

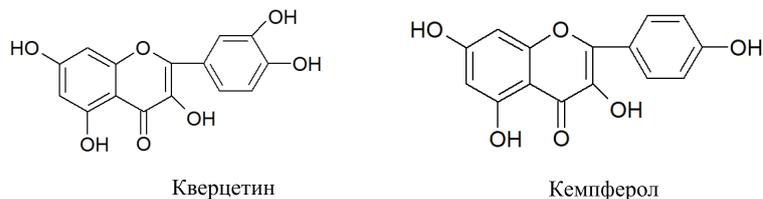


Рисунок 1. Флавоноидные агликоны *S. chinensis*

Важным компонентом семян является жирное масло желтоватого цвета, с горьким вкусом и смолистым запахом. Масло богато ненасыщенными жирными кислотами (α -линоленовой, β -линоленовой, олеиновой кислотами). Кроме того, содержание составляет около 6% эфирного масла и около 14% смеси веществ, в которых доказано присутствие стеролов, токоферолов, свободных жирных кислот.

Эфирное масло напоминает лимон своим ароматом, в состав которого входят терпены иланген, сесквикарен, α -хамигрен, β -хамигрен и хамигреналь (рис. 2). На данный момент эфирное масло не используется для терапевтических целей. Другие вещества, выделенные из плодов лимонника, включают тритерпены. Подавляющее количество тритерпенов выделено из экстрактов листьев и стеблей *S. chinensis* [4, 5].



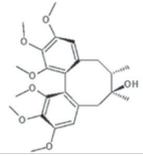
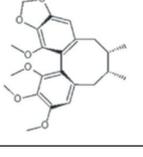
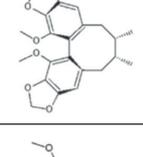
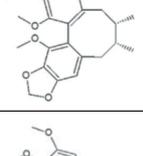
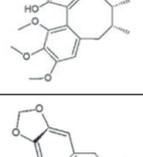
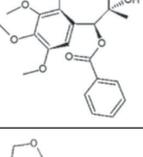
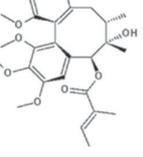
Рисунок 2. Основные компоненты эфирного масла *S. chinensis*

Лигнаны *S. chinensis*. Сейчас лигнаны являются наиболее важными в химическом составе плодов. Лигнаны лимонника китайского получают из диарилбутана, а химически – это производные дибензо[а,с]циклооктана. Их синтетическими предшественниками являются прегомицин и мезо-1,4-бис-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2,3-диметилбутан. Соединение двух фенилпропановых звеньев может дать четыре стереохимических варианта, а в лигнанах дибензоциклооктадиенового типа дает еще две стереоструктуры. Лигнаны этого типа обычно содержат два хиральных атома углерода С-7 и С-8. По стерическим причинам метоксильные группы, которые связываются с С-1 и С-14 (о-положения бифенила), препятствуют вращению ароматических ядер вокруг связи, соединяющей оба ароматических ядра[7]. Основными компонентами химической природы у *S. chinensis fructus* являются схизандрин, дезоксисхизандрин, гомизин А, схизандрин В, схизандрин С, γ -схизандрин, схизантенол, схизантерин А и схизантерин В (таблица 1) [6, 7].

Адаптогенный эффект лимонника. Первые исследования по адаптогенному действию были проведены в СССР в 1941-1945 годы на норковых бригадах. Целью было повышение устойчивости к физическому напряжению. Интересно также исследование, проведенное в одном из санаториев, где 95 мужчин в возрасте 25-35 лет получали *S. chinensis* в течение 28 дней, что привело к повышению их жизненного тонуса на 27% и повышению уровня гемоглобина в крови на 6%. Таким образом, лимонник очень быстро снимал утомление и усталость, а также происходило повышение умственных и физических способностей [1].

Таблица 1 – Названия лигнанов *S. chinensis*, их структура и биологическая активность

Название лигнана	Биологический эффект	Структурная формула
Дезоксисхизандрин (Схизандрин А)	Противовирусное, гепатопротекторное	
Схизандрол В	Противовирусное, гепатопротекторное, противовоспалительное	

Название лигнана	Биологический эффект	Структурная формула
Схизандрин (Схизандрол А)	Антиоксидантное, седативное, гепатопротекторное	
Схизандрин В (Гомизин N)	Антиоксидантное, противовирусное, гепатопротекторное, противовоспалительное	
Схизандрин С	Антиоксидантное, гепатопротекторное, противовоспалительное	
γ-схизандрин	Антиоксидантное, гепатопротекторное	
Схизантенол	Противовирусное	
Схизантерин А (Гомизин С)	Противокашлевое, седативное, противовоспалительное, нейропротекторное, кардиопротекторное	
Схизантерин В (Гомизин В)		

Адаптогенный эффект *S. chinensis* был проверен на группе из 140 бегунов на выносливость. Все испытуемые жили в одинаковых условиях и получали одинаковую диету. Спортсмены были разделены на три группы. Одной группе давали глюкозу, второй – фенамин, третьей – схизандрин (5, 10, 20 мг). Как и ожидалось, вторая группа бегунов, использующих фенамин, достигли своего личного рекорда – 59%. Интересен результат третьей группы, когда благодаря применению схизандрина 74% спортсменов превосходили свои лучшие показатели [1].

Положительное действие лимонника как адаптогена было исследовано при тяжелой физической работе. Стандартизированные экстракты корней *S. chinensis* и *Bryonia alba* применяли к трем группам спортсменов (спринтеры, боксеры, велосипедисты, прыгуны, тяжелоатлеты, борцы) в плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании. В первой группе находились спортсмены (спринтеры, прыгуны, велосипедисты, борцы), получившие экстракт *B. alba*, а также плацебо-участники. Во второй группе спортсмены (прыгуны) получали таблетки из *S. chinensis*, а также часть спортсменов получала экстракт *B. alba*. В третьей группе относились спортсмены (боксеры, тяжелоатлеты, борцы), получившие экстракт *S. chinensis*, а также отдельно получившие экстракт *B. alba*, плацебо-участники [1, 8].

При тяжелых физических нагрузках увеличивается содержание NO и кортизола в крови и слюне. Измеряли значения NO в слюне, кортизола в крови и слюне, также измерялись выносливость, потребление кислорода и физическая работоспособность. У спортсменов, применявших адаптогены, значения NO и кортизола не увеличивались при тяжелых физических нагрузках, в то время как у спортсменов, применявших плацебо, значения NO повышались в слюне [9]. То есть у тренированных спортсменов адаптогены оказывают антистрессовый эффект, снижая уровень NO и кортизола.

Адаптогенный эффект тестировали с помощью Chisan, который представляет собой комбинацию *R. rosea*, *S. chinensis* и *E. sensicosus*. В двойном слепом рандомизированном исследовании было доказано, что у добровольцев, подвергшихся

стрессовым состояниям, по сравнению с плацебо отмечалось повышение когнитивной активности, снижение количества ошибок и увеличении скорости выполнения заданий [10].

Кроме того, клинические исследования показали положительное влияние *S. chinensis* на нервную систему. Он помогает при неврозах, в составе терапии при психогенной депрессии и лечении алкоголизма [11, 12].

Заключение. Таким образом, наблюдается высокая эффективность применения экстрактов плодов, семян и корней лимонника китайского (*S. chinensis*) в связи с высоким содержанием содержания лигнанов: схизандрин, дезоксисхизандрин, гомизин А, схизандрин В, схизандрин С, γ-схизандрин, схизантенол, схизантерин А и схизантерин В. Основные эффекты от применения экстракта лимонника: снятие усталости, снижение утомляемости, повышение умственных и физических способностей.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия

ЛИТЕРАТУРА

- Rybníkář M., Šmejkal M., Žemlička M., Rybníkář K. Schisandra chinensis and its phytotherapeutical applications // Ceska Slov Farm. 2019. Vol.68. N3. P. 95-118
- Ханке, Дж.Л. Лимонник китайский / Дж. Л. Ханке, Р. А. Бургос, Ф. Ахумада // Фитотерапия. 1999. С. 471.
- Li Z., He X., Liu F., Wang J., Feng, J. A review of polysaccharides from Schisandra chinensis and Schisandra sphenanthera: Properties, functions and applications // Carbohydr Polym. 2018. Vol. 184. P. 178-190. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.12.058.
- Song Q. Y., Jiang, K., Zhao, Q. Q. [et al.] Eleven new highly oxygenated triterpenoids from the leaves and stems of Schisandra chinensis // Organic & Biomolecular Chemistry. 2013. N 11(7). P. 1251–1258. DOI: 10.1039/c2ob27115j
- Sobstyl E., Szopa A., Ekiert H. [et al.] Effect directed analysis and TLC screening of Schisandra chinensis fruits // J Chromatogr A. 2020. Vol. 1618. P.460942
- Slanina J., Táborská E., Lojková L. Lignans in the seeds and fruits of Schisandra chinensis cultured in Europe // Planta Med. 1997. Vol.63. N03. P. 277. DOI: 10.1055/s-2006-957676.
- Harmatha J., Dinan L. Biological activities of lignans and stilbenoids associated with plant-insect chemical interactions // Phytochemistry Reviews. 2003. N 2(3). P. 321–330. DOI:10.1023/B: PHYT.0000045494.98645.a3
- Koncic M. Z., Tomczyk M. New insights into dietary supplements used in sport: active substances, pharmacological and side effects // Curr Drug Targets. 2013. Vol. 14. N9. P.1079-1092. DOI: 10.2174/1389450111314090016.
- Panossian A. G., Oganessian A. S., Ambartsumian M. [et al.] Effects of heavy physical exercise and adaptogens on nitric oxide content in human saliva // Phytomedicine. 1999. N 6(1). P. 17-26. DOI: 10.1016/S0944-7113(99)80030-0.
- Panossian, A., Hamm, R., Kadioglu, O. [et al.] Synergy and Antagonism of Active Constituents of ADAPT-232 on Transcriptional Level of Metabolic Regulation of Isolated Neuroglial Cells // Front Neurosci. 2013. Vol.7. P.16. DOI: 10.3389/fnins.2013.00016.
- Yan T., Wang N., Liu B. [et al.] Schisandra chinensis ameliorates depressive-like behaviors by regulating microbiota-gut-brain axis via its anti-inflammation activity // Phytother Res. 2021. N1. P. 289-296.
- Wu Z. Q., Li K., Tian X. [et al.] Schisandra chinensis water extract protects ethanol-induced neurotoxicity in Caenorhabditis elegans // J Food Biochem. 2020. Vol.44. N8. P.e13249.

SUMMARY

CHINESE LEMONGRASS (SCHISANDRA CHINENSIS) AND ITS PHYTOTHERAPEUTIC APPLICATION BASED ON ADAPTOGENIC PROPERTIES

Savchenkova A.S., 3rd student (ORCID: 0009-0008-6455-8894)

Scientific supervisor: Dudetskaya N.A., Ph.D. farm. Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-2304-3236)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: anastasiya.savchenkova@spccpu.ru

The article presents the pharmacological use of Chinese magnolia vine (*Schisandra chinensis*) as an adaptogenic agent. The data confirming the effectiveness of the use of Schizandra extracts to reduce fatigue and stimulate physical endurance are presented. The study was carried out on the basis of information about the chemical composition of raw materials.

Keywords: *lemongrass chinese, magnolia vine, fruits, seeds, lignans, adaptogenic effect, clinical studies.*

REFERENCES

- Rybníkář M., Šmejkal M., Žemlička M., Rybníkář K. Schisandra chinensis and its phytotherapeutical applications // Ceska Slov Farm. 2019. Vol.68. N3. P. 95-118.
- Hanke, J.L. Chinese lemongrass / J. L. Hanke, R. A. Burgos, F. Akhumada // Phytotherapy. 1999. P. 471.
- Li Z., He X., Liu F., Wang J., Feng, J. A review of polysaccharides from Schisandra chinensis and Schisandra sphenanthera: Properties, functions and applications // Carbohydr Polym. 2018. Vol. 184. P. 178-190. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.12.058.

4. Song Q. Y., Jiang, K., Zhao, Q. Q. [et al.] Eleven new highly oxygenated triterpenoids from the leaves and stems of *Schisandra chinensis* // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2013. N 11(7). P. 1251–1258. DOI: 10.1039/c2ob27115j
5. Sobstyl E., Szopa A., Ekiert H. [et al.] Effect directed analysis and TLC screening of *Schisandra chinensis* fruits // *J Chromatogr A*. 2020. Vol. 1618. P.460942
6. Slanina J., Táborská E., Lojková L. Lignans in the seeds and fruits of *Schisandra chinensis* cultured in Europe // *Planta Med*. 1997. Vol.63. N03. P. 277. DOI: 10.1055/s-2006-957676.
7. Harmatha J., Dinan L. Biological activities of lignans and stilbenoids associated with plant-insect chemical interactions // *Phytochemistry Reviews*. 2003. N 2(3). P. 321–330. DOI:10.1023/B: PHYT.0000045494.98645.a3
8. Koncic M. Z., Tomczyk M. New insights into dietary supplements used in sport: active substances, pharmacological and side effects // *Curr Drug Targets*. 2013. Vol. 14. N9. P.1079-1092. DOI: 10.2174/1389450111314090016.
9. Panossian A. G., Oganessian A. S., Ambartsumian M. [et al.] Effects of heavy physical exercise and adaptogens on nitric oxide content in human saliva // *Phytomedicine*. 1999. N 6(1). P. 17-26. DOI: 10.1016/S0944-7113(99)80030-0.
10. Panossian, A., Hamm, R., Kadioglu, O. [et al.] Synergy and Antagonism of Active Constituents of ADAPT-232 on Transcriptional Level of Metabolic Regulation of Isolated Neuroglial Cells // *Front Neurosci*. 2013. Vol.7. P.16. DOI: 10.3389/fnins.2013.00016.
11. Yan T., Wang N., Liu B. [et al.] *Schisandra chinensis* ameliorates depressive-like behaviors by regulating microbiota-gut-brain axis via its anti-inflammation activity // *Phytother Res*. 2021. N1. P. 289-296.
12. Wu Z. Q., Li K., Tian X. [et al.] *Schisandra chinensis* water extract protects ethanol-induced neurotoxicity in *Caenorhabditis elegans* // *J Food Biochem*. 2020. Vol.44. N8. P.13249.

УДК 576.3 + 576.08

ПОДАВЛЕНИЕ АВС-ТРАНСПОРТЕР-ОПОСРЕДОВАННОЙ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ПОМОЩИ МИМЕТИКОВ АТФ

Сагайдак А.В., асп. 4 года обучения (ORCID: 0000-0001-6280-1979, ResearcherID AAE-8356-2019),

Киндт Д.Н., магистрант 2 года обучения

Руководитель: Григорьева Т.А., кандидат химических наук, старший научный сотрудник, (ORCID: 0000-0003-1271-0328, ResearcherID H-5814-2016)

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)

НИЛ «Молекулярная фармакология»

190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26, Российская Федерация

E-mail: aleksandrasagaidak@yandex.ru

Современные подходы к преодолению множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток требуют совершенствования. Необходимо развитие новых концепций создания ингибиторов транспортеров, одной из них является подход НИЛ «Молекулярная фармакология» СПбГТИ(ТУ), рассматривающий нуклеотид-связывающий домен (НСД) АВС-транспортеров в качестве новой мишени для ингибирования эффлюкса. Для проверки идеи изучали биологическую активность ряда миметиков АТФ на примере химиорезистентной опухолевой клеточной линии, а также их непосредственное взаимодействие с транспортером. Обнаружено, что миметики АТФ действительно связываются с НСД, снижая транспортную и АТФ-азную активность АВС-транспортеров, что позволило восстановить чувствительность клеток к химиотерапии. Полученные данные подтверждает целесообразность рассмотрения НСД АВС-белков как мишени при разработке противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), таксол, АВС-транспортеры, P-gp, BCRP, ингибиторы АВС-транспортеров, нуклеотид-связывающий домен (НСД), миметики АТФ.

В каждой живой клетке присутствуют трансмембранные белки-транспортеры семейства АВС, наиболее распространенными представителями класса являются Р-гликопротеин (Р-gp) и белок устойчивости рака молочной железы (BCRP). Функция транспортеров заключается в выбросе из клетки продуктов клеточного метаболизма, различных нежелательных низкомолекулярных соединений, среди которых как ксенобиотики, так и лекарственные препараты. С увеличением лекарственной нагрузки на клетки увеличивается экспрессия транспортеров, что снижает восприимчивость клеток к терапевтическим воздействиям. При этом у клеток развивается множественная лекарственная устойчивость и наблюдается уменьшение чувствительности клеток к спектру различных схем лечения.

На сегодняшний день для решения проблемы множественной лекарственной устойчивости клеток предлагается использование ингибиторов транспортеров, обладающих способностью снижать активность АВС-белков и, соответственно, выброс лекарственных препаратов из клеток. Все представленные ингибиторы действуют по принципу связывания с внутренней белковой полостью – трансмембранным доменом, ТМД [1]. Несмотря на разнообразие предложенных ингибиторов транспортеров, ни один из них не смог проявить необходимую активность во время клинических испытаний [2], и задача создания высокоэффективных ингибиторов АВС-белков сохраняет свою актуальность.

Вероятно, существующий подход к разработке ингибиторов исчерпал свои возможности, поэтому необходимо предложить альтернативную концепцию создания агентов с необходимой активностью. Было предложено рассмотреть в качестве мишени для ингибирования транспортеров наиболее консервативный элемент АВС-белков – нуклеотид-связывающий домен, НСД. НСД участвует в связывании и гидролизе АТФ, что необходимо для активации транспортеров и выброса лекарственного препарата из клеток. Предположительно, связывание НСД с соединениями, схожими по структуре с АТФ, позволит заблокировать транспортеры и сохранить терапевтический препарат в клетках.

Целью проводимого исследования являлась оценка способности миметиков АТФ (AICAR, DKPP, SN202, АМФ, рибавирин) снижать активность АВС-транспортеров в клетках аденокарциномы толстой кишки человека с МЛУ (HCT-116tax) для валидации предложенной концепции использования НСД в качестве мишени при создании эффективных ингибиторов транспортеров.

Для достижения поставленной цели был сформулирован ряд задач:

1. *In silico* оценка взаимодействия соединений с нуклеотид-связывающим доменом транспортеров;
2. Оценка влияния соединений на транспортную активность АВС-белков в химиорезистентных опухолевых клетках;
3. Оценка влияния соединений на АТФазную активность АВС-транспортеров;
4. Оценка влияния соединений на выживаемость опухолевых клеток с МЛУ в присутствии таксола.

Материалы и методы. *In silico* оценка взаимодействия соединений с НСД транспортеров состояла в проведении молекулярного докинга, при этом использовали структуры P-gr и BCRP, представленные в RCSB Protein Data Bank. Для получения трехмерных структур низкомолекулярных соединений, докинга и визуализации результатов использован пакет программ Schrödinger. Для оценки связывания использовали параметры GlideScore и Emodel.

Для оценки биологической активности ряда миметиков АТФ использовали ранее полученную клеточную линию, химиорезистентную к противоопухолевому препарату таксола. Для этого клетки HCT116 дикого типа культивировали в питательной среде DMEM в присутствии таксола, повышая концентрацию препарата по мере адаптации клеток. Начальная концентрация таксола составляла 0,01 мкМ, что вызывало гибель половины популяции клеток. Постепенное повышение концентрации препарата позволило получить клеточную линию со стабильной АВС-транспортеропосредованной устойчивостью к таксола в концентрации 1 мкМ (HCT116tax), оверэкспрессия транспортеров в этих клетках подтверждена при помощи ОТ-ПЦР.

Влияние миметиков АТФ на транспортную активность АВС-транспортеров в химиорезистентных опухолевых клетках оценивали по степени накопления клетками красителя hoechst 33342 (субстрата транспортеров). Клетки, предварительно высеванные на 96-луночный планшет, обрабатывали растворами миметиков АТФ в Opti-MEM в конечных концентрациях 12,5 мкМ, 25 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ, а также ингибиторами транспорта с разным механизмом действия в качестве контролей (1 мкМ тариквидара и 500 мкМ ортованадата натрия); использовали 1,25 мкМ hoechst 33342. Клетки, обработанные красителем без внесения ингибиторов, выступали в качестве контроля. После 30-минутного выдерживания планшета в темноте клетки анализировали с использованием планшетного ридера CLARIOstar и системы высокосодержательного анализа Operetta CLS (brightfield (excit./emmis. – transmission/650-760 нм), hoechst 33342 (excit./emmis. – 360-400 нм/410-480 нм)).

Оценку влияния миметиков АТФ на АТФазную активность транспортеров проводили при помощи люминесцентного анализа Pgr-Glo, используя мембранную фракцию, содержащую рекомбинантный белок P-gr. Помимо фиксации базового уровня АТФазной активности для анализа использовали ортованадат натрия (500 мкМ) в качестве ингибитора АТФазной активности и тариквидар (1 мкМ) в качестве стимулятора АТФазной активности. Миметики АТФ взяты в концентрации 100 мкМ. Ко всем пробам вносили раствор MgATP, и спустя 40 минут добавляли реагент для обнаружения непрореагировавшего АТФ на основе люциферазы. По истечении 20 минут свечение в лунках, пропорциональное избытку АТФ, фиксировали с использованием ридера CLARIOstar.

Влияние миметиков АТФ на выживаемость химиорезистентных клеток в присутствии таксола определяли с помощью МТТ-теста. Клетки за сутки до обработки высевали на 96-луночный планшет. Среду в лунках заменяли на Opti-Mem с 4 % FBS с таксолом и миметиками АТФ, либо 0,5 % ДМСО в качестве контроля. Конечные концентрации миметиков АТФ составили 100 мкМ и 200 мкМ. Для сравнения рассматривали тариквидар (1 мкМ) и ортованадат натрия (500 мкМ). Планшет инкубировали 48 часов при 37 °С и 5 % CO₂, после чего среду с препаратами удаляли и в каждую лунку вносили по 100 мкл 0,5 мг/мл раствора МТТ. Спустя 4 часа при 37 °С и 5 % CO₂ реагент удаляли, а образовавшиеся кристаллы формазана растворяли, добавляя в лунки по 100 мкл ДМСО. Абсорбцию полученных растворов (560 нм) фиксировали с использованием ридера CLARIOstar.

Результаты и обсуждение. В результате анализа связывания миметиков АТФ с нуклеотид-связывающим доменом АВС-транспортеров посредством компьютерного моделирования было определено, что структурные аналоги АТФ хорошо воспроизводят укладку АТФ и взаимодействуют с транспортерами за счет связывания с НСД. Это говорит о том, что подобные миметики АТФ могут быть потенциальными ингибиторами АВС-транспортеров.

Для оценки биологической активности миметиков АТФ была использована клеточная линия HCT116, устойчивая к 1 мкМ таксола. Подтверждено, что резистентность является Pgr- и BCRP-опосредованной – линия характеризуется повышенной на 2 порядка экспрессией соответствующих генов.

Оценку ингибирующей способности рассматриваемых соединений на транспортную активность АВС-белков проводили по накоплению ядерного красителя hoechst 33342, который в нормальных условиях выбрасывается из клеток. Hoechst 33342 является субстратом как P-gr, так и BCRP, поэтому его использование позволило рассмотреть комплексное влияние соединений на АВС-транспортеры. В результате было выявлено, что использование миметиков АТФ в

микромольном диапазоне концентраций привело к снижению активности транспортеров и увеличению накопления красителя в клетках почти в 5 раз. Ингибирующий эффект от миметиков АТФ соизмерим с эффектом от модельного ингибитора транспортеров ортованадата натрия, а также превышает эффект от тариквидара.

Ингибирующая способность структурных аналогов АТФ была подтверждена результатами, полученными при оценке влияния соединений на АТФ-азную активность транспортеров с использованием рекомбинантного Р-гр. Выброс веществ АВС-транспортерами сопровождается гидролизом молекул АТФ, связавшихся с НСА. Количество непрореагировавшего АТФ и, соответственно, свечение раствора в лунке указывает на функциональную способность соединения. Обработка Р-гр миметиками АТФ привела к снижению АТФ-азной активности транспортера, что свидетельствует о непосредственном взаимодействии веществ с белком и вытеснении АТФ из НСА.

Потенциальное ингибирующее воздействие миметиков АТФ на АВС-транспортеры также оценивали по выживаемости химиорезистентных клеток в присутствии таксола. Был проведен МТТ-тест с фиксированием накопленного клетками фиолетового продукта метаболизма реагента. Определено, что использование миметиков АТФ, ингибирующих АВС-транспортеры, привело к восстановлению чувствительности химиорезистентных клеток к препарату, к которому у клеток сформировалась стабильная устойчивость. Таким образом, миметики АТФ спровоцировали подавление защитного механизма клеток, а именно АВС-транспортер-опосредованного выброса таксола. В результате его клеточная доступность возросла, вызывая гибель опухолевых клеток. Степень восстановления чувствительности клеток с МЛУ к препарату при использовании миметиков АТФ сопоставима с результатом от применения тариквидара и ортованадата натрия.

Заключение. В результате проведенной научно-исследовательской работы валидирован новый подход к разработке ингибиторов АВС-транспортеров, а именно возможность использования в качестве мишени нуклеотид-связывающего домена АВС-транспортеров. В качестве потенциальных ингибиторов АВС-белков, действующих по принципу связывания с НСА, рассматривали миметики АТФ – АICAR, ДКРР, SN202, АМФ, рибавирин.

При помощи компьютерного моделирования показана возможность связывания соединений с НСА, воспроизводящих укладку АТФ. Механизм действия веществ (предотвращение гидролиза АТФ за счет непосредственного связывания с транспортером) подтвержден *in vitro*. В результате оценки биологического действия миметиков АТФ с использованием клеточной линии, устойчивой к таксолу, выявлена способность соединений ингибировать транспортную активность белков, снижая выброс из клеток как модельного красителя hoechst 33342, так и противоопухолевого препарата, что приводит к восстановлению чувствительности клеток к таксолу и их гибели.

Полученные данные подтверждают наше предположение о том, что НСА является перспективной мишенью для разработки высокоэффективных ингибиторов АВС-транспортеров, способных подавлять выброс веществ из клетки и повышать биодоступность различных лекарственных препаратов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 21-73-00296).

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.27.31: Биохимия опухолей

31.27.51: Биохимические проблемы фармакологии и химиотерапии

ЛИТЕРАТУРА

1. Kowal J., Ni D., Jackson S. M., Manolaridis I., Stahlberg H., Locher K. P. Structural basis of drug recognition by the multidrug transporter ABCG2 // *Journal of molecular biology*. 2021. N 433(13). P. 166980. Doi: 10.1016/j.jmb.2021.166980;
2. Lai J. I., Tseng Y. J., Chen M. H., Huang C. F., Chang P. M. Clinical perspective of FDA approved drugs with P-glycoprotein inhibition activities for potential cancer therapeutics // *Frontiers in oncology*. 2020. N 10. P. 12. Doi: 10.3389/fonc.2020.561936.

SUMMARY

INHIBITION OF ABC TRANSPORTER-MEDIATED EFFLUX BY ATP MIMETICS

Sagaidak A.V., postgraduate 4th year student (ORCID: 0000-0001-6280-1979, ResearcherID AAE-8356-2019),

Kindt D.N., 2nd year master's student

Academic advise: **Grigoreva T.A.**, PhD, senior researcher (ORCID 0000-0003-1271-0328, ResearcherID H-5814-2016)

St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), Research Laboratory «Molecular Pharmacology»

190013, St. Petersburg, Moskovsky pr., 26, Russian Federation

E-mail: aleksandrasagaidak@yandex.ru

The existing approach in overcoming the multidrug resistance of cells did not show proper results. There is a need for a new concept for the development of transporter inhibitors, in connection with which the Laboratory of Molecular Pharmacology proposed to consider the nucleotide-binding domain (NBD) as a new target for the inhibition of ABC transporters. To test the idea, the goal was to study the biological activity of ATP mimetics that bind to NSD using a chemoresistant tumor cell line as an example. It was found that ATP mimetics actually bind to NSD, reduce the transport and ATPase activity of ABC transporters, which made it possible to restore the sensitivity of cells to taxol. This proves the expediency of considering NSD as a target in the development of effective inhibitors of ABC proteins.

Keywords: *multidrug resistance (MDR), taxol, ABC transporters, Pgp, BCRP, ABC transporters inhibitors, nucleotide-binding domain (NBD), ATP mimetics.*

REFERENCES

1. Kowal J., Ni D., Jackson S. M., Manolaridis I., Stahlberg H., Locher K. P. Structural basis of drug recognition by the multidrug transporter ABCG2 // *Journal of molecular biology*. 2021. N 433(13). P. 166980. Doi: 10.1016/j.jmb.2021.166980;
2. Lai J. I., Tseng Y. J., Chen M. H., Huang C. F., Chang P. M. Clinical perspective of FDA approved drugs with P-glycoprotein inhibition activities for potential cancer therapeutics // *Frontiers in oncology*. 2020. N 10. P. 12. Doi: 10.3389/fonc.2020.561936.

УДК 61:615.2

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ АДИПОНЕКТИНА НА ЭНДОТЕЛИЙ СОСУДОВ

¹Сальманова А.И., студ. 5 курса

Руководители: ¹Арсениев Н.А., к.б.н., доцент, ²Таянский Д.А., д.м.н., доцент.

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

²Институт экспериментальной медицины

197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

E-mail: alisa.salmanova@spcpu.ru

Современный образ жизни приводит к увеличению частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поэтому представляется целесообразным изучение потенциальных мишеней, связанных с ССЗ, для снижения рисков. Адипонектин, адипокин, секретируемый жировой тканью, обладает многочисленными полезными эффектами, противостоящими сердечно-сосудистым заболеваниям, нарушениям регуляции метаболизма глюкозы и липидов, повышению чувствительности к инсулину, процессам окислительного стресса и воспаления, защищая клетки миокарда, и улучшая функции эндотелиальных клеток. Эти эффекты демонстрируют антиатеросклеротические и антигипертензивные свойства адипонектина, которые могут помочь в улучшении гипертрофии миокарда и уменьшении ишемии/реперфузии миокарда и инфаркта миокарда. В представленном обзоре непосредственно обсуждается антиатеросклеротическое влияние адипонектина на эндотелий сосудов при атерогенезе.

Ключевые слова: *адипонектин, сердечно-сосудистые заболевания, атерогенез, артериальная бляшка, адипокин, эндотелий сосудов.*

Изучение причин возникновения и прогрессирования атеросклероза является критически важным моментом в борьбе с ССЗ, так как в настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются самыми частыми причинами смертности в мире.

В последнее время все большее внимание привлекает жировая ткань, и те процессы, которые происходят в ней. Жировая ткань является активным эндокринным органом, а адипоциты, клетки жировой ткани, выделяют множество гормонов, известных как адипокины – пептидные регуляторные гормоны. Выявлена важная роль жировой ткани как иммунного и эндокринного органа, и её большое участие в развитии воспалительного процесса, который приводит к развитию начальных проявлений атеросклероза – предшественника многих метаболических нарушений и ССЗ [1,2].

Цель. Изучение механизмов действия адипонектина на эндотелий сосудов.

Задачи. Провести анализ литературы по заданной теме, оценить влияние адипонектина на эндотелиальные клетки при атерогенезе.

Адипонектин, циркулирующий белок, полученный из адипоцитов, играет важную роль в поддержании гомеостаза всего организма. Комплементарная ДНК адипонектина была впервые выделена путем крупномасштабного случайного секвенирования из человеческой библиотеки кДНК жировой ткани. Это коллагеноподобный белок, который исключительно синтезируется в белой жировой ткани и индуцируется при дифференцировке адипоцитов, циркулируя в относительно высоких концентрациях (микрограмм/миллилитр) в сыворотке крови. Мышиная и человеческая формы адипонектина были независимо выделены несколькими группами ученых в разных странах и ему были даны различные описательные названия: ACRP30, AdipoQ, apM1 или GBP28. Из всей этой номенклатуры название адипонектин (ApN) является наиболее распространенным [3,4]. Адипонектин обладает двумя уникальными свойствами: а) он циркулирует в очень высоких концентрациях, составляя примерно 0,01-0,05% от общего количества сывороточных белков. Его концентрация примерно на 3-6 порядков выше, чем у обычных гормонов и цитокинов, включая лептин, инсулин и интерлейкины. Несмотря на его изобилие, уровни циркулирующего адипонектина значительно изменяются при ряде состояний здоровья и влияют на этиологию и начало различных заболеваний; б) концентрация циркулирующего адипонектина обратно пропорциональна жировой массе тела, особенно висцеральной жировой массе, несмотря на его специфическую выработку адипоцитами. Другие факторы, происходящие из жировой ткани, такие как лептин, положительно коррелируют с жировой массой тела [5,7]. Важную роль в процессе атерогенеза занимает эндотелий, так как данный слой клеток является барьерным – через него проходят липопротеины из крови в интиму, а очаговая активации транспорта ЛПНП – одно из ключевых звеньев атерогенеза. Более того, эндотелий принимает участие в воспалительных реакциях, продуцируя различные медиаторы воспаления: молекулы клеточной адгезии, анти- и прокоагулянты, vasoактивные пептиды, окись азота NO, активные формы кислорода, а также участвует в тромбообразовании, регуляции кровотока, а данные процессы связаны с развитием атеросклероза и его осложнениями [10]. Эндотелий в определенных

местах сосудистой стенки, таких как области искривлений, отхождения ветвей крупных артерий, подвергается воздействию турбулентного кровотока, что переводит его в проатерогенное состояние, которое заключается в снижении его барьерных свойств, повышая адгезивные, провоспалительные и протромботические [5,6,7]. Адипонектин может уменьшать воспалительные реакции. Сообщалось, что адипонектин снижает мРНК и белок CRP и ингибирует стимуляцию передачи сигналов транскрипционного фактора NF- κ B и секрецию ФНО- α из макрофагов. Адипонектин подавляет индуцированную ФНО- α адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам аорты человека и экспрессию определенных молекул адгезии. Кроме того, адипонектин снижает экспрессию молекул клеточной адгезии и активацию Ил-8 и NF κ B за счет снижения ФНО- α в эндотелиальных клетках [3,7]. Установлено, что адипонектин содержится в атеросклеротических поражениях, но не в нормальной интиме аорты человека. Отложения адипонектина носят очаговый характер и обнаружены во всех зонах стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек: в эндотелии, в фиброзной покрышке и в атероматозном ядре. Впервые выяснено, что адипонектин не синтезируется в интиме аорты человека [11]. На модели культивируемого монослоя эндотелиоцитов обнаружено, что транспорт адипонектина через эндотелий индуцируется ФНО α . Но было показано, что адипонектин непосредственно не влияет на транспорт ЛПНП через эндотелий. В основном, ЛПНП проникают через эндотелиальные клетки путем трансцитоза (с участием кавеолиновых пузырьков и рецепторов ALK1 (активно-подобная киназа) и скэвенджер-рецепторов SR-B1), а в некоторых источниках упоминается парациеллюлярный механизм (перенос через межклеточное пространство). На транспорт ЛПНП через эндотелий оказывает влияние множество факторов, например, локальные гемодинамические сдвиги, продукция АФК и провоспалительных цитокинов, накопление в субэндотелии окисленных ЛПНП, шеддинг гликокаликса и белков межклеточных контактов активированными макрофагами матриксных металлопротеиназ могут оказывать непосредственное влияние на скорость прохождения ЛПНП через эндотелий. Требуется дальнейшее изучение влияния адипонектина на процессы трансцитоза в эндотелиальных клетках, а также на скорость трансэндотелиального переноса ЛПНП [8,9,11]. Исследования *in vitro* показали, как уже упоминалось, что адипонектин может предотвращать неблагоприятные эффекты ФНО- α , других цитокинов и высоких концентраций глюкозы на эндотелий, которые включают воспалительный сигнальный каскад, усиливают взаимодействие лейкоцитов с эндотелием и, как следствие, ведут к развитию начальных стадий атеросклероза. Адипонектин защищает эндотелиальный монослой от повышения его проницаемости, вызванной ангиотензином II и ФНО- α , путем модуляции микротрубочек и стабилизации цитоскелета. Исследования на мышах показывают, что заместительная терапия адипонектином в глобулярной форме устраняет воспалительный фенотип эндотелия микрососудов, что говорит о возможной терапевтической пользе глобулярного адипонектина и, возможно, других синтетических форм адипонектина *in vivo* [11]. Адипонектин связывается с клетками эндотелия аорты и ингибирует ФНО- α -индуцированную экспрессию адгезионных молекул. Путем подавления продукции эндотелиальных молекул клеточной адгезии реализуется противовоспалительный эффект адипонектина в сосудистой стенке. Большие количества адипонектина попадают с током крови во все ткани и контактируют с сосудистой стенкой. В иммуногистохимических исследованиях с антителами к адипонектину говорится, что в нормальной сосудистой стенке кролика нет белка адипонектина, однако его очень много поврежденной сосудистой стенке, что объясняется свойством адипонектина связывать субэндотелиальный коллаген V, VIII и X типов. Когда эндотелиальный барьер повреждается атакующими факторами, такими как окисленные ЛПНП, химические субстанции и механический стресс, адипонектин аккумулируется в субэндотелиальном пространстве сосудистой стенки, связываясь с субэндотелиальным коллагеном, где и реализуются его антиатерогенные свойства [11,14].

Механизм предотвращения развития атеросклероза и разрыва бляшек адипонектином состоит в следующем: адипоциты обильно секретируют адипонектин в плазму, и он попадает с кровотоком внутрь сосудистой стенки. Адипонектин проходит в поврежденную стенку сосуда, связывается с субэндотелиальным коллагеном, ингибирует адгезию моноцитов к клеткам эндотелия путем подавления экспрессии адгезионных молекул; ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и уменьшает аккумуляцию холестерина в макрофагах, подавляя экспрессию скэвенджер-рецептора [11,15,16]. Помимо этого, адипонектин может защищать бляшки от разрыва, индуцируя тканевые ингибиторы металлопротеиназ. Адипонектин супрессирует прикрепление моноцитов к клеткам эндотелия сосудов, ингибируя экспрессию адгезионных молекул, таких как VCAM 1 (vascular cell adhesion molecule 1, васкулярная молекула клеточной адгезии 1), ICAM 1 (intracellular adhesion molecule 1, молекула внутриклеточной адгезии 1) и E-селектин через подавление активации ядерного фактора NF- κ B. Адипонектин также ослабляет индуцированную ростовыми факторами пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов посредством ингибирования митогенактивируемой протеинкиназы. И, наконец, он подавляет образование пенистых клеток, ингибируя экспрессию скэвенджер-рецептора класса A [11,13]. Большинство противовоспалительных влияний адипонектина, изученных *in vitro*, связаны с активацией эндотелиальной NO синтазы (eNOS) и увеличением продукции оксида азота в эндотелии сосудов. Многие группы исследователей показали увеличение продукции eNOS в ответ на адипонектин. Влияние адипонектина на метаболизм глюкозы и липидов также опосредовано AMP-киназой, роль которой наиболее полно изучена в печени, скелетной мышце и жировых клетках. AMP-киназа также опосредует некоторые сосудистые эффекты адипонектина в эндотелиальных клетках, в частности активацию eNOS. Увеличение продукции eNOS адипонектином связано с активацией AMP-киназы и с запуском сигнального пути посредством фосфатидилинозитол-3-киназы [3,12].

Заключение. Найдены тематические литературные источники. На их основе изучены механизмы воздействия адипонектина на эндотелий сосудов. Анализ литературных данных показал, что адипонектин оказывает влияние на эндотелиальные клетки за счет ингибирования взаимодействий между лейкоцитами и клетками эндотелия путем снижения E-селектина и молекул адгезии клеток сосудов, индуцируемых ФНО- α , резистинном и интерлейкинами, а также за счет увеличения эндотелиального оксида азота NO, что в результате приводит к ослаблению прикрепления моноцитов к эндотелиальным клеткам.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 76.01.11 Современное состояние и перспективы развития
76.01.21 Организация научно-исследовательских работ

ЛИТЕРАТУРА

1. Сметнев С. А., Мешков А. Н. Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза // РФК. 2015. Т. 11. N 5. С. 522-528.
2. Теряева Н. Б. Адипокины: регуляция энергетического метаболизма и патогенез сердечно-сосудистых заболеваний // Креативная Кардиология. 2007. N 1-2 С. 20-5.
3. Yanai H., Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives // International journal of molecular sciences. 2019. Vol. 20. N 5. С. 1190.
4. Chandran M. [et al.]. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? // Diabetes care. – 2003. Vol. 26. №. 8. С. 2442-2450.
5. Nguyen T. M. D. Adiponectin: role in physiology and pathophysiology // International journal of preventive medicine. 2020. Vol. 11. P. 136. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20. PMID: 33088464
6. Wong G. W., Wang J., Hug C., Tsao T.S., Lodish H.F. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs // Proc Natl Acad Sci U S A. 2004. Vol. 101. P.10302-7.
7. Таянский Д. А., Денисенко А. Д. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов // Ожирение и метаболизм. 2021. Т. 18. N 2. С. 103-111.
8. Ouedraogo R., Wu X., Xu S.Q. [et al.]. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway // Diabetes. 2006. Vol. 55. N 6. P. 1840–1846.
9. Goldstein B. J. Scalia R. Adipokines and vascular disease in diabetes // Curr. Diab. Rep. 2007. Vol. 7. N 1. P. 25–33.
10. Zhu W., Cheng K. K., Vanhoutte P. M. [et al.]. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention // Clin. Sci. (Lond) 2008. Vol. 114. N 5. P. 361374
11. Парфенова Н. С., Таянский Д. А. Адипонектин: влияние на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения // АГ. 2013. Т. 19. N 1. С. 84-96.
12. Motoshima H., Wu X., Mahadev K., Goldstein B.J. [et al.]. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004. Vol. 315. N 2. P. 264–271
13. Таянский Д. А., Пигаревский П. В., Мальцева С. В., Малашичева А. Б., Докшин П. М., Успенский В. Е., Лизунов А. В., Орлов С. В., Мальцева О. Н., Агеева Е. В., Денисенко А. Д. Адипонектин в нормальной и атеросклеротически измененной интиме аорты человека. Архив патологии. 2022. Т. 84. N 6. С. 16-22
14. Пальцева Е. М., Константинова С. В., Северин С. Е. Новые биомаркеры: адипонектин в современной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. 2009. Т. 49. N 10. С. 65-74.
15. Kumada M., Kihara S., Ouchi N. [et al.]. Adiponectin specifically increases tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages // Circulation. 2004. Vol. 109. N 17. P. 2046–2049.
16. Kadovaki T., Yamauchi T., Kubota N. Physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in peripheral tissues and the central nervous system // February Bulletin. 2008. Vol. 582. N 1. P. 74-8

SUMMARY

STUDY OF THE MECHANISMS OF ACTION OF ADIPONECTIN ON THE VASCULAR ENDOTHELIUM

Salmanova A.I., 5th year student

Scientific supervisor: ¹Arseniev N.A., PhD, Associate Professor, ²Tanyansky D.A., MD, Associate Professor.

¹Sankt-St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

²Institute of Experimental Medicine,
197376, Saint Petersburg, Akademika Pavlova str., 12, Russian Federation

E-mail: alisa.salmanova@spcpu.com

Lifestyle changes have led to an increase in the incidence of cardiovascular diseases (CVD); therefore, potential targets against CVD should be studied to reduce its risks. Adiponectin, adipokine secreted by adipose tissue, has numerous beneficial effects against cardiovascular diseases associated with impaired glucose and lipid metabolism, including regulation of glucose and lipid metabolism, increased insulin sensitivity, reduction of oxidative stress and inflammation, protection of myocardial cells, and improvement of endothelial cell function. These effects demonstrate the anti-atherosclerotic and antihypertensive properties of adiponectin, which may help in improving myocardial hypertrophy and reducing myocardial ischemia/reperfusion and myocardial infarction. This review discusses the anti-atherosclerotic effect of adiponectin on vascular endothelium during atherogenesis.

Keywords: *adiponectin, cardiovascular diseases, atherogenesis, vulnerable plaque, adipokine, vascular endothelium.*

REFERENCES

1. Smetnev Stepan Aleksandrovich, Meshkov Aleksey Nikolaevich. Rol' peptidnyh gormonov (adiponektin, leptin, insulin) v patogeneze ateroskleroza // RFK. 2015. N 5. P. 522-528. (in Russ).

2. Teryaeva N. B. Adipokiny: regulyaciya energeticheskogo metabolizma i patogenez serdechno-sosudistyh zabolevanij. *Kreativnaya Kardiologiya*. 2007. N 1-2. P.20-5. (in Russ)
3. Yanai H., Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives // *International journal of molecular sciences*. 2019. Vol. 20. N 5. C. 1190.
4. Chandran M. [et al.]. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? // *Diabetes care*. – 2003. Vol. 26. №. 8. C. 2442-2450.
5. Nguyen T. M. D. Adiponectin: role in physiology and pathophysiology // *International journal of preventive medicine*. 2020. Vol. 11. P. 136. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20. PMID: 33088464
6. Wong G. W., Wang J., Hug C., Tsao T.S., Lodish H.F. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004. Vol. 101. P.10302
7. Tanyanskij D. A., Denisenko A. D. Vliyanie adiponektina na obmen uglevodov, lipidov i lipoproteinov: analiz signal'nyh mekhanizmov // *Ozhirenie i metabolizm*. 2021. Vol. 18. N. 2. P. 103-111 (in Russ).
8. Ouedraogo R., Wu H., Xu S.K. et al. Suppression by adiponectin of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence of involvement of the cAMP signaling pathway // *Diabetes*. 2006. V.55. No. 6. pp. 1840-1846. 62.
9. Goldstein B. J. Scalia R. Adipokines and vascular disease in diabetes // *Curr. Diab. Rep*. 2007. Vol. 7. N 1. P. 25–33.
10. Zhu W., Cheng K. K., Vanhoutte P. M. [et al.]. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention // *Clin. Sci. (Lond)* 2008. Vol. 114. N 5. P. 361374
11. Parfenova N. S., Tanyanskij D. A. Adiponektin: vliyanie na metabolicheskie i serdechno-sosudistye narusheniya // *AG*. 2013. T. 19. N 1. C. 84-96.
12. Motoshima H., Wu X., Mahadev K., Goldstein B.J. [et al.]. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2004. Vol. 315. N 2. P. 264–271
13. Tanyanskij D. A., Pigarevskij P. V., Mal'ceva S. V., Malashicheva A. B., Dokshin P. M., Uspenskij V. E., Lizunov A. V., Orlov S. V., Mal'ceva O. N., Ageeva E. V., Denisenko A. D. Adiponektin v normal'noj i ateroskleroticheski izmenennoj intime aorty cheloveka // *Arhiv patologii*. 2022. Vol. 84(6). P. 16-22. (In Russ.)
14. Pal'ceva E. M., Konstantinova S. V., Severin S. E. Novye biomarkery: adiponektin v sovremennoj diagnostike serdechno-sosudistyh zabolevanij // *Kardiologiya*. 2009. Vol. 49. N 10. P. 65-74 (in Russ)
15. Kumada M., Kihara S., Ouchi N. [et al.]. Adiponectin specifically increases tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages // *Circulation*. 2004. Vol. 109. N 17. P. 2046–2049.
16. Kadovaki T., Yamauchi T., Kubota N. Physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in peripheral tissues and the central nervous system // *February Bulletin*. 2008. Vol. 582. N 1. P. 74-8

УДК 61:615.072

ОЦЕНКА НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

Сотникова Т.В., студ. 5 курса (ORCID: 0009-0004-8991-7866),

Жигалина А.А., асп. 3 г.о. (ORCID: 0000-0002-2881-8707)

Научный руководитель: Стрелова О.Ю., д. фарм.н., доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии
(ORCID: 0000-0001-6737-1023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, Российская Федерация

E-mail: tatyana.sotnikova@spcru.ru

Оценка неопределенности результатов измерения необходимый шаг для достижения метрологической прослеживаемости. В статье дан обзор методов и подходов определение неопределенности в разных случаях. На примере титрования генистеина указаны выявленные источники неопределенности, дан расчет неопределенности для каждого компонента. Также была определена суммарная и расширенная неопределенности. В результате, расчет неопределенности количественного определения генистеина показал значение $98,82 \pm 5,24\%$.

Ключевые слова: стандартный образец, генистеин, неопределенность результатов измерения, прослеживаемость.

Применение стандартных образцов (СО) обеспечивает метрологическую сопоставимость и сходимость результатов анализа, выполненных в разных лабораториях, разными аналитиками, в разное время. Для сертифицированных стандартных образцов одним из требований является указание неопределенности аттестованного значения. Оценивание неопределенности измерений является необходимым элементом для установления метрологической прослеживаемости – свойство результата измерения, в соответствии с которым результат может быть соотнесен с основой для сравнения через документированную непрерывную цепь калибровок, каждая из которых вносит вклад в неопределенность измерений [1].

Полученные результаты измерения физической величины должны сопровождаться некоторой количественной характеристикой качества данных измерений, чтобы при использовании данного результата возможно было оценить их достоверность. Без такой информации результаты измерений нельзя сопоставить ни друг с другом, ни со значениями, указанными в

технических условиях или стандарте. Это требует наличия простой в применении, понятной и общепризнанной процедуры, позволяющей характеризовать качество результата измерений, т.е. оценивать и выражать его неопределенность [2].

Неопределенность измерения – параметр, относящийся к результату измерения и характеризующий разброс значений, которые могли бы быть обоснованно приписаны измеряемой величине. По мере наблюдаемого ужесточения допусков в технологических процессах роль неопределенности измерений при оценке соответствия этим допускам все более возрастает. Центральную роль неопределенность измерения играет также при оценке качества стандартных образцов [3].

Так как любое измерение имеет некое отклонение, то обычно результат измерения является только аппроксимацией или оценкой значения измеряемой величины и, таким образом, будет полным только в том случае, если он сопровождается указанием неопределенности этой оценки.

В настоящее время выделяют три надежных способа (подхода), по количественной оценке, неопределенности измерения.

1. Метод моделирования, изложенный в «Руководство по выражению неопределенности в измерениях» GUM, с применением закона распределения неопределенности.

2. Метод моделирования Монте-Карло (Приложение 1 к GUM) [4].

3. Эмпирические методы, основанные на внутрилабораторном или межлабораторном исследовании методов измерений (испытаний).

Метод Монте-Карло применим, когда модель не дифференцируема или сильно нелинейная, а также когда распределение значительно отличается от нормального.

Эмпирические подходы, которые включают результаты внутрилабораторных или межлабораторных исследований, находят применение там, где нельзя применить метод моделирования и смоделировать вклады влияющих величин в неопределенность, а также когда имеется вся необходимая информация по межлабораторным или внутрилабораторным исследованиям для расчета неопределенности измерений [5].

Очень часто для оценки неопределенности необходимо применять комбинацию различных подходов

Метод моделирования является наиболее разработанным и широко используемым для оценки неопределенности измерений. Он заключается в установлении модели измерений, которая связывает измеряемую величину с влияющими величинами, расчете стандартной неопределенности каждой влияющей величины и оценке с учетом весовых коэффициентов (коэффициентов чувствительности) стандартной неопределенности измеряемой величины. При использовании этого метода предполагается, что поправки на значимые систематические эффекты включены в модель. Применение закона пространства неопределенности дает возможность оценить суммарную неопределенность, связанную с результатом [5].

Целью нашего данного исследования было определить неопределенность результатов количественного определения стандартного образца генистеина.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся генистеин 96%, (ABCRCGuteChemic, Испания). Количественное определение методом неводного титрования проводили на рН-метре лабораторном F-20 (METTLER TOLEDO, США) в среде ДМФА х.ч., (АО «ЭКОС-1», Россия). Все результаты были посчитаны с помощью программы EXCEL (Microsoft).

Результаты и обсуждения. Одним из подходов к количественному определению вещества как стандартного образца является использование абсолютного метода, то есть без использования сравнительных методов, такого как титриметрия. Генистеин по своей природе изофлавоон, который не растворим в воде, и является очень слабой кислотой. Исходя из этих особенностей его свойств, было выбрано неводное титрование с потенциометрическим определением конечной точки титрования [6,7,8]. Схема методики представлена на рисунке 1.

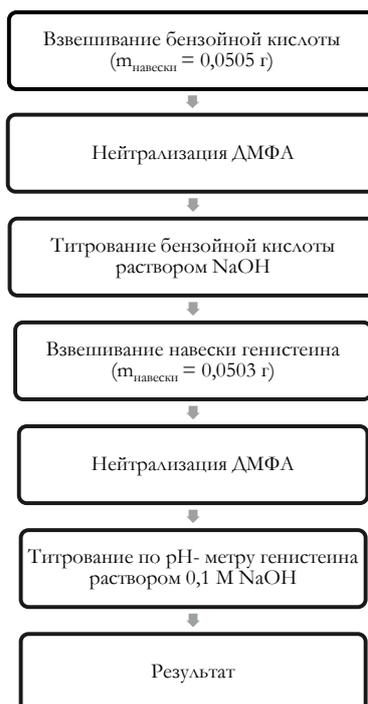


Рисунок 1. Схема проведения количественного определения генистеина

Затем была построена модель измерения. Стадия моделирования является чрезвычайно важной, так как в ней необходимо учесть все источники неопределенности. Источниками неопределенности могут быть пробоотбор, условия окружающей среды, чистота реактивов, погрешность приборов, вычислительные эффекты, влияние оператора и др.

С целью обобщения источников неопределенности измеряемую (выходную) величину и выявленные источники неопределенности: входные величины и величины, на них влияющие, целесообразно представить на диаграмме «причина – следствие» (рис. 2).

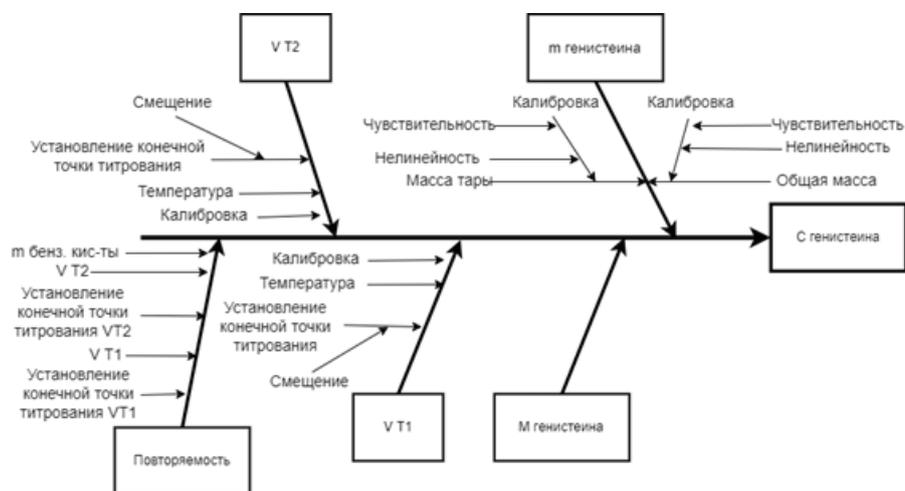


Рисунок 2. Диаграмма «причина – следствие»

Следующим этапом после выявления источников неопределенности является количественное описание неопределенностей, возникающих от этих источников. Это может быть сделано двумя путями:

– оценением неопределенности, возникающей от каждого отдельного источника с последующим суммированием составляющих;

– непосредственным определением суммарного вклада в неопределенность от некоторых или всех источников с использованием данных внутрилабораторных или межлабораторных исследований об эффективности метода в целом [5].

Оценивание неопределенности от каждого источника возможно двумя способами: по типу А и по типу В [3]. Классификация по типам А и В введена только для указания на наличие двух разных способов оценивания составляющих неопределенности и для удобства обсуждения. Ее не следует интерпретировать как различие в природе составляющих неопределенности, полученных разными методами оценивания. Оба способа оценивания основаны на распределении вероятностей, и независимо от способа оценивания составляющие неопределенности количественно характеризуются одним и тем же параметром: дисперсией или стандартным отклонением.

При оценивании неопределенности по типу А часто делают предположение, что распределение, наилучшим образом соответствующее входной величине X в условиях имеющихся повторных независимых показаний, это распределение Гаусса. В таком случае X характеризуется математическим ожиданием, наилучшей оценкой которого является среднее арифметическое показаний, и стандартным отклонением, равным стандартному отклонению среднего арифметического. Если неопределенность оценивают по малому числу показаний (являющихся мгновенными реализациями величины, распределенной по нормальному закону), то соответствующим распределением будет t -распределение [3].

При оценивании неопределенности по типу В часто единственной доступной информацией является то, что X лежит в определенном интервале $[a, b]$. Имеющую информацию о величине X необходимо правильно описать с помощью функции распределения вероятностей, чтобы затем определить оценки величин и их стандартные отклонения [3]. При этом используются следующие основные распределения:

1. Прямоугольное (равномерное);
2. Треугольное;
3. Трапецеидальное;
4. U-образное (арксинуса);
5. Нормальное (Гауса).

Наиболее часто в химических исследованиях встречаются треугольное и прямоугольное распределения.

Прямоугольное распределение применяется, когда об измеряемой величине известно только, что ее значение наверняка лежит в определенной области и что каждое значение между границами этой области с одинаковой вероятностью может приниматься в расчет.

$$u(x) = \frac{a}{\sqrt{3}}$$

Данное распределение применяется в случаях, когда в сертификате или иной технической документации на оборудование и аппараты даны пределы без указания уровня доверия. Также прямоугольное распределение используется при расчете неопределенности исследования, проводимом в нестандартных температурных условиях. Например, по данным

производителя мерной посуды колбу калибровали при температуре 20 °С, в то время как температура в лаборатории колеблется в пределах ± 4 °С. Неопределенность, вызванную этим эффектом, можно вычислить исходя из указанного диапазона температур и коэффициента объемного расширения. Объемное расширение жидкостей существенно больше, чем объемное расширение стекла, поэтому следует учитывать только первую составляющую. Коэффициент объемного расширения воды равен $2,1 \times 10^{-4}$ °С⁻¹. Неопределенность измерений молярной массы вещества также рассчитывается через прямоугольное распределение. Неопределенность молярной массы соединения можно определить, суммируя неопределенности атомных масс составляющих его элементов. Таблица атомных масс, включающая оценки неопределенности, раз в два года публикуется ИЮПАК в *Journal of Pure and Applied Chemistry*.

Треугольное распределение применяется, когда доступная информация относительно значений величины менее ограничена, чем для прямоугольного распределения. Значения возле среднего арифметического более вероятны, чем у границ. Оценка получена в форме максимальных значений диапазона ($\pm a$), описанного симметричным распределением вероятностей.

$$u(x) = \frac{a}{\sqrt{6}}$$

Данное распределение применяется при вычислении неопределенности вносимой, например, мерной посудой. Так как в реальном процессе производства мерной посуды номинальные значения объема более вероятны, чем крайние значения. Получающееся в результате распределение вероятностей лучше аппроксимировать треугольным распределением, чем прямоугольным.

Типичными выходными данными подхода моделирования является «бюджет неопределенности», дающий возможность получить итоговую оценку суммарной стандартной неопределенности результата измерения из неопределенностей входных величин. Бюджет неопределенности включает данные о каждой «входной величине» и ее вкладе в результат измерения и неопределенность, и сами данные о результате измерения и ее неопределенности.

В результате расчетов неопределенности неводного титрования генистеина был получен бюджет неопределенности, представленный в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты неопределенности количественного определения генистеина

	Наименование	Значение x	Стандартная неопределенность u(x)	Относительная стандартная неопределенность u(x)/x	Относительная суммарная стандартная неопределенность	Расширенная неопределенность
m бенз. кис-ты	Масса бензойной кислоты	0,0505 г	0,0001	0,0023	0,0265	5,24
V _{T2}	Объем NaOH, пошедший на титрование бензойной кислоты	4,15 мл	0,1665	0,0106		
m генист.	Масса генистеина	0,0503 г	0,0001	0,0023		
M генист.	Молярная масса генистеина	270,24 г/моль	0,0176	0,0000651		
V _{T1}	Объем NaOH, пошедший на титрование генистеина	1,85 мл	0,1665	0,0241		

При оценивании неопределенности с целью установления суммарной неопределенности от разных источников необходимо производить суммирование относительных стандартных неопределенностей входных величин.

$$\frac{u_c(c_{\text{генист.}})}{c_{\text{генист.}}} = \sqrt{\left(\frac{u(m_{\text{бенз.}})}{m_{\text{бенз.}}}\right)^2 + \left(\frac{u(V_{T2})}{V_{T2}}\right)^2 + \left(\frac{u(m_{\text{генист.}})}{m_{\text{генист.}}}\right)^2 + \left(\frac{u(M_{\text{генист.}})}{M_{\text{генист.}}}\right)^2 + \left(\frac{u(V_{T1})}{V_{T1}}\right)^2} = 0,0265$$

$$\Rightarrow u_c(c_{\text{генист.}}) = c_{\text{генист.}} * \frac{u_c(c_{\text{генист.}})}{c_{\text{генист.}}} = 98,82 * 0,0265 = 2,62$$

Расширенную неопределенность U получают путем умножения стандартной неопределенности выходной величины $u_c(y)$ на коэффициент охвата k.

При выборе значения коэффициента охвата следует учитывать:

- требуемый уровень достоверности;
- информацию о предполагаемом распределении;
- информацию о количестве наблюдений, использованных для оценки случайных эффектов [5].

Часто на практике принимают k = 2 для интервала, имеющего доверительную вероятность P = 95% и k = 3 для интервала, имеющего доверительную вероятность P = 99% [2].

Так как бюджет неопределенности содержит информацию об относительных величинах вкладов различных входных величин в неопределенность, то эта информация может быть использована для улучшения методики измерения и повышения ее точности.

Заключение. Таким образом, расчет неопределенности результатов измерения является необходимым условием для обеспечения прослеживаемости, так как абсолютных значений не существует. Неопределенность измерения можно представить через степень уверенности. Такая неопределенность будет отражать неполноту знания об измеряемой величине. Понятие «уверенности» очень важно, так как оно перемещает метрологию в сферу, где результат измерения должен рассматриваться и численно определяться в терминах вероятностей, которые выражают степень доверия.

Расчет неопределенности измерений путем оценивания, возникающей от каждого отдельного источника с последующим суммированием составляющих, показал значение $98,82 \pm 5,24\%$.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

1. Р 50.2.058-2007. Государственная система обеспечения единства измерений. Оценивание неопределенностей аттестованных значений стандартных образцов: дата введения 2008-08-01 // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200060953> (дата обращения: 02.02.2023)
2. ГОСТ Р 54500.3-2011. Руководство ИСО/МЭК 98-3:2008. Неопределенность измерения. Часть 3. Руководство по выражению неопределенности измерения: дата введения 2012-01-01 // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200088855> (дата обращения: 02.02.2023)
3. ГОСТ Р 54500.1-2011/Руководство ИСО/МЭК 98-1:2009 Неопределенность измерения. Часть 1. Введение в руководства по неопределенности измерения: дата введения 20-01-01 // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200088854> (дата обращения: 02.02.2023)
4. JCGM 100:2008. Evaluation of measurement data – Guide to the expression of uncertainty in measurement. Working Group 1 of the Joint Committee for Guides in Metrology // Bureau International des Poids et Mesures. URL: https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM_100_2008_E.pdf/cb0ef43f-baa5-11cf-3f85-4dcd86f77bd6 (дата обращения: 02.02.2023)
5. Заяц Н. И., Стасевич О. В. Оценка неопределенности измерений: учебно-методическое пособие для студентов вузов по специальности 1-54 01 03 «Физико-химические методы и приборы контроля качества продукции». Минск: БГТУ, 2012. 91 с. URL: <https://elib.belstu.by/handle/123456789/3504> (дата обращения: 02.02.2023)
6. ОФС.1.1.0007.18 «Стандартные образцы» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. 1. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/185/> (дата обращения: 02.02.2023)
7. ОФС.1.2.3.0014.15 «Кислотно-основное титрование в неводных средах» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. 1. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/1047/> (дата обращения: 02.02.2023)
8. ФС.2.1.0175.18 «Рутозид тригидрат Рутозид *Rutosidum trihydricum*» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. 3. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol3/1503/> (дата обращения: 02.02.2023)

SUMMARY

ESTIMATION OF UNCERTAINTY OF QUANTITATIVE DETERMINATION RESULTS IN PHARMACEUTICAL ANALYSIS

Sotnikova T.V., 5th year student (ORCID: 0009-0004-8991-7866),

Zhigalina A.A., postgraduate student in 3rd year of study (ORCID: 0000-0002-2881-8707)

Academic supervisors: **Strelova O.Y.**, PharmDr., Assoc. Prof.,

Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry (ORCID: 0000-0001-6737-1023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: tatyana.sotnikova@spcpu.ru

Estimation of uncertainty of measurement results is a necessary step to achieve metrological traceability. The article provides an overview of methods and approaches for determining uncertainty in different cases. The identified sources of uncertainty, the calculation of uncertainty for each component are indicated by the example of titration of genistein. The total and extended uncertainty was also determined. As a result, the calculation of the uncertainty of the quantitative determination of genistein showed a value of $98.82 \pm 5.24\%$.

Keywords: *RS (reference material), genistein, uncertainty of measurement results, traceability.*

REFERENCES

1. R 50.2.058-2007. Gosudarstvennaya sistema obespecheniya edinstva izmerenij. Ocenivanie neopredelennostej attestovanny`x znachenij standartny`x obrazczov: data vvedeniya 2008-08-01. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200060953> (Accessed: 02.02.2023) (in Russ)
2. GOST R 54500.3-2011. Rukovodstvo ISO/ME`K 98-3:2008. Neopredelennost` izmereniya. Chast` 3. Rukovodstvo po vy`razheniyu neopredelennosti izmereniya: data vvedeniya 2012-01-01. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200088855> (Accessed: 02.02.2023) (in Russ)

3. GOSTR 54500.1-2011. Rukovodstvo ISO/ME`K 98-1:2009. Neopredelennost` izmereniya. Chast` 1. Vvedenie v rukovodstva po neopredelennosti izmereniya: data vvedeniya 2012-01-01. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200088854> (Accessed: 02.02.2023) (in Russ)
4. JCGM 100:2008. Evaluation of measurement data – Guide to the expression of uncertainty in measurement. Working Group 1 of the Joint Committee for Guides in Metrology. Available at: https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM_100_2008_E.pdf/cb0ef43f-baa5-11cf-3f85-4dcd86f77bd6 (Accessed: 02.02.2023)
5. Zayacz N. I., Stasevich O. V. Ocenka neopredelennosti izmerenij: ucheb.-metod. Posobiedlya studentov special`nosti 1-54 01 03 «Fiziko-ximicheskie metody` ipribory` kontrolya kachestva produkcii». Minsk: BG`TU, 2012. 91 p. Available at: <https://elib.belstu.by/handle/123456789/3504> (Accessed: 02.02.2023) (in Russ)
6. OFS.1.1.0007.18 «Standartnye obrazcy» // Gosudarstvennaja farmakopeja RF. XIV ed. 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/185/> (Accessed: 02.02.2023) (in Russ)
7. OFS.1.1.0014.15 «Kislotno-osnovnoe titrovanie v nevodny`x sredax» // Gosudarstvennaja farmakopeja RF. XIV ed. 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/1047/> (Accessed: 02.02.2023) (in Russ)
8. FS.2.1.0175.18 «Rutozid trigidrat Rutozid Rutosidum trihydricum» // Gosudarstvennaja farmakopeja RF. XIV ed. 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol3/1503/> (Accessed: 02.02.2023) (in Russ)

УДК 616:002.2

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ В МОЗГЕ¹Степанов Г.С., студ. 5 курса (ORCID: 0000-0001-7959-8559)

Руководители: ¹Арсениев Н.А., к.б.н., доцент, ²Карпенко М.Н., д.б.н., доцент
¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
²Институт экспериментальной медицины
 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация
E-mail: georgij.stepanov@spcru.ru

Иммунная и центральная нервная системы взаимосвязаны, что подтверждается возможностью периферических цитокинов и нейроангител проникать в мозг по нервным стволам, через фенестрированный эндотелий капилляров в циркумвентрикулярном органе и безбарьерные зоны, их влиянием на нейротрансмиттерные системы и биоэлектрическую активность с модуляцией поведенческих реакций. При антиген-индуцированной активации иммунитета в ЦНС повышается уровень интерлейкинов, а в тканях мозга, гипоталамусе и гиппокампе, имеются цитокиновые рецепторы. В норме ГКС вызывают торможение выброса провоспалительных цитокинов и оказывают тормозящее действие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Для их безопасного использования необходим учет влияния на головной мозг – нейропластичность и нейровоспаление.

Ключевые слова: дексаметазон, глюкокортикоиды, противовоспалительные цитокины, провоспалительные цитокины, нейровоспаление, гиппокамп.

Дексаметазон, являясь глюкокортикостероидом (ГКС), взаимодействует с цитозольными рецепторами в клетках органов-мишеней, в результате чего образуется комплекс гормона с рецептором, проникающий в ядро и вызывающий экспрессию или депрессию мРНК, которая влияет на синтез белков на рибосомах, обуславливая их плеiotропное действие: противовоспалительное, противоаллергическое и иммуносупрессорное. Рецепторы к ГКС имеются в клетках практически всех тканей организма человека, в том числе в клетках иммунной системы [1]. Гормоны также могут отвечать за нейропластичность – нейростероиды способствуют образованию новых синапсов, а ГКС выделяются во время стресса и токсически действуют на нейроны и их связи [2,3]. В настоящее время при применении ГКС не учитывается их влияние на головной мозг.

Целью и задачами работы является анализ литературных данных об эффектах воздействия глюкокортикоидов на головной мозг и влиянии ГКС на продукцию цитокинов в мозге.

Основная часть. В рамках исследования проанализирована сущность противовоспалительного и иммуносупрессивного эффектов ГКС, которые реализуются посредством:

- кортизол зависимого апоптоза. Установлено, что низкие дозы кортикостерона усиливают экспрессию провоспалительных генов;
- ингибирования продукции провоспалительных интерлейкинов (ИЛ)– 1, -3, -4, -5, -8, а также интерферона (ИФН) и др.;
- уменьшения повреждения тканей за счет ангиогенеза;
- ингибирования фосфолипазы А₂, циклооксигеназы, в результате чего снижается синтез лейкотриенов, простагландинов и тромбоксанов;
- понижения экспрессии молекул межклеточной адгезии;
- избирательной индукции экспрессии генов (например, стимуляции экспрессии цитокинового антагониста ИЛ-1 нейтрофилами, ограничивающего нейтрофильное воспаление);

- подавления активации Т-клеток (в основном Т-хелперов-1 и 17) путем:
- ингибирования антигенпрезентирующей функции дендритных клеток;
- подавления синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-12, фактора некроза опухолей (ФНО)), стимулирования экспрессии генов противовоспалительных цитокинов (трансформирующего фактора роста β (TGF β), ИЛ-10);
- стимулирования функции Тх2 и Т-регуляторных клеток;
- ингибирования активности натуральных киллеров (NK);
- ингибирования сывороточной ГКС-индуцируемой киназы, подавляющей Toll-подобные рецепторы (TLR)-опосредованное воспаление и эндотоксинзависимое повреждение органов;
- стимуляции продукции сывороточного амилоида А.

Также установлено, что эндогенные ГКС стимулируют врожденный и селективно подавляют адаптивный иммунитет. В норме ГКС вызывают торможение выброса провоспалительных цитокинов и угнетают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

Таким образом, на периферии ГКС выполняют роль противовоспалительных агентов, однако хроническое превышение их нормального уровня в крови предопределяет развитие спонтанного или усиление периферически индуцированного нейровоспаления в гиппокампе. Локальное введение ГКС в мозг вызывает обратные эффекты.

Гормоны также могут отвечать за пластичность в мозге:

- Нейростероиды способствуют образованию новых синапсов;
- Глюкокортикоиды выделяются во время стресса и токсически действуют на нейроны и их связи [4].

Наибольшее значение в нарушении функции глюкокортикоидных рецепторов играют ИЛ-1, ФНО- α , ИФН- α , которые связываются с ними, тем самым препятствуя образованию связи глюкокортикоидного рецептора с ДНК. Цитокины и процессы нейровоспаления существенно модифицируют синаптическую пластичность в разных отделах мозга.

Влияние провоспалительных цитокинов на процессы нейропластичности проявляется в следующем виде:

1. Активирования воспалительными сигналами микроглии;
2. Высвобождения цитокинов, хемокинов и активных форм кислорода, активирования астроглии – результатом является нейровоспаление;
3. Под действием ИЛ-1, -6, ФНО- α и ИФН- γ активируется индоламин-2,3-диоксигеназа, приводящая к образованию агониста глутаматных рецепторов хинолоновой кислоты из триптофана, вместо предшественников серотонина;
4. Активные формы кислорода, азота и хинолоновая кислота приводят к оксидативному стрессу и повреждению олигодендроцитов с нарушением нейротрофики, изменению обмена нейротрансмиттеров, нейроэндокринной функции, синаптической пластичности и уменьшению обратного захвата медиаторов;
5. Увеличивается внеклеточное высвобождение глутамата и ослабевает действие трофических факторов [5].

Таким образом, провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , -2, -6, -18, ФНО- α , ИФН- γ), продуцируемые в ответ на различные заболевания, патологически влияют на мозг, что в последствии может привести к появлению симптомов продромального периода депрессии- гипертермии, гиперсомнии, гиподинамии, снижения аппетита, исследовательского интереса и либидо. Непосредственно при депрессии у пациентов также определяется повышенный уровень этих цитокинов. Также провоспалительные цитокины способны вызывать усиленную секрецию кортикотропин-рилизинг гормона, АКТГ и кортизола. Однако эффекты повышения содержания кортизола не являются универсальными и однонаправленными, что можно объяснить полиморфизмом гена кортизолного рецептора, различной его экспрессией в клетках, особенностями взаимодействия субъединиц с другими участниками регуляторов метаболизма, а также активностью 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы (11 β -ОН ДГ) и связыванием с транспортными белками плазмы [1].

Обычная ткань ЦНС бедна клетками, необходимыми для организованного иммунного ответа, что влечет за собой отложенную и заторможенную реакцию и объясняется следующими причинами:

1. наличием плотного эндотелиального гематоэнцефалического барьера, который сводит к минимуму иммиграцию иммунных клеток и макромолекул;
2. отсутствием синтеза и выделения биоактивных хемокинов и цитокинов, привлекающих и активирующих иммунные клетки, а также большей части молекул клеточной адгезии, отвечающих за направленность миграции лимфоцитов;
3. низкой экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости, которая предотвращает презентирование антигенов в Т-лимфоциты.

Постоянство иммунологической микросреды также зависит от выработки астроцитами TGF- β противовоспалительных медиаторов и ИЛ-10 во время аутоиммунных заболеваний головного мозга. Они вовлечены в основном в ингибирование ответов Т-клеток и в активацию Т-клеток [6]. ИЛ-10 является типичным иммунодепрессивным цитокином. Имеющиеся данные свидетельствуют о его продукции в микроглии, что ограничивает воспалительные реакции [7]. Наиболее вероятными передатчиками информации об изменении иммунного гомеостаза являются ИЛ-1, -2, -6, ключевым из которых считается ИЛ-1 β , что доказывается введением антагониста рецепторов ИЛ-1 (ИЛ-1RA), при котором наблюдалось угнетение ответных реакций на системное введение липополисахарида [8]. Ограниченное и контролируемое локальное нейровоспаление играет важную роль для нейропластичности, включая функционирование синапсов и нейрогенез. Однако прогрессирующее воспаление, например, в гиппокампе – ключевой лимбической структуре, влияющей на когнитивные и эмоциональные процессы и чувствительной к стрессу, ведёт к развитию неврологических и психиатрических заболеваний [9]. Провоспалительные цитокины начинают вырабатываться уже через 15 минут после острой травмы ЦНС, после чего следует временная выработка нейротрофических факторов, что выдвигает гипотезу о важной роли воспалительного ответа в вызове нейротрофического. В ответ на воспаление

происходит активация глиальных макрофагов, которая ассоциируется с активной микроглиальной выработкой компонентов комплемента, цитокинов и хемокинов. ФНО- α и ИЛ-1 β , вырабатываемые активированными макрофагами, являются наиболее значимыми цитокинами, которые обнаруживаются внутри паренхиматозных микроглий вдоль участка повреждения и могут быть мощными индукторами клеточной гибели. ФНО- α действует в аутокринной и паракринной манере и ведет к активации и стимуляции транскрипционного фактора NF- κ B, отвечающего за транскрипцию цитокинового гена, которая может быть вызвана циркуляцией липополисахаридов бактерий, также доказана роль ИЛ-1 β в индукции астроцитами выработки циллярного нейротрофического фактора (CNTF) и инсулин-подобного фактора роста (IGF1). Роль ФНО- α двойка – он может как усиливать, так и ослаблять повреждение головного мозга при различных патологических состояниях. ФНО- α играет решающую роль в инициировании ремиелинизации посредством стимуляции ФНО рецептора-2 (TNFR2), TNFR1 в процессе не участвует. Так, нехватка ФНО- α существенно снижает ремиелинизацию, связанную с уменьшением в пуле пролиферирующих олигодендроцитов. Предполагается, что подобные цитокины действуют непосредственно на нейроны, наряду с этим можно сделать вывод о возможном синергическом деструктивном влиянии ФНО- α и ИФН- γ на нейроны. Роль ИЛ-6 заключается в способствовании выживанию холинэргических нейронов в безглиальной среде, губительных для нейрональных клеток условиях. ИЛ-6 оказывает нейротрофический эффект, действуя как непосредственно на нейроны, так и опосредованно, то есть при воздействии на рецептор, находящийся на астроцитах, ИЛ-6 индуцирует в этих клетках продукцию специфического паттерна нейротрофогенов. ИЛ-8 увеличивает экспрессию киназы 3-бета гликогенсинтазы (GSK-3b) и циклин-зависимой киназы 5 (cdk5), участвующих в гиперфосфорилировании тау-белка, токсически действующего на клетки мозга [10, 11]. Провоспалительная активность ИЛ-17 играет ключевую роль в противомикробной защите, однако его неконтролируемая активность связана с различными иммунопатологическими состояниями, аутоиммунными заболеваниями и прогрессированием рака. Известно, что ИЛ-17 может стимулировать выработку других провоспалительных цитокинов и хемокинов и, таким образом, оказывать мощное провоспалительное действие. К примеру, рассеянный склероз является ИЛ-17-опосредованным аутоиммунным заболеванием [12]. Существующие исследования по влиянию дексаметазона на продукцию цитокинов в отношении ИЛ-1 β , ФНО- α и TGF β 1, хемокинов CCL2 и фракталкина (Cx3cl1), маркеров микроглии Cx3cr1 (рецепторов фракталкина) и цитозольного фактора нейтрофилов-1 (Ncf1) выявляют об отсутствии самостоятельной про- и противовоспалительной активности, при этом дексаметазон может купировать нейровоспаление, однако важным выводом является возможность потенцирующего действия на экспрессию мРНК ФНО- α при остром воспалении, что, предположительно, связано с активацией глюкокортикоидного рецептора в дорсальном гиппокампе и служит причиной модуляции нейровоспаления [13,14]. Ингибирование глюкокортикоидного и минералокортикоидного рецепторов слабо влияет на нейровоспалительный ответ, в свою очередь, нейровоспаление не приводит к активации искомым рецепторов [15]. Стоит заметить, что в норме минералокортикоидные рецепторы в гиппокампе участвуют в поддержании базового суточного уровня глюкокортикоидов [16].

Заключение. Проанализировав собранные данные из научной литературы, можно сделать вывод о том, что для полноты понимания влияния глюкокортикоидов на головной мозг необходимо более детально рассмотреть продукцию различных цитокинов и их роль. Поэтому для решения основных задач дальнейшей исследовательской работы будет целесообразна постановка полимеразных цепных реакций с обратной транскрипцией в реальном времени, позволяющих определять в клетках гиппокампа транскрипционный фактор NF- κ B, провоспалительные цитокины- ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 и ФНО- α и противовоспалительный цитокин – ИЛ-10.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.29. Клиническая фармакология
34.15.43 Молекулярная нейробиология
34.15.65 Молекулярная патология

ЛИТЕРАТУРА

1. Голюченко О. А., Осочук С. С. Реализация иммунотропных эффектов глюкокортикоидов: роль глюкокортикоидных рецепторов, транспортных и регуляторных систем. Обзор // Рецепт. 2022. Т. 25 N. 3. С. 299-309
2. Тодосенко Н. М., Королева Ю. А., Хазиахматова О. Г., Юрова К. А., Литвинова Л.С. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов // Гены и клетки. 2017. N1. С. 27-31. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/genomnye-i-negenomnye-effekty-glyukokortikoidov> (дата обращения: 10.02.2023).
3. Михайлов И. Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии :Рук. для врачей. Санкт-Петербург: Фолиант, 2001, 871 с.
4. Bordet R., Carton L., Deguil J., & Dondaine T. Approches pharmacologiques des maladies neurologiques et mentales // Neuropsychopharmacologie. 2019. P. 1–16. doi:10.1016/b978-2-294-75299-5.00022-8
5. Григорьян Г. А. [и др.]. Молекулярно-клеточные механизмы депрессии. Роль глюкокортикоидов, цитокинов, нейротрансмиттеров и трофических факторов в генезе депрессивных расстройств // Журнал «Успехи физиологических наук». 2014. Т. 45 N 2. С. 3-19.
6. Бэр М. Нейропротекция модели, механизмы, терапия. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. 429 с.
7. Burmeister A. R., Marriott I. The interleukin-10 family of cytokines and their role in the CNS // Frontiers in cellular neuroscience. 2018. Vol. 12. P. 458. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2018.00458> (дата обращения: 10.03.23).

8. Актуальные проблемы нейроиммунопатологии : руководство / Е. А. Альперина, Е. В. Бочаров, О. А. Бочарова [и др.] ; Под редакцией: Г. Н. Крыжановского, С. В. Магаевой, С. Г. Морозова. Москва : Гениус Медиа, 2012. 423 с.
9. Третьякова, А. В. Квичанский А. А. Анализ экспрессии мРНК генов, ассоциированных с нейровоспалением, при локальном введении дексаметазона в гиппокамп крысы // Сборник трудов XXIV научной школы-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, Москва, 29–30 октября 2020 г. Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Квант Медиа», 2020. С. 111-114.
10. Ahmad M. H., Fatima M., Mondal A. C. Influence of microglia and astrocyte activation in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease: Rational insights for the therapeutic approaches //Journal of Clinical Neuroscience, 2019. Vol. 59, P. 6-11. doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.034.
11. Исследование механизмов отложенного повреждения нейронов, приводящего к развитию деменции после ишемии головного мозга : отчет о НИР. договора 13-04-00484 А / В. А. Бабенко., О. Е. Гавриш , А. Д.Зорова , И. Б. Певзнер; рук. Д. Н. Силачев; Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского; исполн. 12.04.2013-31.12.2015. 2015
12. Milovanovic J. [et al]. Interleukin-17 in chronic inflammatory neurological diseases // Frontiers in immunology 2020. Vol 3, N11. P. 947.
13. Большаков А. П., Третьякова А. В., Квичанский А. А. Гуляева Н. В. Глюкокортикоиды в нейровоспалении гиппокампа: доктор Джекилл и мистер Хайд // Биохимия. 2021. Т. 86, N2. С. 186-199.
14. Лебедева Е. Я. Влияние дексаметазона на выраженность нейровоспаления у крыс //Сборник материалов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации» / Под общ. ред. С. Г. Марданлы, В. А. Киселевой, В. В. Помазанова. Электрогорск: ЗАО ЭКОлаб. 2022. С. 148.
15. Третьякова А. В., Квичанский А. А., Большаков А. П., Гуляева Н. В. Экспрессия мРНК генов, ассоциированных с нейровоспалением, при введении в гиппокамп ингибиторов кортикостероидных // Сборник трудов XXV научной школы-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии : Материалы школы-конференции, Москва, 27–28 октября 2021 г. Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Квант Медиа», 2021. С. 301-304.
16. Некраса И. А. и др. Современные представления о механизмах формирования и развития депрессии (обзор литературы) // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2019. Т. 17 N 3. С. 103-110.

SUMMARY

THE STUDY OF OF THE EFFECT OF GLUCOCORTICOIDS ON CYTOKINE PRODUCTION IN THE BRAIN

Stepanov G.S., 5st year student (ORCID: 0000-0001-7959-8559)

Supervisor: ¹Arseniev N.A., Cand. Of Biology Sciences, Associate Professor,

²Karpenko M.N., Doctor of Biological Sciences, Associate Professor

¹St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

Institute of Experimental Medicine

197022, Saint Petersburg, Akademika Pavlova str., 12, Russian Federation

E-mail: georgij.stepanov@spcpu.ru

The immune and central nervous systems are interconnected, which is confirmed by the possibility of peripheral cytokines and neuroantibodies to penetrate into the brain through nerve trunks, through the fenestrated endothelium of capillaries in the circumventricular organ and barrier-free zones, their effect on neurotransmitter systems and bioelectric activity with modulation of behavioral reactions. With antigen-induced activation of immunity, the level of interleukins in the central nervous system increases, and there are cytokine receptors in the brain tissues, hypothalamus and hippocampus. Normally, GCS cause inhibition of the release of proinflammatory cytokines and have an inhibitory effect on the hypothalamic-pituitary-adrenal system. For their safe use, it is necessary, among other things, to take into account the effect on the brain – neuroplasticity and neuroinflammation.

Keywords: *dexamethasone, glucocorticoids, anti-inflammatory cytokines, pro-inflammatory cytokines, neuroinflammation, hippocampus.*

REFERENCE

1. Golyuchenko O. A., Osochuk S. S. Realization of immunotropic effects of glucocorticoids: the role of glucocorticoid receptors, transport and regulatory systems. Review // Recipe. 2022. Vol. 25 N. 3. P. 299-309. (in Russ)
2. Todosenko N. M., Koroleva Yu. A., Khaziakhmatova O. G., Yurova K. A., Litvinova L. S. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids // Geny i kletki. 2017. N. 1. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/genomnye-i-negenomnye-effekty-glyukokortikoidov>. (in Russ). (accessed: 10.02.2023)
3. Mikhailov I. B. The doctor's handbook of clinical pharmacology (Guidebook. for doctors). St. Petersburg: Foliant, 2001, p.871
4. Bordet R., Carton L., Deguil J., & Dondaine T. Approches pharmacologiques des maladies neurologiques et mentales // Neuropsychopharmacologie. 2019. P. 1–16. doi:10.1016/b978-2-294-75299-5.00022-8

5. Grigoryan G. A. [et al] Molecular and cellular mechanisms of depression. The role of glucocorticoids, cytokines, neurotransmitters and trophic factors in the genesis of depressive disorders // *Successes of Physiological Sciences*. 2014. Vol. 45. N 2. P. 3-19. (in Russ)
6. Behr, M. Neuroprotection models, mechanisms, therapy. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2011. 429p. (in Russ)
7. Burmeister A. R., Marriott I. The interleukin-10 family of cytokines and their role in the CNS // *Frontiers in cellular neuroscience*. 2018. Vol. 12. P. 458 Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2018.00458> (Accessed: 10.03.23).
8. Actual problems of neuroimmunopathology: guidelines / E. L. Alperina, E. V. Bocharov, O. A. Bocharova [et al.] ; Edited by: G.N. Kryzhanovsky, S.V. Magaeva, S.G. Morozov. Moscow : Genius Media, 2012. 423 p. (in Russ)
9. Tretyakova, L. V. Kvichansky A. A Analysis of the expression of mRNA genes associated with neuroinflammation with local administration of dexamethasone into the rat hippocampus // *Proceedings of the XXIV Scientific School-Conference of Young scientists on the physiology of higher nervous activity and neurophysiology, Moscow, October 29-30, 2020 Moscow: Limited Liability Company "Quantum Media", 2020. pp. 111-114. (in Russ). (Accessed: 10.02.2023)*
10. Ahmad M. H., Fatima M., Mondal A. C. Influence of microglia and astrocyte activation in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease: Rational insights for the therapeutic approaches // *Journal of Clinical Neuroscience*, 2019. Vol. 59, P. 6-11. doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.034.
11. Investigation of the mechanisms of delayed neuron damage leading to the development of dementia after cerebral ischemia : research report. contracts 13-04-00484 A / V. A. Babenko., O. E. Gavrish , L. D.Zorova , I. B. Pevzner; ruk. D. N. Silachev; Research Institute of Physico-Chemical Biology named after A.N.Belozersky; executed 12.04.2013-31.12.2015. 2015 (in Russ). (Accessed: 10.02.2023)
12. Milovanovic J. [et al]. Interleukin-17 in chronic inflammatory neurological diseases // "Frontiers in immunology" 2020. Vol. 11. N 11. p. 947.
13. Bolshakov A. P., Tretyakova L. V., Kvichansky A. A. Gulyaeva N. V. Glucocorticoids in neuroinflammation of the hippocampus: Dr. Jekyll and Mr. Hyde // *Biochemistry*. 2021. Vol. 86, N2. pp. 186-199
14. Lebedeva E. Ya. The effect of dexamethasone on the severity of neuroinflammation in rats // *Collection of materials of the IX All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation, «Prospects for the introduction of innovative technologies in medicine and pharmacy»/ General editorship of S. G. Mardanly, V. A. Kiseleva, V. V. Pomazanov. – Elektrogorsk: CJSC ECOLab. Orekhovo-Zuyevo. 2022. p. 148. (in Russ)*
15. Tretyakova L. V., Kvichansky A. A., Bolshakov A. P., Gulyaeva N. V. Expression of mRNA genes associated with neuroinflammation when corticosteroid inhibitors are injected into the hippocampus // *Proceedings of the XXV scientific school-conference of young scientists on the physiology of higher nervous activity and neurophysiology : Materials of the school-conference, Moscow, October 27-28 2021 Moscow: Limited Liability Company "Kvant Media", 2021. pp. 301-304.*
16. Nekrasov I. A. [et al]. Modern ideas about the mechanisms of formation and development of depression (literature review) // *Morphological Almanac named after V.G. Koveshnikov*. 2019. Vol. 17. No. 3. P.103-110. (in Russ)

УДК 61:615.1

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ СИНТЕЗИРОВАННЫХ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИДИН-2,5-ДИОНА

Туравинина З.А., студ. 3 курса, Труханова Ю.А., асп. 1 года обучения

Руководители: Куваева Е.В., к. фарм. наук, доцент, доц. кафедры органической химии,

Ивкин Д.Ю., к. биол. наук, доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: zlata.turavinina@spcpu.ru

Описан химический синтез новых N-замещенных производных пирролидин-2,5-диона с различными заместителями в бензольных кольцах диариламидинового фрагмента. С помощью компьютерной программы GUSAR получены данные об острой токсичности синтезированных соединений методом *in silico*, релевантность которых проверена методом *in vivo*. С применением компьютерной программы PASS-online получен прогноз спектра биологической активности синтезированных соединений. Методом *in vivo* изучена анальгезирующая активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: N-замещенные производные пирролидин-2,5-диона, янтарный ангидрид, доклинические исследования, лабораторные животные, анальгезирующая активность, острая токсичность.

В жизни человека есть множество вещей, без которых он не может обойтись. Одна из них – лекарства. Рынок лекарств постоянно пополняется новыми медицинскими препаратами, но многие из них имеют огромный спектр побочных эффектов, поэтому разработка эффективных, и в то же время безопасных препаратов актуальна и по сей день.

Производные пирролидин-2,5-диона являются важным классом органических соединений, обладающих широким спектром биологической активности [1].

Ранее на кафедре органической химии СПХФУ активно изучалась реакция *C,N*-диарилформамидинов с янтарным ангидридом [1]. В результате был синтезирован ряд производных пирролидин-2,5-диона с варьированием заместителя в анилиновом фрагменте *C,N*-диарилформамида.

На наш взгляд, актуальным является дальнейшее изучение описанной реакции [1] с целью расширения ряда производных пирролидин-2,5-диона путем варьирования заместителей во втором бензольном кольце *C,N*-диарилформамида.

Целью работы стал синтез новых производных *N*-замещенных производных пирролидин-2,5-диона и изучение их биологической активности.

Материалы и методы. Синтез целевых продуктов осуществлен в лабораторных условиях на товарном сырье квалификации «х.ч.». *C,N*-диарилформамидины синтезированы на кафедре органической химии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета.

Тонкослойную хроматографию для доказательства индивидуальности соединения и полноты прохождения реакции выполняли на пластинках Silicagel 60 F254 (Merck), элюент – этилацетат-гексан (2:1), проявление в УФ свете.

Прогнозирование острой токсичности синтезированных соединений осуществляли с использованием локальной версии программного обеспечения “GUSAR” [2].

Острую токсичность *in vivo* проводили на белых беспородных мышах-самцах массой 20 – 22 г, полученных из питомника «Рапполово» (ФГУП ПЛЖ «Рапполово» РАМН) и прошедших адаптацию в течение не менее 5 дней. Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях и Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях [3]. Животные содержались в прозрачных поликарбонатных клетках для грызунов с подстилом. Использовался «Полнорационнный экструдированный комбикорм ЛБК-120 для лабораторных животных (крыс, мышей)», производства ЗАО «Госненский комбикормовый завод», Россия, обеспечивался свободный доступ к водопроводной питьевой воде.

Все эксперименты на животных были проведены в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии N81 от 3 ноября 2016 года «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» и Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Британскими учеными У. Расселом и Р. Берчем была разработана национальная концепция «3R» (от англ. Reduction, Refinement, Replacement, основной целью которой является повышение сочувствия к животным, участвующим в научных экспериментах. Согласно одному из постулатов данной концепции, а именно «Reduction», все исследования *in vivo* были проведены только для соединений, представляющих наибольший научный интерес.

В каждую группу экспериментальных животных было отобрано по 10 мышей, которым испытуемые вещества вводили внутрибрюшинно в виде растворов. Число групп варьировалось в зависимости от результатов исследования с целью выявления экспериментальной среднетеляльной дозы. Опытным животным однократно внутрибрюшинно вводили 1 мл исследуемого соединения, растворенного в смеси ДМСО с водой в соотношении 1:4 в дозировках 1292 мг/кг, 2000 мг/кг, для соединения **3a**, в дозировках 1198 мг/кг, 2000 мг/кг для соединения **3b**, в дозировках 1097 мг/кг, 2000 мг/кг для соединения **3c** и в дозировках 1860 мг/кг, 2000 мг/кг для соединения **3d**. Выживаемость животных определяли путем наблюдения за опытными образцами животных через 24 и 48 ч от момента введения синтезированного соединения. Наблюдение за животными осуществляли в течение 72 ч.

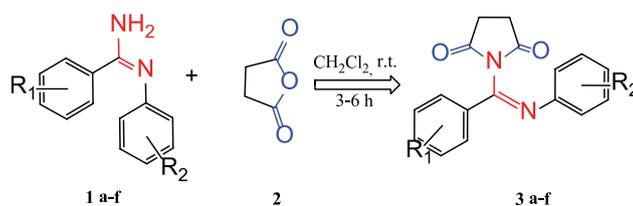
Прогнозирование биологической активности синтезированных соединений осуществляли с помощью компьютерного скрининга с использованием программы PASS-online [4] для определения спектра активности *in silico*.

Анальгезирующая активность синтезированных соединений была исследована методом *in vivo* на лабораторных мышах-самцах весом 20-22 г в дозировке 100 мг/кг. Для экспериментальной оценки аналгезирующей активности синтезированных соединений была использована модель “уксуснокислые корчи” и “tail-flick” [5]. Судороги у животных, объединенных в четыре группы по 10 особей, вызывали внутрибрюшинным введением 0.75 % раствора уксусной кислоты. Исследуемые соединения, препарат сравнения и физиологический раствор вводили внутрибрюшинно опытными животными за 30 минут до начала эксперимента. Регистрировали время начала судорог и их количество в течение 20 минут. Анальгезирующую активность исследуемого соединения оценивали по достоверному уменьшению числа корчей в получавшей препарат группе относительно контрольной группы и группы с препаратом сравнения. Показателем эффективности являлся коэффициент угнетения болевой реакции (УБР), который рассчитывался по формуле:

$$\text{УБР, \%} = \left(1 - \frac{\text{среднее число корчей в группе}}{\text{среднее число корчей в контроле}} \right) * 100\%$$

Для моделирования «отдергивания хвоста от теплового излучения (tail-flick)» опытными животными внутрибрюшинно вводили исследуемое соединение, препарат сравнения и физиологический раствор за 30 минут до начала эксперимента, болевое раздражение наносили каждой особи на хвост локально, воздействуя постепенно увеличивающимся тепловым излучением (лампа накаливания, 40 Вт). Регистрировали латентный период реакции отдергивания хвоста (время избавления от болевого раздражителя). Анальгезирующую активность оценивали по достоверному увеличению латентного периода реакции.

Результаты и их обсуждение. Согласно упомянутой ранее методике [1], синтез производных пирролидин-2,5-диона осуществляют путем выдержки реакционной массы при температуре окружающей среды в течение 3-6 часов. По данной методике были получены производные **3a-g** (рис. 1).



$R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{H}$ (a); $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$ (b); $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{CH}_3$ (c); $R_1 = 1$ -((пирролидин-2,5-дионил)фенилимино)метил, $R_2 = \text{H}$ (d); $R_1, R_2 = \text{CH}_3$ (e); $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{Br}$ (f)

Рисунок 1. Получение пирролидин-2,5-дионов 3a-f

Ход реакции контролировали методом ТСХ. Выход целевых продуктов составлял от 63 до 84 % в пересчете на *C,N*-диарилформамидин.

В качестве основных соединений, для последующих исследований токсичности и биологической активности, были выбраны соединения **3a-d**. Выбор соединений из ряда синтезированных обоснован научным интересом к рассмотрению донорных и акцепторных заместителей, а также их совместного присутствия в бензольных кольцах, что позволило бы предсказать спектр активности для всего ряда.

Прогнозирование острой токсичности с использованием локальной версии программного обеспечения «GUSAR» позволило определить начальные дозировки для проведения эксперимента. Среднелетальная доза синтезированных соединений, согласно прогнозируемым данным, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Прогнозируемые среднелетальные дозы для синтезированных соединений

Исследуемое соединение	Rat IP LD50 (mg/kg)	Mice IP LD50 (mg/kg)
3a	646.000	1292.000
3b	599.900	1199.800
3c	548.500	1097.000
3d	930.400	1860.800

Согласно проведенному исследованию на основании прогноза, экспериментальная среднелетальная доза для соединения **3a** составляет 1292 мг/кг, для соединения **3b** – 1199,8 мг/кг, для соединения **3c** – 1097,0 мг/кг, для соединения **3d** – 1860,8 мг/кг. Среди ряда синтезированных соединений, соединение **3c** – 1-(4-хлорфенил(п-толилимино)метил)пирролидин-2,5-дион обладает наименьшей токсичностью. Исследуемые соединения относятся к 5 классу токсичности по классификации Сидорова К.К. [6] – «практически нетоксично».

Согласно скринингу биологической активности, основанному на программном обеспечении PASS-online, рассматриваемые соединения, а именно, 1-(арил(арилимино)метил)пирролидин-2,5-дионы **3a-d**, обладают выраженной анальгезирующей активностью.

Исследование влияния на болевую чувствительность методом *in vivo* подтвердило степень выраженности анальгезирующего действия исследуемых соединений при болях, вызванных физическим раздражителем (tail-flick).

Таблица 2 – Влияние исследуемых соединений на болевую чувствительность мышцей-самцов на модели оценки термической боли – tail-flick

Группа	Доза (мг/кг)	Время, сек (от начала воздействия раздражителя)
Латентный период реакции (контроль)	-	21,2±0,67
Латентный период реакции (после введения метамизола натрия)	100,00	31,17±1,94
Латентный период реакции (после введения вещества 3a)	100,00	34,81±1,48
Латентный период реакции (после введения вещества 3b)	100,00	51,80±1,64
Латентный период реакции (после введения вещества 3c)	100,00	43,50±1,92
Латентный период реакции (после введения вещества 3d)	100,00	51,22±1,78

Из таблицы 2 видно, что исследуемые соединения превосходят препарат сравнения (метамизол натрия) по силе анальгезирующего действия.

Также исследование влияния на болевую чувствительность методом *in vivo* подтвердило степень выраженности анальгезирующего действия исследуемых соединений при болях, вызванных химическим раздражителем (модель перитонической боли – тест “уксуснокислые корчи”).

Таблица 3 – Влияние исследуемых соединений на болевую чувствительность мышей-самцов на модели оценки химического болевого раздражения – тест «уксуснокислые корчи»

Группа	Доза (мг/кг)	Количество корчей за 20 мин.	УБР, %
Контроль	-	75,3±1,80	-
Метамизол натрия	100	21,6±0,41	71,3%
Исследуемое вещество 3a	100	10,87±1,05	85,56%
Исследуемое вещество 3b	100	0	100%
Исследуемое вещество 3c	100	0,29±0,52	99,61%
Исследуемое вещество 3d	100	0	100%

Для 1-(4-хлорфенил(фенилимино)метил)пирролидин-2,5-диона **3a** и 1-(4-хлорфенил(п-толилимино)метил)пирролидин-2,5-диона **3c** анальгезирующая активность была исследована в терапевтических концентрациях препарата сравнения и по результатам превосходила референтный препарат (метамизол натрия) в 1,2 и 1,4 раза соответственно. Для соединений **3b** и **3d** в ходе проведения исследования в эквимолярной терапевтической концентрации препарата сравнения было установлено полное угнетение корчей у опытных животных в сравнении с референтным препаратом.

Заключение

- Разработана методика получения новых N-замещенных производных пирролидин-2,5-диона с различными заместителями **3a-f** на основе реакции C,N-диарилформамидинов и ангидрида янтарной кислоты.
- Для соединений **3a-d** исследована острая токсичность и выявлены экспериментальные среднетелесные дозы. Наименьшей токсичностью среди синтезированных соединений обладает соединение **3c**. Все исследуемые соединения относятся к 5 классу токсичности – «практически нетоксично».
- Для соединений **3a-d** изучена анальгезирующая активность на лабораторных мышах методом *in vivo*. Показано, что соединения **3a** и **3c** превосходят референтный препарат (метамизол натрия) в 1,2 и 1,4 раза. Для соединений **3b**, **3d** наблюдалось полное угнетение корчей у опытных животных в сравнении с референтным препаратом.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.21.00 Органическая химия

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Trukhanova Y. A. [et al] An efficient synthesis and characterization of novel (Z)-1-phenyl (arylamino) methylpyrrolidine-2,5-dione derivatives as potential analgesic agents // Chemical Data Collections. 2021. Vol. 35. P. 100770.
2. GUSAR V. 2011.1: система моделирования острой токсичности [для моделирования] / разработчики А. Захаров, В. Поройков. Москва. 2011. (Электронная дистрибуция). Загл. с титул. экрана. Электронная программа: электронная.
3. de l'Europe C. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes/Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques:[Strasbourg, 18. III. 1986]. Conseil de l'Europe Section des publications, 1986.
4. PASS Online. Way2Drug. Москва. URL: www.way2drug.com/PASSOnline (дата обращения 12.10.2022).
5. Исследование анальгетической и противовоспалительной активности нового неопиоидного анальгетика на основе селективного ингибитора ионных каналов TRPA1 / Е. А. Бесхмельницына, М. В. Покровский, А. А. Должиков, Т. В. Автина, Н. А. Жернакова, А. А. Пересыпкина // Кубанский научный вестник. 2019. Т. 26. N 1. С. 77-87
6. Методические указания МУ 1.2.1105-02 «Оценка токсичности и опасности дезинфицирующих средств» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10 февраля 2002 г.). URL: <https://base.garant.ru/4179159/> (дата обращения 23.02.2023).

SUMMARY

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF N-SUBSTITUTED PYRROLIDINE-2,5-DIONE

Turavinina Z.A., 3rd year student, Trukhanova Y.A., 1st year postgraduate student

Advisors: Kuvaeva E.V., candidate of pharmaceutical sciences, docent, Ivkin D.Y., candidate of biological sciences, docent
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov, St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: zлата.turavinina@spcpcu.ru

The chemical synthesis of the new N-laid-out derivatives of pyrrolidine-2,5-dione with various substituents in the aromatic rings of the diarylamidine fragment. Using the GUSAR computer program, data on the acute toxicity of synthesized connections by the *in Silico* method, whose relevance is checked by the *in vivo* method. Using the PASS-Online computer program, a prognosis

of the spectrum of biological activity of synthesized compounds has been obtained. The in vivo method has been studied by the analgesic activity of synthesized compounds.

Keywords: *N*-zealous derivatives of pyrroline-2,5-dione, succinic anhydride, preclinical studies, laboratory animals, analgesic activity, acute toxicity.

REFERENCES

1. Trukhanova Y. A. [et al] An efficient synthesis and characterization of novel (Z)-1-phenyl (arylamino) methylpyrrolidine-2,5-dione derivatives as potential analgesic agents // Chemical Data Collections. 2021. Vol. 35. P. 100770.
2. GUSAR V. 2011.1: acute toxicity modeling system [for modeling] / developers A. Zakharov, V. Poroikov. Moscow. 2011. (Electronic distribution). Zagl. with title. screen. Electronic program: electronic. (in Russ)
3. de l'Europe C. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes / Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques:[Strasbourg, 18. III. 1986]. Conseil de l'Europe Section des publications, 1986
4. PASS Online. Way2Drug. Moscow. URL: www.way2drug.com/PASSOnline (accessed 10/12/2022).
5. Study of the analgesic and anti-inflammatory activity of a new non-opioid analgesic based on the selective inhibitor of ion channels TRPA1 / E. A. Beskhmel'nitsyna, M. V. Pokrovsky, A. A. Dolzhikov, T. V. Avtina, N. A. Zhernakova, A. A. Peresyphkina // Kuban Scientific Bulletin. 2019. Vol. 26. N 1. P. 77-87 (in Russ)
6. Guidelines MU 1.2.1105-02 "Evaluation of the toxicity and danger of disinfectants" (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on February 10, 2002). URL: <https://base.garant.ru/4179159/> (Accessed 02/23/2023).

УДК 61:615.272.3

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ ЛИЦ, ПРИОБРЕТАЮЩИХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА В АПТЕКАХ г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Чемакина А.Ю., студ. 5 курса, **Кислов Г.А.**, студ. 5 курса, **Комова С.И.**, студ. 5 курса
 Руководители: **Буюклинская О.В.**, докт. мед. наук, доц. (ORCID ID: 0000-0002-4453-1079),
Напакова С.М., докт. биол. наук, проф. (ORCID ID: 0000-0002-9216-8673)
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: anna.chemakina@spcpcu.ru

В статье представлены результаты выполненного в аптеках г. Санкт-Петербурга опроса посетителей, приобретающих антигипертензивные препараты для личного использования. Установлено, что распространенность нерегламентированного лечения артериальной гипертензии среди лиц, приобретающих антигипертензивные препараты, составляет 56%. Нерегламентированное лечение наиболее часто отмечалось у представителей мужского пола и у лиц, которым прописаны лекарственные препараты зарубежного производителя, а также у лиц, самостоятельно принимающих решение о начале и прекращении лечения, выборе препарата. Результаты регрессивного анализа не выявили связи стажа терапии, возраста пациентов с распространением нерегламентированного лечением.

Ключевые слова: *приверженность к лечению, нерегламентированная фармакотерапия, артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, нестандартизованная апробированная анкета, факторы, влияющие на низкую приверженность лечению.*

Артериальная гипертензия (АГ) занимает стабильно высокие показатели заболеваемости как среди населения РФ, так и в мире в целом. Приверженность к лечению АГ во многом определяется осведомленностью пациентов о заболевании, выполнением врачебных рекомендаций приема прописанных антигипертензивных препаратов (АГП), контролем величины артериального давления (АД), предпочтением конкретного лекарственного средства и др. факторами [1, 2, 3].

Цель работы: установление распространенности нерегламентированного лечения артериальной гипертензии среди приобретающих антигипертензивные препараты для личного использования посетителей аптек, а также определение факторов, влияющих на формирование нерегламентированного медикаментозного лечения.

Материалы и методы. Проведен опрос посетителей, приобретавших АГП для личного пользования в аптеках г. Санкт-Петербург. Использовали нестандартизованную апробированную анкету «Приобретение антигипертензивных препаратов в городских аптеках» [4].

Нерегламентированное лечение АГ определяли как проходящее без должного контроля и участия лечащего врача, включая: самостоятельный выбор и начало приема АГП с последующим визитом к врачу или без него; нерегулярный прием препаратов (реже 1 раза в день); нерегулярный контроль АД (реже 1 раза в неделю); нерегулярные визиты к врачу (реже 1 раза в год); опыт самостоятельного прекращения лечения. Участников исследования, у которых был выявлен хотя бы один из вышеперечисленных факторов, рассматривали как «участники с нерегламентированным лечением АГ» [5].

Параметры были представлены как абсолютные числа и процентные доли. Для долей, отражающих распространенность изучаемых показателей в популяции, указаны 95% доверительные интервалы. Для анализа факторов, связанных с нерегламентированным лечением АГ, использовали метод логистической регрессии.

Результаты и обсуждение. Участие в анкетировании приняли 25 посетителей аптек, среди которых 15 мужчин (60%) и 10 женщин (40%), из них 1 человек в возрасте до 40 лет, 24 человека в возрасте от 40 до 79 лет (рис. 1).

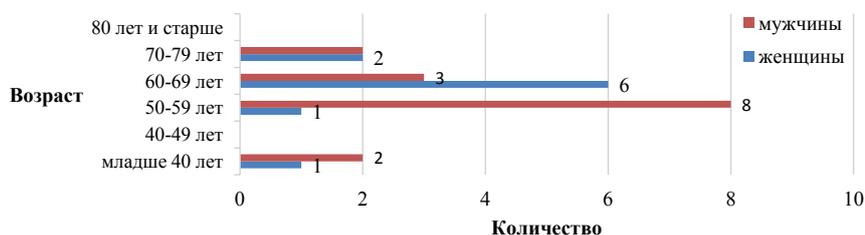


Рисунок 1. Распределение участников анкетирования по полу и возрасту

Прием АГП после визита к врачу начали 84% (21 человек) посетителей аптек, приобретающих препараты для собственных целей. Самостоятельное решение о приеме АГП приняли 16% (4 человека) от числа опрошенных, что рассматривалось как нерегламентированное лечение (табл. 1).

При оценке частоты приема АГП выявлено, что 96% (24%) пациентов принимают препараты ежедневно, а 4% принимают в случае плохого самочувствия или при высоком АД.

Не прекращали прием АГП 72% опрошенных (18 человек), а у 28% пациентов фармакотерапия была нерегламентированной: 16% (4 человека) отказались от приема в связи с хорошим самочувствием, 8% (2 человека) в связи с отсутствием гипотензивного эффекта, 4% (1 человек) вследствие неприятных побочных эффектов.

Следует отметить, что большинство пациентов с АГ посещают терапевта, семейного врача или кардиолога для контроля АД: 88% (22 человека) посещали врача в течение года, из них 59 (13 человек) за 1-3 месяца до анкетирования. Посещали врача 3 года назад 12% (3 человека) опрошенных, у которых лечение АГ было зафиксировано как нерегламентированное.

Самостоятельно измеряют АД каждый или почти каждый день 52% опрошенных (13 человек), 40% (10 человек) 1 раз в неделю, 4% (1 человек) 1 раз в месяц, 4% (1 человек) 1 раз в 2-3 месяца. Таким образом, чуть меньше половины (48%) опрошенных пациентов с АГ не владели информацией о значениях АД.

Таблица 1 – Распространённость вариантов нерегламентированного лечения (n=25)

Показатель	Количество случаев	Доля от общего количества участников, % (95% ДИ)
Самостоятельное начало приема АГП, без посещения врача	4	16(1,6-30,4)
Употребление АГП реже, чем 1 раз в день	1	4(0-11,7)
Самостоятельное прекращение приема АГП, без консультации врача	7	28(10,4-45,6)
Измерение АД менее 1 раза в неделю	2	8(0-18,6)

Продолжительность приема АГП составляла: 12% опрошенных (3 человека) принимали препарат/препараты менее 3-х месяцев, 16% (4 человека) от 4 до 12 месяцев, 56% (14 человек) от 1 года до 5 лет, 16% (4 человека) от 6 до 10 лет. Однако в связи с малой выборкой не были получены достоверные данные.

Для снижения АД, достижения и удержания его на целевом уровне большинство пациентов принимают современные АГП; данные 1 анкетирования были исключены, т.к. пациент самостоятельно для снижения АД принимал препарат метамизол натрия+фенобарбитал+бендазол+папаверина гидрохлорид; 8% (2 человека) опрошенных для подбора медикаментозной терапии был назначен новый препарат, 24% (6 человек) пациентов в дополнение к ранее назначенному средству добавлен еще 1 препарат. Перечень АГП (МНН/ТН), приобретаемых для личных целей посетителями аптек г. Санкт-Петербург, представлен в таблице 2. Все АГП отпускаются по рецепту, зафиксировано 28 наименований по МНН, 31 наименование по ТН.

Из монопрепаратов по МНН с одинаковой частотой приобретались бисопролол, индапамид, периндоприл, лозартан и валсартан (по 1 случаю), каптоприл – 2 случая; 51,4% приобретаемых препаратов составили комбинации двух или трех действующих веществ в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению АГ у взрослых [5]. Наиболее распространённые комбинированные АГП по МНН: валсартан + гидрохлортиазид (6 случаев) и периндоприл + амлодипин (по 2 случая).

В 68% случаев посетители аптек покупали по 2 препарата: фиксированные комбинации+монопрепарат (52,9%), монопрепарат+ монопрепарат (47,1%).

Предпочтение в приобретении АГП принадлежит российским производителям (67,6%).

Таблица 2 – Антигипертензивные препараты, приобретаемые посетителями аптек г. Санкт-Петербург

Отпущенные препараты (МНН/ТН)	Количество	Страна-производитель
Комбинированные АП		
Рамиприл+гидрохлортиазид/Рамазид Н, Эгипрес®	2	Мальта, Венгрия
Лозартан калия +гидрохлортиазид/Лориста®Н, Лозап®Плюс	2	Россия
Лизиноприл+амлодипина безилат/Экватор®	1	Венгрия
Периндоприлаэрбумин+индапамид/Нолипрел® А Би-форте	1	Россия
Периндоприла аргинин+амлодипина безилат/Престанс®	1	Россия
Периндоприлаэрбумин+амлодипинабезилат/Ко-Дальнева®	1	Россия
Периндоприл+амлодипин+индапамид/Трипликсам®	1	Россия
Валсартан+гидрохлортиазид/Вальсакор® Н-160, Ко-Диован®	2	Россия, Италия
Валсартан+сакубитрил/Юперно	1	Россия
Лизиноприл+индапамид+амлодипин/Эквапресс®	1	Венгрия/Россия
Азилсартанмедоксомил+хлорталидон/Эдарби®Кло	1	Ирландия
Телмисартан+гидрохлортиазид/Телзап®Плюс	1	Турция
Ирбесартан+амлодипин/Апровакс®	1	Мексика/Россия
Кандесартанаилексетил + гидрохлортиазид/Атаканд® Плюс	1	Швеция/Россия
Монопрепараты		
Бисопролол/Конкор®, Бисопролол-прана	2	Россия
Индапамид/Арифон® ретард, Индапамид	2	Россия
Моксонидин/Физiotенз®	1	Россия
Эналаприл/Эналаприл	1	Россия
Кандесартан/Ордисс®	1	Хорватия
Периндоприл/Престариум® А, Периндоприл	2	Ирландия/Россия
Каптоприл/Капотен	2	Россия
Верапамил/Верапамил	1	Македония
АмлодипинРенева/Амлодипин	1	Россия
Лозартан/Лозартан	1	Россия

Заключение. Распространенность нерегламентированного лечения артериальной гипертензии среди лиц, приобретающих для собственного использования антигипертензивные средства в аптеках г. Санкт-Петербурга, составляет 56%. Результаты регрессивного анализа не выявили связи стажа терапии, возраста пациентов с нерегламентированным лечением. Факторами, влияющими на недостаточную приверженность к терапии, являются: мужской пол (ОШ=16, 95% ДИ:1,6-30,4), АГП зарубежных производителей (ОШ=3,5, 95% ДИ:1,6,3-53,7), самостоятельный прием и прекращение АГП без назначения врача.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.00 Фармакология

ЛИТЕРАТУРА

1. Кривошапова К. Е., Цыганкова Д. П., Барбараш О. А. Распространенность, осведомленность и приверженность лечению артериальной гипертензии: мифы и реальность // Системные гипертензии: науч. журн. 2018. Т. 1. N 15. С. 63–67. doi: 10.26442/2075-082X_15.1.63-67
2. Мачильская О. В. Факторы, определяющие приверженность к лечению больных артериальной гипертензией (обзор литературы) // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016. Т. 9. N 3. С. 55-65. doi 10.17116/kardio20169355-65. – EDN WEFEKJ.
3. Adherence to Treatment in Hypertension / C. M. Villalva, X. L. L. Alvarez-Muiño, T. G. Mondelo, A. A. Fachado, J. C. Fernández // AdvExp Med Biol. 2017. Vol. 956. P. 129-147. doi: 10.1007/5584_2016_77. PMID: 2775793
4. Untreated hypertension in Russian 35-69 yearolds – across-sectional study / J. Petersen, A. Kontsevaya, M. Mc. Kee, A. V. Kudryavtsev, S. Malyutina, S. Cook, D. A. Leon // Plosone. 2020. Vol.15. N 5. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.023380
5. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in southwestern China/ X. Huang, Y. Zhang, T. Wang [et al.] // Sci Rep. 2019. Vol. 9. P. 19098.
6. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» // Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество». Москва. 2020. С. 107.

SUMMARY

ADMISSION TO DRUG TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION AMONG PERSONS PURCHASING ANTIHYPERTENSIVE MEDICINES IN PHARMACIES OF ST. PETERSBURG

Chemakina A.Y., 5th year student, Kislov G.L., 5th year student, Komova S.I., 5th year student

Supervisor: Buyclinskaya O.V., doctor of medical sciences, docent (ORCID ID: 0000-0002-4453-1079)

Napalkova S.M., doctor of biological sciences, professor (ORCID ID: 0000-0002-9216-8673)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: anna.chemakina@spcpcu.ru

The article presents the results of a survey of visitors who purchase antihypertensive drugs for personal use, carried out in pharmacies in St. Petersburg. It has been established that the prevalence of non-regulated treatment of arterial hypertension among persons purchasing antihypertensive drugs is 56%. Unregulated treatment is most common in males and in persons who are prescribed drugs from a foreign manufacturer, as well as in persons who make their own decisions about starting treatment, choosing antihistamines, and stopping treatment on their own.

Keywords: *adherence to treatment, non-regulated pharmacotherapy, arterial hypertension, antihypertensive drugs, non-standardized tested questionnaire, factors influencing low adherence.*

REFERENCES

1. Krivoshepova K. E., Tsygankova D. P., Barbarash O. L. Prevalence, awareness and adherence to treatment of arterial hypertension: myths and reality // Systemic Hypertension. 2018. Vol. 1(15). P. 63–67. (in Russ) doi: 10.26442/2075-082X_15.1.63-67
2. Machilskaya O. V. The factors determining adherence to treatment in arterial hypertension patients (Literature review) // Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2016. Vol. 9(3). P. 55-65. (in Russ)
3. Adherence to Treatment in Hypertension / C. M. Villalva, X. L. L. Alvarez-Muiño, T. G. Mondelo, A. A. Fachado, J. C. Fernández // AdvExp Med Biol. 2017. Vol. 956. P. 129-147. doi: 10.1007/5584_2016_77. PMID: 27757938.
4. Untreated hypertension in Russian 35-69 yearolds – across-sectional study / J. Petersen, A. Kontsevaya, M. Mc. Kee, A. V. Kudryavtsev, S. Malyutina, S. Cook, D. A. Leon // Plosone. 2020. Vol.15. (5). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.023380
5. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in southwestern China / X. Huang, Y. Zhang, T. Wang [et al.] // Sci Rep. 2019. Vol. 9. P. 19098.
6. Clinical guidelines «Hypertension in adults» // All-Russian public organization «Russian Society of Cardiology». Moscow. 2020. P. 107. (in Russ)

УДК 615.017

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДИМЕТИЛАМИНОЭТАНОЛА НА СИЛУ ХВАТА И КООРДИНАЦИЮ ДВИЖЕНИЙ АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ

Чистякова Е.Ю., соискатель

Руководитель: Оковитый С.В., докт. мед. наук, проф.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: elizaveta.chistyakova@pharminnotech.com

В статье приводятся результаты оценки влияния курсового введения новых соединений диметиламиноэтанола на силу хвата и координацию движений мелких лабораторных животных на фоне тренирующих нагрузок. Наиболее перспективными для дальнейшего изучения в качестве потенциальных актопротекторов можно назвать малат- и кетоглутарат-содержащие производные диметиламиноэтанола.

Ключевые слова: *актопротекторы, диметиламиноэтанол, сукцинаты, выносливость, работоспособность, янтарная кислота.*

Целью исследования стала оценка влияния курсового введения новых соединений диметиламиноэтанола (ДМАЭ) на силу хвата и координацию движений аутобредных мышечей на фоне тренирующих нагрузок.

В процессе изучения специфической фармакологической активности оценивали

- 1) воздействие препаратов на силу хвата и координацию движений;
- 2) влияние режимов введения «до физической нагрузки» («до тренировки») и «после физической нагрузки» («после тренировки») на силу хвата и координацию движений.

Материалы и методы. Исследование проводили на беспородных мышцах-самцах в возрасте 3 месяцев, массой 20-30 г. Животных содержали в соответствии с требованиями Приказа Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Животные рандомизированы на 11 групп (N = 10). На протяжении 1 месяца мышцам ежедневно внутривенно вводились растворы различных солей произ-

водного ДМАЭ в дозировке 75 мг/кг (ДМАЭ-малат, ДМАЭ-кетоглутарат, ДМАЭ-сукцинат, ДМАЭ-фумарат), отрицательный контроль (физиологический раствор) и препарат сравнения (этилтиобензимидазол в дозировке 25 мг/кг) при разных режимах введения – за 30 минут до или сразу после тренировочного процесса (этилтиобензимидазол вводился сразу после окончания тренировки, как средство восстанавливающего типа). Тренировка животных заключалась в ежедневном принудительном беге на беговой дорожке (тредмил) Treadmill (TSE Systems, Германия) в течение 1 часа при скорости движения ленты 0,2 м/с на протяжении 1 месяца. Угол наклона ленты составлял 15° [1, 2].

Оценку силы хвата проводили при помощи прибора для измерения силы хвата Grip Strength Meter (TSE Systems, Германия) до начала исследования (фон), на 2 и 4 неделе тренировок. Математико-статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов Microsoft Excel 2013 и Statistica 10.0.

Для сравнительной оценки актопротекторной активности препаратов этилтиобензимидазола, малата, кетоглутарата, сукцината и фумарата проводили анализ различий между ними на этапе 1 (фон), этапе 2 (2 недели «тренировок») и этапе 3 (4 недели «тренировок») по показателям координации движений и координации движений, а также силы хвата. Дополнительно оценивали абсолютный прирост массы тела мышц по сравнению с фоновым уровнем через 1 неделю, 2 недели, 3 недели и 4 недели «тренировок».

Оценку влияния изучаемых соединений на показатели координации движений, силы хвата и изменение массы тела животных проводили на основе сравнения препаратов с контрольной группой и между собой. На первом этапе сравнивали все группы с использованием One Way ANOVA. Если по результатам применения дисперсионного анализа р-уровень межгрупповых различий превышал уровень значимости ($p > 0,05$), это свидетельствовало об отсутствии значимых различий как в сравнении с контрольной группой, так и между исследуемыми препаратами. При выявлении различий между всеми исследуемыми группами с использованием One Way ANOVA проводили оценки парных различий в сравнении с контрольной группой с применением апостериорного критерия Дуннета, а также парных различий между исследуемыми препаратами с применением критерия Ньюмана-Кеулса.

Оценку влияния отдельных препаратов на показатели физической работоспособности проводили на основе сравнения показателей абсолютного прироста уровней координации движений и силы хвата относительно фонового уровня при различных режимах введения.

Принимая во внимание, что препарат сравнения этилтиобензимидазол для всех режимов вводился после физической нагрузки, сравнение данных не проводили.

Важно отметить, что в контрольной группе отобранные для исследования животные не различались между собой по показателям прироста.

Результаты и обсуждение. По результатам проведенного анализа фоновые уровни всех изучаемых показателей для всех исследуемых групп препаратов, включая интактную и контрольную группы, статистически значимо не различались между собой ($p > 0,05$).

Статистически значимые различия между исследуемыми группами по показателю сила хвата в режиме «до физической нагрузки» с использованием дисперсионного анализа были выявлены на 2-й ($p = 0,001$) и 4-й ($p < 0,0001$) неделях после начала «тренировок».

На 2-й неделе исследования после приема ДМАЭ малата и кетоглутарата уровень силы хвата был статистически значимо выше, чем в контрольной группе – в среднем, на 16,2 % ($p = 0,005$) и 15,8 % ($p = 0,006$) соответственно.

Более низкие значения показателя силы хвата были выявлены после введения этилтиобензимидазола, ДМАЭ фумарата и сукцината (на уровне контрольных значений) в сравнении с подгруппой, получавшей ДМАЭ малат и кетоглутарат через 2 недели «тренировок». Эти различия между подгруппами препаратов в различных сочетаниях были статистически значимы.

Статистически значимые различия по сравнению с группой контроля с использованием критерия Дуннета на 4-й неделе были установлены для ДМАЭ кетоглутарата и сукцината. Значение показателя после приема ДМАЭ кетоглутарата превышало контрольный уровень на 20 % ($p < 0,0001$), а ДМАЭ сукцинат – на 12 % ($p = 0,003$).

Уровень силы хвата животных после введения ДМАЭ кетоглутарата и сукцината в режиме «до физической нагрузки» был также статистически значимо выше в сравнении с остальными исследуемыми соединениями, включая этилтиобензимидазол.

По показателю сила хвата в режиме «после физической нагрузки» с использованием One Way ANOVA статистически значимые различия между исследуемыми группами были выявлены на 2-й ($p < 0,0001$) и 4-й ($p < 0,0001$) неделях после начала «тренировок». На 2-й неделе после введения ДМАЭ малат, кетоглутарата, фумарата и сукцината уровень силы хвата был статистически значимо выше, чем в контрольной группе в среднем, соответственно, на 39 % ($p < 0,0001$), 36 % ($p < 0,0001$), 26 % ($p < 0,0001$) и 25 % ($p < 0,0001$).

Принимая во внимание, что только после введения этилтиобензимидазола через 2 недели исследования уровень силы хватыв практически не отличался от контрольных значений (32,6 против 30,4), статистически значимые различия между исследуемыми препаратами с использованием критерия Ньюмана-Кеулса установлены также только в сравнении с этим агентом.

Статистически значимые различия по сравнению с группой контроль с использованием критерия Дуннета на 4-й неделе были установлены для ДМАЭ кетоглутарата и малата. Значение показателя после приема ДМАЭ кетоглутарата превышало контрольный уровень в среднем на 21 % ($p < 0,0001$), ДМАЭ малата – на 19 % ($p < 0,0001$).

Уровень силы хвата животных на 4-й неделе был самым низким (ниже контрольных значений) после введения ДМАЭ фумарата, что обусловило его статистически значимые различия ($p < 0,0001$) в сравнении с остальными препаратами (табл. 6). Статистически значимые различия ($p = 0,048$) установлены также между эффектами ДМАЭ кетоглутарата и этилтиобензимидазола.

Изучение влияния «тренировок» на показатели силы хвата животных показало, что на 2-й и 4-й неделях сила хвата в контрольной группе была статистически значимо больше по медиане, чем в интактной группе, соответственно, на 14 % ($p=0,002$) и 62 % ($p<0,0001$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что уже через 2 недели после начала введения исследуемых соединений статистически значимые различия в абсолютном приросте показателя силы хвата отмечены для всех исследуемых фармакологических агентов. Необходимо отметить, что более высокие уровни прироста отмечены для режима «после физической нагрузки» в сравнении с режимом «до физической нагрузки».

Через 4 недели после начала эксперимента отмечена аналогичная тенденция, за исключением ДМАЭ фумарата, для которого уровни прироста при режимах «до физической нагрузки» и «после физической нагрузки» статистически значимо не различались.

При оценке показателя «сила хвата» установлено, что на 2-й неделе введения ДМАЭ малата и кетоглутарата «до физической нагрузки» уровень силы хвата был статистически значимо выше, чем в контрольной группе в среднем на 15%.

В режиме введения препаратов «после физической нагрузки» на 2-й неделе исследования все препараты показали статистически значимое увеличение силы хвата по сравнению с группой контроля, в среднем на 20-30%.

При этом по сравнению с фоновым уровнем все препараты показали лучшие результаты при их введении после тренировки.

На 4-й неделе статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой были отмечены для групп, получавших ДМАЭ кетоглутарат и сукцинат перед тренировкой. При этом значение силы хвата у них было статистически значимо выше по сравнению с остальными фармакологическими агентами, включая этилтиобензимидазол.

При введении препаратов после «тренировки» наилучшие статистически значимые результаты отмечены у групп, получавших ДМАЭ малат и кетоглутарат (на 20%).

По результатам сравнения результатов с фоновыми показателями установлено, что для групп животных, получавших ДМАЭ малат, кетоглутарат и сукцинат более высокие уровни прироста силы хвата отмечены для режима их введения «после тренировки».

Статистически значимые различия между исследуемыми группами в режиме «до физической нагрузки» по показателю время удержания на вращающемся стержне с использованием дисперсионного анализа были выявлены только через 4 недели «тренировок» [3].

Апостериорное сравнение с применением критерия Дуннета, показало, что после введения ДМАЭ малата уровень исследуемого показателя на 4-й неделе был статистически значимо выше, в среднем на 61 %, чем в контрольной группе ($p=0,011$). Введение остальных соединений также увеличило время удержания на вращающемся стержне, однако уровень различий с контрольной группой был статистически не значим.

R-уровни апостериорных сравнений с использованием критерия Ньюмана-Кеулса после введения всех исследуемых соединений превышали уровень значимости (0,05), что свидетельствовало об отсутствии значимых различий между исследуемыми препаратами по времени удержания на вращающемся стержне в режиме «до физической нагрузки».

В режиме «после физической нагрузки» статистически значимые различия ($p<0,0001$) с использованием One Way ANOVA между всеми группами по времени удержания на вращающемся стержне также, как и в режиме «До физической нагрузки», были установлены после 4-х недель «тренировок».

После введения этилтиобензимидазола, ДМАЭ фумарата и малата на 4-й неделе исследования уровень изучаемого показателя был статистически значимо выше, чем в контрольной группе, в среднем, на 48 % ($p=0,001$), 34 % ($p=0,013$) и 33 % ($p=0,013$) соответственно. Различия с контрольной группой для ДМАЭ кетоглутарата и сукцината были статистически не значимы.

Более низкие значения времени удержания на вращающемся стержне после введения ДМАЭ кетоглутарата и сукцината через 4 недели «тренировок» в сравнении с аналогичным показателем в подгруппах этилтиобензимидазола, ДМАЭ фумарата и малата обусловили статистически значимые различия между ними после проведения апостериорных сравнений с использованием критерия Ньюмана-Кеулса.

Анализ влияния «тренировок» на показатели координации движений мышей позволил установить, что на 2-й и 4-й неделях регулярных физических нагрузок время удержания на вращающемся стержне в контрольной группе было статистически значимо больше, чем в интактной, соответственно, в среднем на 58 % ($p=0,009$) и 131 % ($p=0,005$) по медиане.

Оценка времени удержания на вращающемся стержне в группах, у которых применялся режим введения фармакологических агентов «после физической нагрузки», показала аналогичные статистически значимые различия – среднее превышение показателя в интактной и контрольной группе на 2-й и 4-й неделях составило, соответственно, 82 % ($p=0,001$) и 136 % ($p<0,0001$).

Анализ данных показал, что через 2 недели после начала введения препаратов статистически значимые различия в абсолютном приросте изучаемого показателя координации движений отмечены только после введения препарата ДМАЭ сукцината. В режиме «после физической нагрузки» уровень показателя был статистически значимо ($p=0,035$) на 49 % ниже, чем в режиме «до физической нагрузки».

Через 4 недели после начала эксперимента статистически значимые различия между режимами введения отмечены для большей части исследуемых препаратов. Установлено, что после введения ДМАЭ кетоглутарата и сукцината в режиме «после физической нагрузки» уровень показателя был статистически значимо ниже на 50 % ($p=0,002$) и 45 % ($p=0,035$), соответственно, чем при режиме «до физической нагрузки». Аналогичное соотношение (превышение значений до нагрузки уровней после нагрузки), но не достигшее уровня статической значимости отмечено после введения ДМАЭ малата, обратное – для ДМАЭ фумарата [4].

Статистически значимые различия в показателях координации движений и координации движений между группами при разных режимах введения препаратов (до или после тренировки) были выявлены только через 4 недели тренировок.

У всех исследуемых групп произошло увеличение времени удержания на вращающемся стержне. При этом у группы животных, получавшей ДМАЭ малат при его введении перед тренировкой уровень исследуемого показателя был статистически значимо выше, чем в контрольной группе, в среднем на 61%.

В режиме введения препаратов после физической нагрузки к 4-й неделе у животных, получавших этилтиобензимидазол, ДМАЭ малат или фумарат, время удержания на вращающемся стержне было статистически значимо выше, чем в контрольной группе в среднем 30-40% (на 48 %, 34% и 33 % соответственно).

На основе сравнения показателей абсолютного прироста уровня координации движений относительно фонового уровня выявлено, что наилучшие результаты показали группы животных, получавших ДМАЭ кетоглутарат и сукцинат в режиме введения «до тренировки».

Заключение.

1) Сила хвата при курсовом введении исследуемых веществ перед тренировкой достоверно увеличивалась начиная со второй недели тренировок в группах животных, получавших ДМАЭ-малат (на 16%, $p=0,005$) и ДМАЭ-кетоглутарат (на 15,8%, $p=0,006$), однако, к четвертой неделе наилучшие показатели продемонстрировали ДМАЭ-кетоглутарат (на 19,7%, $p=0,0001$) и ДМАЭ-сукцинат (на 12,2%, $p=0,003$) по сравнению с контрольной группой и группой этилтиобензимидазола.

При введении исследуемых веществ после тренировочного процесса на 2 неделе введения препаратов ДМАЭ-малат, ДМАЭ-кетоглутарат, ДМАЭ-фумарат и ДМАЭ-сукцинат уровень силы хвата был статистически значимо выше, чем в контрольной группе в среднем, соответственно, на 39% ($p<0,0001$), 36% ($p<0,0001$), 26% ($p<0,0001$) и 25% ($p<0,0001$). Сила хвата при курсовом введении исследуемых веществ после тренировки к 4-ой неделе эксперимента достоверно увеличивалась по сравнению с контролем в группах животных, получавших ДМАЭ-кетоглутарат (на 21%, $p<0,0001$) и ДМАЭ-малат (на 19%, $p<0,0001$).

Таким образом, наиболее перспективными для дальнейшего изучения в качестве потенциальных актопротекторов можно назвать малат- и кетоглутарат-содержащие комбинированные производные ДМАЭ.

При введении исследуемых веществ перед тренировочным процессом, наибольшее влияние на координацию движений оказал ДМАЭ-малат спустя 4 недели тренировок, превзойдя показатели контрольной группы на 60% ($p=0,011$). Показатели координации движений во всех исследуемых группах ДМАЭ-интермедиа ЦТК статистически значимо не отличались от препарата сравнения – этилтиобензимидазола; 2. Изменения координации движений животных при введении исследуемых веществ после тренировки были отмечены спустя 4 недели наблюдения. Время удержания на вращающемся стержне было достоверно выше по сравнению с группой контроля у животных, получавших ДМАЭ-фумарат на 34% ($p=0,013$) и ДМАЭ-малат на 33% ($p=0,013$).

2) По результатам сравнения результатов с фоновыми показателями установлено, что для групп животных, получавших ДМАЭ малат, кетоглутарат и сукцинат более высокие уровни прироста силы хвата отмечены для режима их введения «после тренировки». На основе сравнения показателей абсолютного прироста уровня координации движений относительно фонового уровня выявлено, что наилучшие результаты показали группы животных, получавших ДМАЭ кетоглутарат и сукцинат в режиме введения «до тренировки».

ЛИТЕРАТУРА

1. Оковитый С. В., Радько С. В. Влияние различных фармакологических веществ на восстановление физической работоспособности после нагрузок в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. N 4. С. 28-32. doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-4-28-32
2. Оковитый С. В., Радько С. В. Применение сукцинатов в спорте // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2015. N 6. С. 59-65. doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10032
3. Актопротекторная активность комбинированных соединений диметиламиноэтанола, содержащих интермедиа цикла трикарбоновых кислот / Е. Ю. Чистякова [и др.] // Биомедицина. 2021. N 2. С. 58–70. doi. org/10.33647/2074-5982-17-2-58-70
4. Чистякова Е. Ю., Лисицкий Д. С., Верведа А. Б. Экспериментальное изучение влияния производных диметиламиноэтанола на выносливость лабораторных животных // Биомедицина. 2021. N 3Е. С. 122–126. doi.org/10.33647/2713-0428-17-3Е-122-126

SUMMARY

STUDY OF THE INFLUENCE OF NEW DIMETHYLAMINEETHANOL COMPOUNDS ON GRIP FORCE AND MOVEMENT COORDINATION IN OUTBRED MICE

Chistyakova E.Yu.

Supervisor: **Okovityj S.V.**, Ph.D., Prof.

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: elizaveta.chistyakova@pharminnotech.com

The article presents the results of assessing the effect of the course introduction of new dimethylaminoethanol compounds on the grip strength and coordination of movements of small laboratory animals against the background of training loads.

The most promising for further study as potential actoprotectors are malate- and ketoglutarate-containing derivatives of dimethylaminoethanol.

Keywords: *actoprotectors, dimethylaminoethanol, succinates, endurance, working capacity, succinic acid.*

REFERENCES

1. Okovityi S. V., Rad'ko S. V. Vliyaniye razlichnykh farmakologicheskikh veshchestv na vosstanovlenie fizicheskoi rabotosposobnosti posle nagruzok v eksperimente // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2018. Vol. 4. P. 28-32. (in Russ) doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-4-28-32
2. Okovityi S. V., Rad'ko S. V. Primeneniye suksinatov v sporte // Voprosy ku-rortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury. 2015. Vol. 6. P. 59-65. (in Russ) doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10032
3. Aktoprotekturnaya aktivnost' kombinirovannykh soedinenii dimetilaminoeta-nola, soderzhashchikh intermediaty tsikla trikarbonovykh kislot / E. Yu. Chistyakova [et al.] // Biomeditsina. 2021. Vol. 2. P. 58–70. (in Russ) doi. org/10.33647/2074-5982-17-2-58-70
4. Chistyakova E. Yu., Lisitskii D. S., Verveda A. B. Eksperimental'noe izuchenie vli-yaniya proizvodnykh dimetilaminoetanola na vyнослиvost' laboratornykh zhivotnykh // Biomeditsina. 2021. Vol. 3E. P. 122–126. (in Russ) doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-122-126

УДК 615.21; 616.831-001.31

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ МАФЕДИНА, ДЕКМЕДЕТОМИДИНА И ЦИТИКОЛИНА НА МОДЕЛИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У КРЫС В ТЕСТАХ ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ И ПОСТАНОВКА КОНЕЧНОСТИ НА ОПОРУ

Шиц Д.Д., студ. 4 года обучения, Пучик М.М., студ. 4 года обучения (ORCID: 0000-0003-1281-4354)

Руководитель: Сысоев Ю.И., канд. бнol. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии (ORCID: 0000-0003-4199-5318)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: darya.shic@spcpu.ru

В данной работе проводилось исследование влияния агонистов α_2 -адренорецепторов мафедина и дексмететомидина и ноотропного препарата цитиколина на восстановление двигательной функции и исследовательской активности у крыс, перенесших черепно-мозговую травму. В качестве групп сравнения были выбраны интактные животные и животные, перенесшие черепно-мозговую травму без лечения. Было отмечено значительное влияние мафедина и цитиколина на восстановление двигательной функции конечностей в тесте «Постановка конечности на опору» на протяжении всего времени исследования и дексмететомидина на 3-и сутки после травмы. В тесте «Открытое поле» дексмететомидин оказывал положительное влияние на показатели «число пересеченных квадратов» и «средняя скорость», а цитиколин повышал показатели «средняя скорость» и «количество грумингов».

Ключевые слова: *черепно-мозговая травма, нейропротекция, мафедин, дексмететомидин, цитиколин, крысы.*

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) представляет собой одну из ведущих причин смертности, потери трудоспособности и инвалидизации среди молодого населения во всем мире. Последствиями ЧМТ могут являться нарушение двигательных и когнитивных функций, эпилепсия, развитие психических расстройств и др. Таким образом, поиск эффективных нейропротекторных средств для лечения неврологических нарушений вследствие перенесенной ЧМТ является актуальной задачей биомедицины.

Целью данной работы было изучение нейропротекторной активности агонистов α_2 -адренорецепторов мафедина и дексмететомидина и ноотропного препарата цитиколина на модели ЧМТ у крыс в тестах «Постановка конечности на опору» и «Открытое поле».

Материалы и методы. Эксперименты были выполнены в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета от 22 сентября 2010 г. и «Правилами лабораторной практики», утвержденными приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №708н от 23.08.2010 г, а также рекомендациями биоэтической комиссии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. Исследование проводилось на 50 крысах-самцах линии Wistar массой 250-300 г, полученных из ФГУП ПЛЖ «Раполово» (Ленинградская область, Россия). Животных содержали по 5 особей в клетке на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к пище и воде. Крысы всех экспериментальных групп были взяты из одной партии и прошли карантин в течение 14 суток. Каждому животному присваивали свой идентификационный номер и проводили разделение на 5 групп по 10 животных в каждой путем рандомизации методом случайных чисел – интактные, ЧМТ, ЧМТ+мафедин, ЧМТ+дексмететомидин, ЧМТ+цитиколин.

ЧМТ моделировали путем нанесения дозированного удара по участку сенсомоторной коры с помощью травматора (RWD Life Science Inc., США). Локализацию зоны сенсомоторной коры определяли по атласу стереотаксических координат Paxinos G. и Watson C. [1]. Перед операцией животных наркотизировали раствором тилетамина/золазепам

(Золетил 50[®], Virbac, Франция; 30 мг/кг, внутримышечно), после чего проводили трепанацию в левой лобной части черепа над зоной сенсомоторной коры. Центр трепанационного отверстия находился на 3,0 мм роstralнее и 2,0 мм латеральнее брегмы. После этого в трепанационное отверстие помещали подвижный стальной поршень диаметром 4 мм с ходом 5 мм, по которому с высоты 22 см ударял скользящий в стальной трубке груз весом 60 г. Высверленную пластину возвращали на место и ушивали разрез кожи.

Физиологический раствор (0,5 мл внутривенно(в/в)), мафедин (2,5 мг/кг в/б), дексметомидин (Дексомитор[®], Orion Corporation, Финляндия; 25 мкг/кг в/б) или цитиколин (Цераксон[®], Takeda Pharmaceutical, Россия; 500 мг/кг в/б) вводили соответствующим группам животных спустя 1 ч после нанесения травмы и далее каждый день после проведения тестирования или после 12:00 ч. (если в данный день не было предусмотрено тестирование) в течение последующих 6 дней. Поведенческие и функциональные тесты у экспериментальных животных проводили на 1-е, 3-и и 7-е сутки после операции.

На 1-е, 3-и и 7-е сутки после перенесенной травмы у крыс оценивали выраженность неврологического дефицита контралатеральных конечностей в тесте «Постановка конечности на опору». Процесс тестирования состоял из 7 различных испытаний; результаты выражали в сумме баллов. Для оценки нарушений в работе конечностей использовалась следующая система подсчета: 2 балла – крыса полностью выполняла испытание; 1 балл – крыса выполняла испытание с задержкой в более чем 2 с и/или не полностью; 0 баллов – крыса не выполняла испытание. Максимальное суммарное количество баллов было равно 14. Результат выражали в сумме баллов [2].

На 3-е сутки оценивали общую двигательную и исследовательскую активность в тесте «Открытое поле» (ОП), фиксируя передвижения животных в установке (ООО «НПК Открытая наука», Россия) при помощи видеокамеры в течение 3 мин. Анализ полученных видеозаписей осуществляли с помощью программы VideoMot2 3.0.1 (TSE Systems, Германия). Оценивали пройденную дистанцию (см), среднюю скорость движения (см/с), число пересеченных квадратов, число замираний, общее время замираний (с), время нахождения в центре поля (с), количество грумингов, стоек и заглядываний в отверстия-«норки» [3].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы GraphPad Prism 9.0.0. Для проверки нормальности распределения данных использовали W-критерий Шапиро-Уилка, значимость различий между группами при нормальном распределении оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с post hoc тестом по Тьюки, а при распределении, отличном от нормального, – с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса с post hoc тестом по Данну. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Перенесенная животными черепно-мозговая травма приводила к выраженным нарушениям двигательных функций. На 1-е сутки после травмы погибло по одной крысе из групп ЧМТ и ЧМТ+цитиколин, поэтому в последующих тестированиях в данных группах принимали участие 9 животных.

В тесте «Постановка конечности на опору» (рис.1) сумма баллов у травмированных животных без лечения была ниже ($p < 0,0001$), чем у интактной группы во все дни тестирования. При этом в группах ЧМТ+мафедин ($p < 0,0001$) и ЧМТ+цитиколин ($p < 0,05$) наблюдались значительные улучшения двигательной функции передних и задних конечностей на 1-е сутки после перенесенной травмы по сравнению с группой ЧМТ. На 3-е и 7-е сутки результаты животных получавших мафедин ($p < 0,01$ на 3-й день и $p < 0,05$ на 7-й день) и цитиколин ($p < 0,05$ на 3-й день и $p < 0,01$ на 7-й день) также были достоверны по сравнению с группой ЧМТ, что свидетельствует о динамике улучшения двигательной функции на фоне приема данных препаратов. В группе ЧМТ+дексметомидин достоверные различия по сравнению с животными без лечения были отмечены только на 3-е сутки ($p < 0,05$), однако улучшения наблюдались и на 7-й день, но без достоверных отличий. Стоит также отметить, что среднее значение баллов у крыс во всех группах, получавших лечение, на 7-й день было примерно одинаковым.

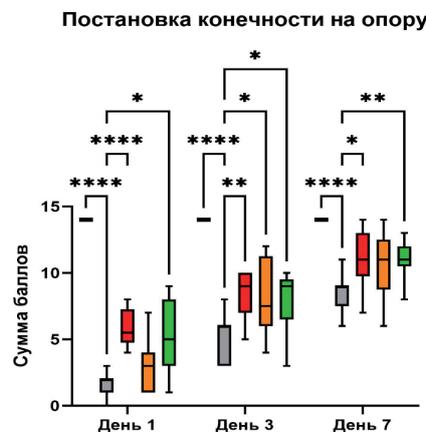


Рисунок 1. Результаты оценки функции передней и задней контралатеральных конечностей крыс в тесте «Постановка конечности на опору» интактной группы (Intact, n=10), ЧМТ (ТВИ, n=9), ЧМТ+Мафедин (MAF, n=10), ЧМТ+Дексметомидин (DEX, n=10) и ЧМТ+Цитиколин (CIT, n=9).

Данные представлены как медиана (минимальное значение; максимальное значение).

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, **** $p < 0,0001$ — достоверные различия по сравнению с интактной группой или ЧМТ (критерий Краскела-Уоллиса с post hoc тестом по Данну)

В тесте ОП (рис.2) на 3-е сутки животные из интактной группы чаще замирали ($p < 0,05$), совершали стойки ($p < 0,01$) и заглядывали в норки ($p < 0,01$), чем животные из группы ЧМТ. При этом стоит отметить, что общее время замирания у интактной группы было ниже ($p < 0,01$), а пройденная дистанция ($p < 0,05$) и число пересеченных квадратов ($p < 0,05$) выше, что в совокупности свидетельствует о снижении общей двигательной и исследовательской активности у травмированных животных по сравнению с интактными. У крыс, получавших дексметомидин и цитиколин, отмечалось статистически значимое повышение средней скорости ($p < 0,05$) по сравнению с группой ЧМТ. Для группы ЧМТ+дексметомидин также было отмечено повышение числа пересеченных квадратов ($p < 0,01$), а для группы ЧМТ+цитиколин – увеличение количества грумингов ($p < 0,01$), что может быть связано с повышением тревожности животных при введении высоких доз цитиколина на фоне ЧМТ. Однако, данный аспект требует дальнейшего изучения.

Таким образом, мафедин, дексметомидин и цитиколин в тесте «Постановка конечности на опору» оказывали положительное влияние на восстановление двигательной функции передних и задних контралатеральных конечностей у животных, перенесших ЧМТ. Цитиколин и мафедин, в отличие от дексметомидина реализовывали положительный эффект уже с первого дня после травмы. В тесте ОП на 3-й день после ЧМТ эффект мафедина не проявлялся, что может быть связано с недостаточным временем для его развития или низкой чувствительностью данного теста. Также, для более объективного сравнения эффектов трех изучаемых препаратов на восстановление крыс после ЧМТ требуется проведение дополнительных поведенческих и двигательных тестов.

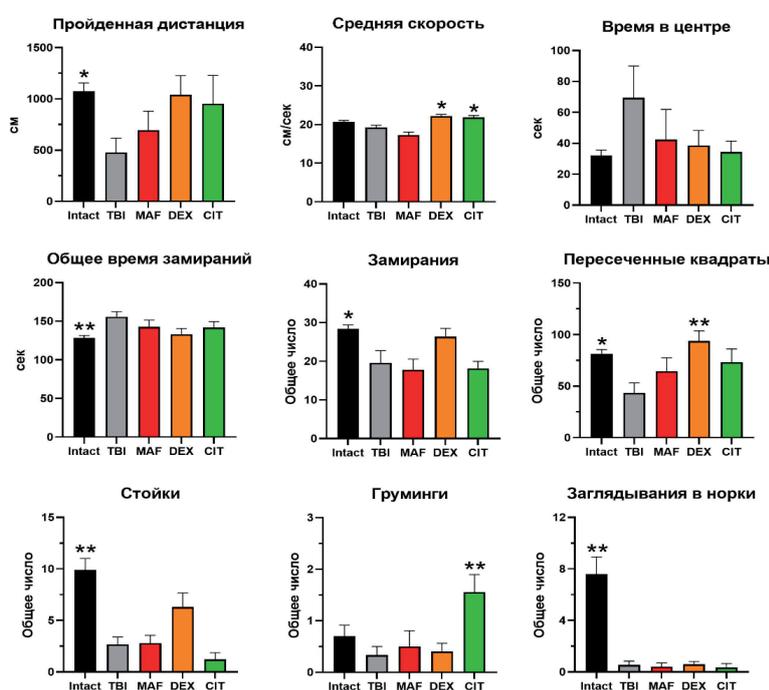


Рисунок 2. Значения поведенческих показателей крыс в тесте «Открытое поле» интактной группы (Intact, n=10), ЧМТ (TBI, n=9), ЧМТ+Мафедин (MAF, n=10), ЧМТ+Дексметомидин (DEX, n=10) и ЧМТ+Цитиколин (CIT, n=9).

Данные представлены как среднее + стандартная ошибка среднего (S.E.).

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, – достоверные различия по сравнению с группой ЧМТ.

Для показателей «число пересеченных квадратов» и «средняя скорость» был использован однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с post hoc тестом по Тьюки, а для показателей «число стоек» и «число заглядываний в норки» – Критерий Краскела-Уоллиса с post hoc тестом по Данну

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения №075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.00. Фармакология

76.29.51. Неврология

ЛИТЕРАТУРА

- Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 7th ed. Cambridge. MA. USA. Acad Press. 2013
- Сысоев Ю. И. [и др.] Нейропротекторная активность агониста альфа-2 адренорецепторов мафедина на модели черепно-мозговой травмы у крыс // Биомедицина. 2019. Т. 15. N 1. С. 62–77. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-1-62-77>

3. В.А. Приходько [и др.] Оценка нейропротекторной активности нового производного аллиаморфолина на модели черепно-мозговой травмы у крыс // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021. Т. 10. N 4–1. С. 179–187. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-179-187](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-179-187)

SUMMARY

STUDY OF THE NEUROPROTECTIVE ACTIVITY OF MAFEDINE, DEXMEDETOMIDINE AND CYTICOLINE BY MODELING A TRAUMATIC BRAIN INJURY IN RATS IN OPEN FIELD AND LIMB PLACING TESTS

Shitc D.D., U.G. 3rd year student, **Puchik M.M.**, U.G. 3rd year student (ORCID: 0000-0003-1281-4354)
Academic adviser: **Sysoev Yu.I.**, Candidate of biological science (ORCID: 0000-0003-4199-5318)
Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376, St.Petersburg, Professor Popov st.14, Russian Federation
E-mail: darya.shic@spcpcu.ru

In this study the activity of alpha-2 adrenergic receptor agonists mafedine and dexmedetomidine and nootropic drug citicoline on the recovery of motor function and exploratory activity in rats with traumatic brain injury has been researched. As comparison groups, intact animals and animals that had traumatic brain injury without treatment were selected. There was a significant effect of mafedine and citicoline on the restoration of the motor function of the limbs in the limb placing test throughout the entire study period and dexmedetomidine on the 3rd day after the injury. In the Open Field test, dexmedetomidine had a positive effect on the number of crossed squares and average speed, and citicoline raise the average speed and number of groomings.

Keywords: *traumatic brain injury, neuroprotection, mafedine, dexmedetomidine, citicoline, rats.*

REFERENCES

1. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 7th ed. Cambridge. MA. USA. Acad Press. 2013
2. Sysoev Yu. I. [et al.] Study of the neuroprotective activity of mafedine, an alpha-2 adrenergic receptor agonist, by modeling a traumatic brain injury in rats // Journal Biomed. 2019. Vol. 15 (1). P. 62–77. (In Russ) <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-1-62-77>
3. Prikhodko V. A. [et al.] Evaluation of the neuroprotective activity of a new allylmorpholine derivative in a rat model of traumatic brain injury // Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. 2021. Vol. 10 (4–1). P. 179–187 (In Russ) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-179-187](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-179-187)

УДК 615.322:636.086.3:612.396.175

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ТРИТЕРПЕНОВЫХ САПОНИНОВ С ПОМОЩЬЮ ВЕБ-РЕСУРСА WAY2DRUG ANTIVAC – PRED

Шхалахова Б.К., студ. 5 курса (ORCID: 0000-0002-4017-5521)

Руководители: **Давитаян Н.А.**, к.фарм.н., доцент (ORCID: 0000-0001-8151-0587; ResearcherID: ABG-8030-2021),

Никифорова Е.Б., к.фарм.н., доцент, зав. кафедрой фармациии (ORCID: 0000-0001-7081-3523; ResearcherID: AAC-7102-2020)

Кубанский государственный медицинский университет
350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4, Российская Федерация

E-mail: bella.shkhalakhova@mail.ru

Основной стратегической задачей отечественной фармацевтической промышленности является обеспечение населения нашей страны доступными, качественными, безопасными и эффективными лекарственными средствами. При этом, особый интерес для современной фармациии представляет создание лекарственных средств растительного происхождения, обладающих полифункциональным действием и высокой степенью безопасности. Перспективными источниками получения фитопрепаратов могут выступить растения семейства *Fabaceae*, практическая ценность которых обусловлена богатым химическим составом биологически активных веществ. Особого внимания заслуживают тритерпеновые сапонины растений семейства *Fabaceae*, обладающие широким спектром фармакологического действия, в том числе и антибактериальным. В этой связи, представлялось целесообразным провести исследования по актуализации имеющихся научных сведений об антибактериальных эффектах тритерпеновых сапонинов растений семейства *Fabaceae* с использованием веб-ресурса Way2Drug antiVac – Pred.

Ключевые слова: *тритерпеновые сапонины, семейство Fabaceae, антибактериальная активность, in silico, веб-ресурс Way2Drug, AntiVac Pred.*

Основной стратегической задачей отечественной фармацевтической промышленности является обеспечение населения нашей страны доступными, качественными, безопасными и эффективными лекарственными средствами. При

этом, особый интерес для фармацевтической отрасли представляет создание лекарственных средств растительного происхождения, обладающих полифункциональным действием и высокой степенью безопасности.

Перспективными источниками фитопрепаратов могут выступить растения семейства *Fabaceae*, имеющие богатый химический состав таких биологически активных соединений, как фенольные соединения, сапонины, углеводы и др. При этом особого внимания заслуживают тритерпеновые сапонины, для которых установлена их важная роль в регуляции жизнедеятельности растений, в частности, как стимуляторов роста и повышения стрессоустойчивости растений к неблагоприятным условиям. Кроме того, тритерпеновые сапонины обладают широким спектром фармакологического действия, среди которых следует выделить антибактериальное, противовоспалительное, противовирусное, стимулирующее, потогонное, адаптогенное и общеукрепляющее. Выявлена активность тритерпеновых гликозидов и в отношении целого ряда патогенных грибов, что дает определённые надежды для создания эффективных и безопасных лекарственных препаратов на их основе. Поиск новых антибактериальных средств является первоочередной задачей, так как существующие терапии не обеспечивают необходимой безопасности и достаточной длительной эффективности из-за возникающей резистентности [1]. Учитывая практическую ценность отдельных биологически активных веществ (БАВ) из группы тритерпеновых сапонинов, представлялось актуальным провести прогноз антибактериального действия с использованием отечественных *in silico* технологий. К одним из таких технологий относится программа AntiBac Pred, которая разработана на основе данных об антибактериальной активности, доступных в программном обеспечении ChEMBL и PASS. Отечественный ресурс AntiBac Pred позволяет пользователям классифицировать интересующие химические структуры на ингибиторы или неингибиторы роста 353 различных штаммов бактерий, включая как резистентные, так и нерезистентные [3]. С учетом вышесказанного, представлялось целесообразным провести исследование по актуализации имеющихся научных сведений об антибактериальных эффектах тритерпеновых сапонинов растений семейства *Fabaceae* с использованием веб-ресурса Way2Drug antiBac – Pred.

Целью работы явилось проведение компьютерного прогноза антибактериального действия тритерпеновых сапонинов семейства *Fabaceae* с помощью программы AntiBac Pred.

Для реализации поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- осуществить выбор в качестве моделей исследования структурные формулы биологически активных веществ из группы тритерпеновых сапонинов;
- выполнить прогноз спектра антибактериального действия тритерпеновых сапонинов с использованием метода AntiBac – Pred;
- провести сравнительный анализ данных антибактериальной активности, полученных с использованием программы AntiBac Pred, со сведениями, представленными в научных работах по результатам *in vitro* исследований.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования были выбраны биологически активные соединения растений семейства *Fabaceae* – *Astragalus dasyanthus* Pall., *Astragalus physodes* L., *Astragalus vulpinus* Willd., *Astragalus albicaulis* DC., *Astragalus glycyphyllos* L., *Trifolium pratense* L., *Glycyrrhiza glabra* L.

Изучение антибактериального действия тритерпеновых сапонинов осуществляли с использованием одного из методов *in silico*, в частности применяли программу AntiBac Pred, размещенную на отечественном веб-ресурсе Way2Drug [3]. Для описания активности биологически активных веществ были выбраны в качестве основы структурные формулы олеаноловой, глицирретиновой, глицирризиновой, урсоловой кислот, а также соясапогенолов В, С, D и F. Исходная информация о биологически активных соединениях была взята из базы данных PubChem [6]. Компьютерный прогноз исследуемых природных соединений проводили по их структурным формулам на основе анализа связей структура-активность.

Результаты и обсуждение. Проведенный компьютерный прогноз антибактериального действия в ряду выбранных БАВ (рис.) показал, что для них характерна достаточно высокая антибактериальная активность в отношении *Staphylococcus lugdunensis* и *Lactobacillus plantarum*. Помимо этого, для олеаноловой, урсоловой кислот, соясапогенолов В,С, D, F выявлена активность в отношении *Bacillus subtilis* и *Kocuria rhizophila*.

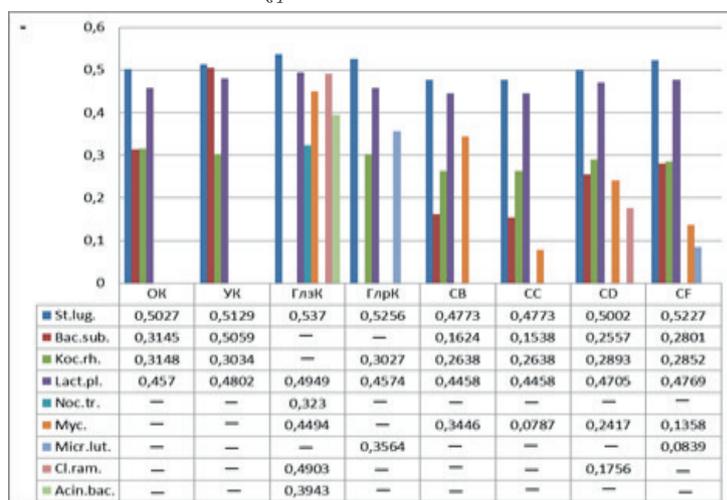


Рисунок. Результаты прогнозирования антибактериального действия с помощью веб-ресурса Way2Drug antiBac – Pred

*Примечание: олеаноловая кислота (OK), урсоловая кислота (УК), глицирризиновая кислота (ГлзК), глицирретиновая кислота (ГлрК), соясапогенол В (CB), соясапогенол С (CC), соясапогенол D (CD), соясапогенол F (CF), *Staphylococcus*

lugdunensis (St.lug.), *Bacillus subtilis* (Bac.sub.), *Kocuria rhizophila* (Koc.rh.), *Lactobacillus plantarum* (Lact.pl.), *Nocardia transvalensis* (Noc.tr.), *Mycobacterium* (Myc.), *Micrococcus luteus* (Micr.lut.), *Clostridium ramosum* (Cl.ram.), *Acinetobacter pittii* (Acin.bac.).

Помимо этого, для глицирретиновой, глицирризиновой кислот, соясапогенолов В, С, D, F обнаружена активность в отношении *Mycobacterium*. Кроме того, глицирризиновая кислота и соясапогенол D показали высокую активность против *Clostridium ramosum*, и только для глицирризиновой кислоты характерно действие в отношении *Acinetobacter pittii*.

На следующем этапе исследований был проведен сравнительный анализ данных антибактериальной активности, полученных с использованием программы AntiVac Pred, со сведениями, представленными в научных работах по результатам *in vitro* исследований (табл.).

Таблица – Результаты сравнительного анализа антибактериальной активности тритерпеновых сапонинов *in silico* с данными научной литературы в экспериментах *in vitro*

Наименование БАВ	Данные научной литературы			Результаты исследований <i>in silico</i>
	тип исследования	дозировка/концентрация	источник литературы	
Олеаноловая кислота	<i>in vitro</i>	16 мкг/мл (<i>Bacillus cereus</i>); 4 мкг/мл (<i>Enterococcus faecalis</i>); >128 мкг/мл (<i>Escherichia coli</i>); >128 мкг/мл (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	2	+ (<i>Staphylococcus lugdunensis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Kocuria rhizophila</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i>)
Урсоловая кислота	<i>in vitro</i>	8 мкг/мл (<i>Bacillus cereus</i>); 1 мкг/мл (<i>Enterococcus faecalis</i>); >128 мкг/мл (<i>Escherichia coli</i>); >128 мкг/мл (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	2	+ (<i>Staphylococcus lugdunensis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Kocuria rhizophila</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i>)
Соясапогенолы В, С, D и F	-	-	-	+ (<i>Staphylococcus lugdunensis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Kocuria rhizophila</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Mycobacterium</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Clostridium ramosum</i>)
Глицирретиновая кислота	<i>in vitro</i>	128 мкг/мл (<i>Enterococcus faecalis</i>); >128 мкг/мл (<i>Escherichia coli</i>); >128 мкг/мл (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	5	+ (<i>Staphylococcus lugdunensis</i> , <i>Kocuria rhizophila</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Micrococcus luteus</i>)
Глицирризиновая кислота	<i>in vitro</i>	100-400 мкг/мл (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>); <50 мкг/л (<i>Helicobacter pylori</i>); 0,78; 1,57; 3,13 мкг (<i>Streptococcus mutans</i>); >128 мкг/мл (<i>Bacillus cereus</i>)	4	+ (<i>Staphylococcus lugdunensis</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Nocardia transvalensis</i> , <i>Mycobacterium</i> , <i>Clostridium ramosum</i> , <i>Acinetobacter pittii</i>)

Информация, представленная в таблице, свидетельствует о наличии подтвержденного антибактериального действия для большинства исследуемых биологически активных веществ из группы тритерпеновых сапонинов в *in vitro* исследованиях. Вместе с тем, стоит отметить соясапогенолы В, С, D и F, для которых подобного рода активность не изучалась. Кроме того, проведенный компьютерный прогноз антибактериальной активности отдельных сапонинов семейства *Fabaceae* выявил достаточно широкий арсенал микроорганизмов, в отношении которых отсутствуют сведения в исследованиях *in vitro*, что создает предпосылки для дальнейшего изучения в рамках доклинических исследований с целью расширения спектра их антибактериального действия.

Заключение. Проведено изучение антибактериального действия среди исследуемых тритерпеновых сапонинов с помощью *in silico* технологии – AntiVac Pred. Определено, что все анализируемые соединения проявляют потенциальную активность в отношении *Staphylococcus lugdunensis* и *Lactobacillus plantarum*. Данные, представленные в научной литературе, подтверждают проведенные *in vitro* – исследования для ряда соединений антибактериальную активность в отношении разных штаммов микроорганизмов. Таким образом, данные, полученные на основе компьютерного скрининга, подтверждают, уточняют и расширяют имеющиеся научные сведения об антибактериальных эффектах тритерпеновых сапонинов растений семейства *Fabaceae*.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.45.05 – Методы доклинического исследования и отбора лекарственных средств

ЛИТЕРАТУРА

- Белик В. А. Медицинское применение лекарственного растительного сырья, содержащего полисахариды и сапонины // Физико-химическая биология: Материалы VIII международной научной интернет-конференции. 2020. С. 65–67.
- Wang C. M. [et al]. Antibacterial and Synergistic activity of pentacyclic triterpenoids isolated from *Alstonia scholaris* // *Molecules*. 2016. Vol. 21(2). P. 139. doi: 10.3390/molecules21020139

3. Pogodin P. V. [et al]. AntiBac-Pred: A web application for predicting antibacterial activity of chemical compounds // Journal of Chemical Information and Modeling. 2019. Vol. 59(11). P. 4513–4518. doi: 10.1021/acs.jcim.9b00436
4. Zhang L. [et al]. Effect of glycyrrhizic acid on growth of *Streptococcus mutans* under acid environment in vitro // West China Journal of Stomatology. 2012. Vol. 30(6). P. 594–597.
5. Pastorino G. [et al]. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): a phytochemical and pharmacological review // Phytother. Res. 2018. Vol. 32(12). P. 2323–2339. doi: 10.1002/ptr.6178
6. Kim S. [et al]. PUG-View: programmatic access to chemical annotations integrated in PubChem // J. Cheminform. 2019. Vol. 11(1). P. 56. doi: 10.1186/s13321-019-0375-2

SUMMARY

**COMPUTER PREDICTION OF THE ANTIBACTERIAL ACTION
OF TRITERPENOUS SAPONINS USING A WEB RESOURCE
WAY2DRUG ANTIBAC – PRED**

Shkhalakhova B.K., 5th year student (ORCID: 0000-0002-4017-5521)

Supervisors: **Davitavyan N.A.**, Ph.D. in Pharmacy, Associate Professor
(ORCID: 0000-0001-8151-0587; ResearcherID: ABG-8030-2021),

Nikiforova E.B., Ph.D. in Pharmacy, Associate Professor, Acting head Department of Pharmacy
(ORCID: 0000-0001-7081-3523; ResearcherID: AAC-7102-2020)

Kuban State Medical University
4, Sedina st., Krasnodar, 350063, Russian Federation

E-mail: bella.shkhalakhova@mail.ru

The main strategic task of the domestic pharmaceutical industry is to provide the population of our country with affordable, high-quality, safe and effective medicines. At the same time, of particular interest for modern pharmacy is the creation of herbal medicines with a multifunctional effect and a high degree of safety. Plants of the Fabaceae family, the practical value of which is due to the rich chemical composition of biologically active substances, can be promising sources for obtaining phytopreparations. The triterpene saponins of plants of the Fabaceae family, which have a wide range of pharmacological actions, including antibacterial ones, deserve special attention. In this regard, it seemed appropriate to conduct research to update the available scientific information on the antibacterial effects of triterpene saponins from plants of the Fabaceae family using the Way2Drug antiBac – Pred web resource.

Keywords: *triterpene saponins, Fabaceae family, antibacterial activity, in silico, web resource Way2Drug, AntiBac Pred.*

REFERENCES

1. Belik V. A. Medicinskoe primeneniye lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya, sodержashhego polisaharidy i saponiny // Fiziko-himicheskaja biologija: Materialy VIII mezhdunarodnoj nauchnoj internet-konferencii. 2020. P. 65–67. (In Russ.)
2. Wang C. M. [et al]. Antibacterial and Synergistic activity of pentacyclic triterpenoids isolated from *Alstonia scholaris* // Molecules. 2016. Vol. 21(2). P. 139. doi: 10.3390/molecules21020139
3. Pogodin P. V. [et al]. AntiBac-Pred: A web application for predicting antibacterial activity of chemical compounds // Journal of Chemical Information and Modeling. 2019. Vol. 59(11). P. 4513–4518. doi: 10.1021/acs.jcim.9b00436
4. Zhang L. [et al]. Effect of glycyrrhizic acid on growth of *Streptococcus mutans* under acid environment in vitro // West China Journal of Stomatology. 2012. Vol. 30(6). P. 594–597.
5. Pastorino G. [et al]. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): a phytochemical and pharmacological review // Phytother. Res. 2018. Vol. 32(12). P. 2323–2339. doi: 10.1002/ptr.6178
6. Kim S. [et al]. PUG-View: programmatic access to chemical annotations integrated in PubChem // J. Cheminform. 2019. Vol. 11(1). P. 56. doi: 10.1186/s13321-019-0375-2

Секция Современные подходы к контролю качества лекарственных средств синтетического и природного происхождения, ЛРС и биологически активных добавок



7 апреля 2023 года в 26 аудитории прошло заседание тематической секции «Секция Современные подходы к контролю качества лекарственных средств, ЛРС и биологически активных добавок». Модератором секции являлся заведующий кафедрой фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук, доцент Уэйли Андрей Кеннет.

На заседании секции представляли свои доклады студенты, магистранты и аспиранты, прошедшие первый этап конференции. Всего было заслушано 11 докладов. Секция объединила в себе результаты научных исследований целого ряда подразделений СПХФУ, РУДН и БГМУ.

В качестве представителей спонсоров выступали Гусева Анна Викторовна, заместитель начальника отдела контроля качества АО «ВЕРТЕКС», с темой доклада: «Контроль качества на фармацевтическом производстве», Музыкин Михаил Александрович, заведующий производственной лабораторией ООО «НТФ «Полисан» и Нечаева Галина Александровна, заместитель директора по качеству ООО «НТФ «Полисан» с темой доклада: «Фармацевтический анализ – это не только фармхимия».

Жюри отметило большое разнообразие тематик докладов и высокий уровень представленных научно-исследовательских работ, а также актуальность и практическую значимость представленных проектов. Интерес к тематике секции был подтвержден большим количеством докладчиков и слушателей, принимающих активное участие в дискуссиях с большим количеством задаваемых вопросов. По результатам заседания были определены призеры секции:

1 место:

Влияние полифенольных соединений водяники черной (*Empetrum nigrum* L.) на индуцированную тромбином активацию тромбоцитов. **Пронин Никита Андреевич**, студент 4 курса, **Демина Екатерина Викторовна**, студент 4 курса, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Руководители: Рукояткина Н.И., кандидат биологических наук, Институт эволюционной физиологии и биохимии им И.М. Сеченова РАН.; Гончаров М.Ю., доктор биологических наук, доцент кафедры фармакогнозии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

2 место:

Альтернативный способ спектрофлуориметрического определения примеси алюминия. **Толстикова А.А.**, студ. 5 курса, **Вишняков Е.В.**, асп. 3 года обучения, Руководитель: Тернинко И.И., докт. фарм. наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической химии, начальник ИЛ(ЦККАС).

3 место:

Фотодеструкция доксорубицина при обезвреживании отходов цитостатических лекарственных препаратов. **Пышинский Антон Витольдович**, студент 4 курса, Белорусский государственный медицинский университет. Руководитель: Лукашов Р.И., к.фарм.н., доцент, Белорусский государственный медицинский университет.

Награждение победителей состоялось на пленарном заседании, которое прошло в рамках открытия выставки IPHEV 11 апреля 2023 года.

Модератор секции

Уэйли Андрей Кеннет,
заведующий кафедрой фармакогнозии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России,
кандидат фармацевтических наук, доцент

УДК 54:543.062

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА
4-((3-ОКСО-3-ЭТОКСИПРОПАНОИЛ)АМИНО)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ (ЭТМАБЕНА)
МЕТОДОМ МАТЕРИАЛЬНОГО БАЛАНСА**

Адамова А.А., студ. 4 курса

Руководители: **Генералова Ю.Э.**, ст. преп. каф. аналитической химии,

Зеленцова А.Б., ст. преп. каф. аналитической химии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: aleksandra.adamova@spcru.ru

Выполнено количественное определение стандартного образца (СО) вновь синтезированной фармацевтической субстанции – этмабена – методом материального баланса. В ходе работы проведен подбор условий для определения остаточных органических растворителей и родственных примесей в образце методами газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии соответственно. Рассчитана неопределенность выполненного анализа.

Ключевые слова: *материальный баланс, этмабен, стандартный образец, высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография, количественное определение, неопределенность.*

Разработка СО является основным фактором обеспечения качества лекарственных средств – залога безопасности и здоровья граждан. Трудно переоценить необходимость создания и аттестации СО для новых фармацевтических субстанций, в том числе для вновь синтезированных, к числу которых относится 4-((3-оксо-3-этоксипропаноил)амино)бензойная кислота (этмабен), обладающая выраженным кардиотропным действием, для которой были проведены соответствующие доклинические исследования с доказательством фармакологической активности [1]. Аттестация СО, в том числе один из ее этапов – разработка и валидация методики количественного определения, – является актуальной задачей современной фармацевтической промышленности. Государственная фармакопея XIV издания (ГФ XIV) с целью количественно определения СО рекомендует метод материального баланса, но допускает и использование других пригодных методов определения.

Цель. Провести количественное определение СО 4-((3-оксо-3-этоксипропаноил)амино)бензойной кислоты (этмабена) методом материального баланса.

Материалы и методы. Объект анализа – образец этмабена, структурная формула которого представлена на рисунке 1.

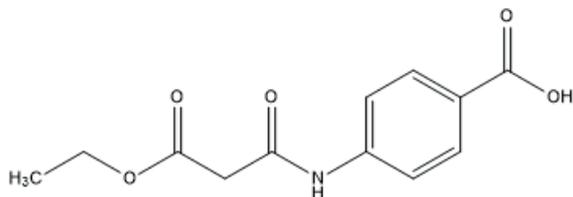


Рисунок 1. Структурная формула этмабена

Количественное содержание этмабена в субстанции определялось по методу материального баланса в соответствии с требованиями по аттестации стандартных образцов, приведенными в ГФ XIV [2]. Конечное содержание рассчитывали по формуле:

$$m, \% = 100\% - X_{\text{орг. прим.}} - X_{\text{H}_2\text{O}} - X_{\text{ООР}} - X_{\text{неорг. прим.}}$$

С этой целью проводилось определение органических примесей, остаточных органических растворителей (ООР) и влаги.

Ранее было доказано наличие в синтезированной субстанции ряда родственных органических примесей: 4-аминобензойной кислоты (ПАБК, примесь А), 4-(3-карбоксо-3-оксопропионамидо)бензойной кислоты (примесь В), N-ацетил-4-аминобензойной кислоты (N-ацетилПАБК, примесь С), 4,4'-(пропандиамидо)бензойной кислоты (малабен, примесь D). Структуры веществ были определены в предыдущих исследованиях [3]. Их анализ осуществлялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе Shimadzu LC-10AS с УФ-детектором (длина волны 270 нм), обращенно-фазовой колонкой Luna C18, 250 × 4.6 мм, 5 мкм. В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила и 0,1% фосфорной кислоты. Анализ проводили в градиентном режиме от 20% до 45% ацетонитрила в течение 15 минут, скорость потока 1 мл/мин, при температуре колонки 40°C. Количественное содержание каждой примеси рассчитывали по методу внешнего стандарта. При указанных условиях также была снята хроматограмма испытуемого раствора этмабена концентрацией 0,2 мг/мл, приготовленного растворением навески вещества в водно-спиртовой смеси.

В качестве ООР в субстанции присутствуют: о-ксилол, этанол, этилацетат. Их анализ проводили методом газовой хроматографии. ООР определяли в соответствии с ранее разработанной и валидированной методикой на оборудовании Clarus (Perkin Elmer) с пламенно-ионизационным детектором с использованием капиллярной колонки Rtx 1301 60m, 0,32 мм, 1,8 мкм в режиме программирования температуры: 120°C в течение 4 минут с увеличением температуры до 180°C

со скоростью 10°C/мин, затем 5 минут при конечной температуре, температура инжектора 120°C, температура детектора (ионизационно-пламенный) 220°C, скорость потока газа-носителя (азот) – 2 мл/мин. Количественное содержание ООР так же рассчитывали по методу внешнего стандарта. Стандартные растворы готовили растворением навесок веществ в диметилсульфоксиде. О-ксилол дополнительно определяли на оборудовании Хроматэк Кристалл 2000 с фотоионизационным детектором и кварцевой капиллярной колонкой 30 м с полиметилсилоксановой стационарной фазой. Температура колонки 100°C, температура испарителя 150°C, температура детектора 200°C, расход воздуха – 200 мл/мин, температура термостата колонок – 40°C, поток газа-носителя (азот) – 35 мл/мин.

Влагосодержание определяли путем измерения потери в массе при высушивании в соответствии с требованиями ГФ XIV.

Для полученного результата была рассчитана расширенная неопределенность [4] с учетом класса точности использованной посуды, взятия навесок, разбавления, повторяемости.

Результаты и обсуждение. При исследовании содержания органических примесей в образце была получена хроматограмма, представленная на рисунке 2.

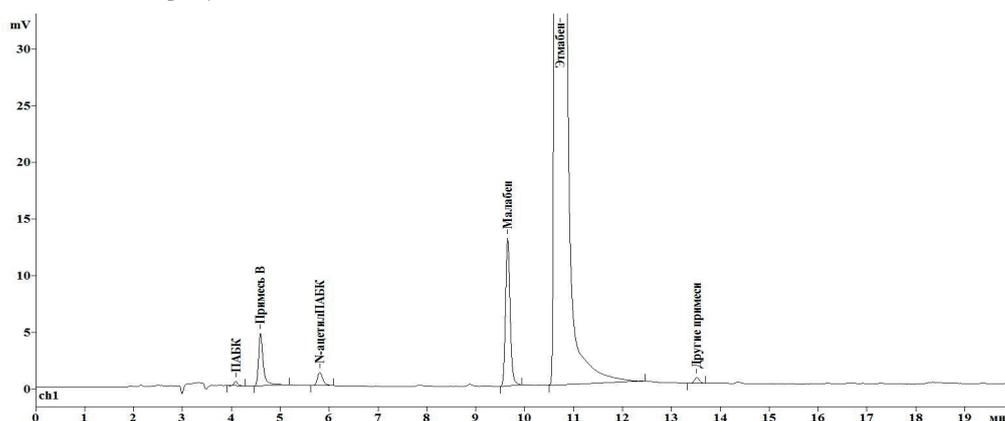


Рисунок 2. Хроматограмма испытуемого раствора этмабена при определении органических примесей

Было установлено, что содержание примеси А составляет менее 0,05%, в связи с чем ее количественное определение не проводилось. Результаты количественного анализа примесей В, С, D представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Содержание органических примесей в образце

Примесь	Площадь пика на хроматограмме аналита, мV·сек	Площадь пика стандартного раствора примеси, мV·сек	Концентрация стандартного раствора примеси, мг/мл	Количественное содержание в образце, %
Примесь В	29,16	43,52	$5,30 \times 10^{-4}$	0,17
Примесь С	9,12	17,46	$2,22 \times 10^{-4}$	0,056
Примесь D	95,49	188,2	$2,68 \times 10^{-3}$	0,34
Суммарное содержание органических примесей				0,57

Так как обнаруженные примеси идентифицированы, нормы их содержания в СО установлены на уровне 0,5%. Как видно из данных таблицы, содержание каждой примеси в исследуемом СО не превышает установленного значения.

Далее было проведено количественное определение ООР газохроматографическим методом, наложение хроматограмм стандартного и испытуемого растворов представлены на рисунке 3, результаты анализа – в таблице 2.

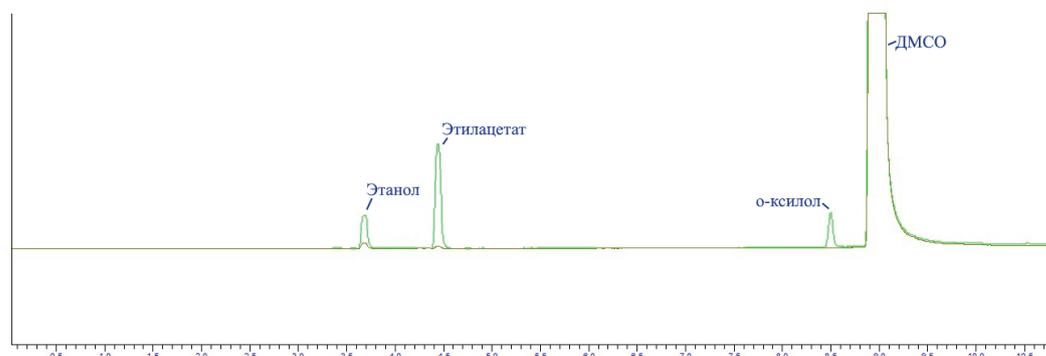


Рисунок 3. Наложение хроматограмм стандартного (светло-зеленый) и испытуемого (темно-зеленый) растворов при определении остаточных органических растворителей

Таблица 2 – Содержание остаточных органических растворителей в образце

ООР	Площадь пика на хроматограмме аналита, mV·сек	Площадь пика стандартного раствора примеси, mV·сек	Количественное содержание в образце, %
О-ксилол	-	44,124	-
Этанол	9,631	56,956	0,109
Этилацетат	3,606	165,096	0,013
Суммарное содержание ООР			0,122

В ГФ XIV установлены следующие предельные содержания для данных растворителей: о-ксилол – 2170 ppm или 0,217 % (растворитель 2 класса токсичности), этанол и этилацетат – 0,5 % (растворители 3 класса токсичности). Содержание ООР в исследуемом образце не превышает требуемые нормы. Содержание о-ксилола находится ниже предела обнаружения, что было подтверждено альтернативной методикой анализа. В связи с этим определение его содержания не проводилось.

В последнюю очередь было определено влагосодержание образца – результат составляет 0,0893%.

Таким образом, с учетом всех выполненных процедур анализа, конечное содержание этмабена в исследуемом образце составляет $(100 - 0,57 - 0,122 - 0,0893) = 99,22\%$.

Завершающий этап исследования – оценка неопределенности измерений. Оценивание неопределенности по отдельным составляющим представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Неопределенность результатов анализа

Источник неопределенности		Количественное содержание, %	Расширенная неопределенность, %
Родственные примеси	Примесь В	0,17	0,05
	Примесь С	0,056	0,012
	Примесь D	0,35	0,15
ООР	Этанол	0,109	0,03
	Этилацетат	0,013	0,006
Влага		0,0893	0,06
Этмабен		99,22	3,2 ≈ 4

Данные таблицы показывают, что наибольший вклад в неопределенность вносит определение влаги. Также стоит отметить, что вклад в неопределенность в порядке уменьшения вносят: неопределенность повторяемости площадей пиков хроматограммы, неопределенность взвешивания, неопределенность объемов. Соответствующая гистограмма продемонстрирована на рисунке 3.

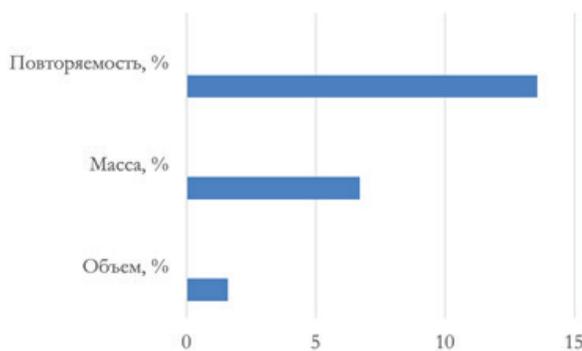


Рисунок 4. Вклад различных источников в неопределенность анализа

Заключение. Таким образом, полученное по методу материального баланса значение содержания этмабена с учетом рассчитанной неопределенности составляет $(99,2 \pm 3,2)\%$. Дополнительно следует признать ряд недостатков метода материального баланса для количественного определения СО: необходимость проведения сравнительно большого числа процедур анализа, что в свою очередь увеличивает погрешность конечного результата, необходимость введения поправочных коэффициентов для учета отклика детектора на определяемые примеси в случае их определения хроматографическими методами и невозможность однозначно утверждать об обнаружении всех примесей, которые могут содержаться в субстанции. С этой точки зрения данный метод анализа уступает более простым и точным методам количественного определения как, например, титрование.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.19.00 Аналитическая химия

31.19.29 Анализ органических соединений

76.01.37 Стандартизация

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивкин Д. Ю., Карпов А. А. Экспериментальная оценка эффективности и безопасности нового производного пропандиовой кислоты с кардиотропным действием // Бимедицина. 2022. Т. 18. N 3. С. 109-112. doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-109-112.
2. ОФС.1.1.0007.18 Стандартные образцы // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. 2018. С. 185-202. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/185/> (Дата обращения: 05.10.2022).
3. Generalova Y., Sipkina N., Alekseeva G. Determination of related impurities in a new active pharmaceutical ingredient–Sodium 4, 4'-(propanediamido) dibenzoate // Microchemical Journal. 2021. Vol. 168. P. 106498. doi.org/10.1016/j.microc.2021.106498.
4. Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods: A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics / ed. B. Magnusson, U. Örnemark. 2nd ed. 2014. Available at: www.eurachem.org. (Accessed: 05.10.2022).

SUMMARY

**QUANTITATIVE DETERMINATION OF A REFERENCE STANDARD
OF 4-((3-OXO-3-ETHOXYPROPANOYL)AMINO)BENZOIC ACID (ETMABEN)
BY THE MATERIAL BALANCE METHOD**

Adamova A.A., 4th year student

Supervisors: **Generalova Y.E.**, senior lecturer, dep. of Analytical Chemistry,
Zelentsova A.B., senior lecturer, dep. of Analytical Chemistry
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Quantitative determination of the reference standard of the newly synthesized pharmaceutical substance etmaben was carried out by the material balance method. In the course of this work, the selection of conditions for the determination of impurities in the sample by gas and high-performance liquid chromatography was carried out. The uncertainty of the performed analysis was calculated.

Keywords: *material balance, etmaben, reference standard, high performance liquid chromatography, gas chromatography, quantitative determination, uncertainty.*

REFERENCES

1. Ivkin D. Yu., Karpov A. A. Experimental Evaluation of the Effectiveness and Safety of a New Propandic Acid Derivative Exhibiting Cardiotropic Action // Journal Biomed. 2022. Vol. 18. P. 109-112. (In Russ.) doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-109-112.
2. GPM.1.1.0007.18 Reference material // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 1. 2018. P. 185-202. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/185/> (In Russ.). (Accessed: 05.10.2022).
3. Generalova Y., Sipkina N., Alekseeva G. Determination of related impurities in a new active pharmaceutical ingredient–Sodium 4, 4'-(propanediamido) dibenzoate // Microchemical Journal. 2021. Vol. 168. P. 106498. doi.org/10.1016/j.microc.2021.106498.
4. Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods: A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics / ed. B. Magnusson, U. Örnemark. 2nd ed. 2014. Available at: www.eurachem.org. (Accessed: 05.10.2022).

УДК 632.954

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДХОДОВ К КОНТРОЛЮ СОДЕРЖАНИЯ ГЕРБИЦИДОВ ДИКАМБА,
МЕТРИБУЗИНА И ИМАЗАПИРА В ЛРС И СЫРЬЕ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА БАД**

Александров М.А., студ. 3 курса

Руководитель: **Парамонов С.Г.**, канд. биол. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
E-mail: mark.aleksandrov@spcru.ru

В результате данного исследования определены подходы к контролю гербицидов дикамба, метрибузин и имазапир в лекарственном растительном сырье и сырье растительного происхождения для производства биологически активных добавок, выявлены пределы их допустимого содержания, определена степень опасности для здоровья, возможные пути попадания в растительное сырье, определены пределы их допустимого содержания.

Ключевые слова: *гербициды, дикамба, метрибузин, имазапир, лекарственное растительное сырьё, биологически активные добавки, степень опасности, пределы допустимого содержания.*

Проблема загрязнения остаточными дозами пестицидов лекарственных растений и сырья для производства БАД в еще недостаточно изучена [1]. Из-за недостаточного регулирования обращения с пестицидами риск загрязнения ими остается существенным.

На данный момент основной объем ЛРС и сырья для производства БАД получается выращиванием на сельскохозяйственных землях, и только небольшое количество собирается в диком состоянии. При этом к выращиванию ЛРС и подготовке участков для его выращивания применяются пестициды, в частности для борьбы с сорной растительностью – гербициды. В нашей стране правила обращения с гербицидами прописаны в «Государственном каталоге пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации» [2], ЛРС, поступающее из других стран, регулируется Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащих санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) [3]. Содержание пестицидов в ЛРС регулируется в ОФС 1.5.3.0011.15 «Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [4].

Однако ОФС 1.5.3.0011.15 регулирует лишь ограниченный перечень гербицидов, пределы допустимого содержания дикамбы, метрибузина и имазапира в статье не указываются, приводится только методика определения пределов в достаточно широких рамках. Стоит отметить, что по метрибузину данные для расчета по методу фармакопейной статьи отсутствуют, в то время как в соответствии с СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» можно выбрать МДУ (максимально допустимый уровень) в продукции, в зависимости от вида: дикамба – 0,05-10 мг/кг, метрибузин – 0,1 мг/кг, имазапир – 0,1-4 мг/кг [5].

Выбор данных гербицидов обусловлен прогнозами по перспективности развития их рынка, который, в свою очередь, обусловлен сокращением объемов производства распространенного на данный момент глифосата, в котором Международное агентство по изучению рака обнаружило канцерогенные свойства, что создало спрос на исследуемые гербициды [6-7].

Цель работы состоит в определении подходов к контролю гербицидов дикамба, метрибузин и имазапир в лекарственном растительном сырье и сырье растительного происхождения для производства биологически активных добавок, выявление пределов их допустимого содержания в растительном сырье. К задачам работы можно отнести определение степени опасности для здоровья выбранных гербицидов, выявление возможных путей попадания в растительное сырье и определение пределов их допустимого содержания в растительном сырье.

Согласно информации [8]: дикамба (3,6-дихлор-2-метоксибензойная кислота) входит в состав комбинированных препаратов «Диален супер», «Кордаус плюс», «Линтур» и др.

Дикамба может быть отнесена к группе гербицидов с ауксиноподобной активностью. Она уничтожает однолетние и многолетние широколиственные сорняки. Её действие проявляется в увеличении скорости синтеза РНК и её концентрации, ускорении синтеза липидов и белка, увеличении растяжимости оболочек и росте клеток в длину. Растворимость дикамбы в воде составляет 250000 мг/л-1, 500000 мг/л-1 в этаноле. Вещество характеризуется подвижностью в растениях. При обработке корней не накапливается в них, а перемещается в верхние части растения [9]. Длительно сохраняется в природной среде, имеет запрет на сбор грибов и ягод в течении 60 дней после проведения обработок [2]. Таким образом дикамба способна повторно попадать в растения, накапливаться в них и впоследствии попадать в различные настои, настойки и др. фармацевтическую продукцию.

Согласно исследованиям, проведенным в 2020 году, установлена связь между попаданием в организм дикамбы и выявлением случаев рака толстой кишки и лёгких [10]. Данный гербицид может применяться в течение всего периода роста культурного растения, а в почве его разложение длится от 2-х до 8 месяцев. Кроме того, дикамба может выделяться с молоком коров, изменяет органолептические свойства воды, придавая ей специфический неопределенный запах и характерный вяжуще-горький вкус [11]. По классификации ВОЗ дикамба относится к умеренно-опасным гербицидам, АД 50–1707 мг/кг. Описаны следующие проблемы: вредно при проглатывании, оказывает возможное токсическое действие на печень, может вызвать серьезное повреждение глаз, признаки парафоликулярной (С-клеточной) карциномы щитовидной железы у самцов крыс, может оказывать влияние на массу тела [12]. Используя для расчета методику из ОФС 1.5.3.0011.15:

$$\text{ПДСОП}_{\text{ЛРС}} = \frac{\text{ДСП} \cdot \text{М}}{\text{МСД} \cdot 100}$$

Формула для расчёта предельнодопустимого содержания остаточных пестицидов в ЛРС

Допустимое суточное потребление (ДСП) 0–0,3 мг/кг в соответствии с данными ВОЗ суточная доза лекарственного растительного сырья для расчета взята по эхинаеце пурпурной – не более 800 мг. Можно вычислить предел допустимого содержания дикамбы в соответствии с ОФС от 0 до 0,22 мг/кг, в то время как в соответствии с СанПиН 1.2.3685-21 МДУ для масличных культур – 0,05 мг/кг, что близко к пределу обнаружения стандартными методами.

Согласно изданию Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека дикамбу можно определять с помощью методов ТСХ и преимущественно ГЖХ. Методы основаны на извлечении дикамбы из подкисленной пробы диэтиловым эфиром, очистке экстракта перераспределением в водно-щелочную среду, а затем, после подкисления раствора, в хлороформ с последующей доочисткой сублимацией в вакууме. Для зеленой массы растений перед сублимацией проводится очистка активированным углем. Определение дикамбы проводят ГЖХ в виде метилового эфира или ТСХ. Нижний предел определения вещества в воде составляет 0,0002 мг/л при доверительном интервале $75,6 \pm 17,6\%$, что позволяет сделать вывод об относительной точности данного метода [13]. Приведенная методика является достаточной для определения дикамбы в пределах рассматриваемых нормативов.

Метрибузин (4-амино-6-трет-бутил-3-метилтио-1,2,4-триазин-5(4Н)-он) – избирательный гербицид. Входит в качестве активного ингредиента в состав таких гербицидов как «Лазурит супер», «Сойл Флюид», «Артист» и др. Используется до и после появления всходов на таких культурах как эхинаеце пурпурная [2], картофель, пшеница, томаты, морковь, соя

и сахарный тростник [14]. Механизм действия основан на ингибировании работы фотосистемы II – первого функционального комплекса электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) хлоропластов, расположенной в мембранах тилакоидов всех растений [15]. Метрибузин является гербицидом продолжительного действия так как способен действовать, попадая в растение как через листья, так и через почву. Растворимость метрибузина в воде составляет 10700 мг/л-1, в этилацетате 250000 мг/л-1. Период распада в почве составляет 1-3 месяца, что указывает на возможность попадания в большое количество растений. Учитывая его неподтвержденную избирательность действия на сорные растения, он способен повреждать посевные культуры и накапливаться в них, а после экстрагироваться с остальными действующими веществами в настойки и настои и попадать в организм человека.

Согласно проведенным в 2022 году исследованиям, метрибузин является одним из пестицидов, которые при продолжительном воздействии на организм человека способны повышать риск возникновения системной красной волчанки и связанного с ней заболевания – синдрома Шегрена [16]. Метрибузин способен вызывать эндокринные нарушения – гипертиреоз, изменение уровня соматотропина [17]. По классификации ВОЗ относится к умеренно-опасным гербицидам, ЛД 50–322 мг/кг. В базе ВОЗ данных о допустимой суточной дозе нет. В СанПиН 1.2.3685-21 МДУ во всех продуктах не выше 0,1 мг/кг.

Издание Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека советует определять метрибузин с помощью метода ГЖХ. Метод основан на извлечении остаточных количеств метрибузина из анализируемого объекта органическими растворителями, проведении очистки экстракта перераспределением в системе несмешивающихся растворителей и на хроматографической колонке с силикагелем. Количественное определение проводят методом внешнего стандарта с применением газожидкостной хроматографии с использованием термоионного детектора (ГИД) или детектора электронного захвата (ДЭЗ). Метод специфичен в присутствии других применяемых пестицидов. Проведение очистки экстрактов, а также использование селективных детекторов позволяет устранять влияние коэкстрактивных веществ на анализ метрибузина [18]. Учитывая метрологические показатели метода, его можно назвать высокоточным. Он может быть осуществим в лабораториях нынешнего уровня.

Имазапир (2-(4-изопропил-4-метил-5-оксо-2-имидазолон-2-ил)никотиновая кислота) – системный, контактный гербицид, входящий в состав таких комплексных гербицидов как «Агро-Лайт», «Девайс ультра», «Еврошанс плюс» и др. Рекомендуются для борьбы с различными сорняками и древесно-кустарниковой растительностью. Имазапир – гербицид сплошного действия. Хорошо поглощается корнями и листьями растений, накапливаясь в точках роста [19]. Долгительно сохраняется в природной среде, имеет запрет пребывания на обработанных площадях в течении 30 дней, после проведения обработок [2].

Механизм действия заключается в нарушении образования изолейцина и валина. Следствием нарушения синтеза этих алифатических аминокислот является уменьшение синтеза РНК, ДНК, растворимого белка, что приводит к прекращению деления клеток и остановке роста. Растворимость в воде составляет 9740 мг/л-1, в этаноле 105000 мг/л-1. В почве передвижение имазапира ограничено, биологическая активность может сохраняться 3-12 месяцев. Таким образом, вещество способно повторно попадать в растения, накапливаться в них и в последствии попадать в различные настои, настойки и др. фармацевтическую продукцию. Допустимое суточное потребление 0–0,3 мг/кг. В соответствии с ОФС можно вычислить предел допустимого содержания имазапира – 0–0,22 мг/кг, в то время как в соответствии с СанПиН 1.2.3685-21 МДУ – 0,1–4 мг/кг.

Согласно информации ВОЗ имазапир является сильным раздражителем для дыхательных путей, глаз, кожи. Канцерогенность или токсичность в настоящее время не выявлены [20].

Издание Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека советует определять имазапир с помощью методики, основанной на экстракции имазапира из анализируемой пробы смесью ацетон-вода-соляная кислота, очистки экстракта на концентрирующем патроне и определении вещества с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым детектором или газожидкостной хроматографии (ГЖХ) с термоионным детектором после превращения кислоты в соответствующий метиловый эфир. Количественное определение проводится методом абсолютной калибровки. В предлагаемых условиях определения метод специфичен в присутствии гербицидов контактного (глифосат) и пролонгированного действия (триазин), применяемых по технологии совместно с имазапиром. Данная методика имеет достаточную точность в обозначенных пределах [21].

Стоит отметить, что для предложенных гербицидов разрабатываются современные методики количественного определения, наиболее перспективным из которых является высокочувствительный иммунологический (ИФА-метод), основанный на конкуренции между свободным гербицидом, находящимся в образце, и его конъюгатом с белком, адсорбированным на твердой фазе. К основным преимуществам этого метода относятся простота выполнения, доступность и стабильность реагентов, экспрессность и возможность автоматизации для проведения массовых анализов.

На данный момент для пестицидов, зарегистрированных на территории Российской Федерации, в основу гигиенической регламентации остаточных количеств их действующих веществ в пищевой продукции, воде и атмосферном воздухе положен принцип комплексного гигиенического нормирования, заключающийся в том, что суммарное количество действующего вещества пестицида (и продуктов его трансформации), которое может поступать в организм из разных сред (пищевые продукты, вода, атмосферный воздух), не должно превышать допустимую суточную дозу для человека. Являясь потенциально опасными, исследуемые гербициды в пищевой продукции регулируются в соответствии с СанПиН 1.2.3685-21. Учитывая перспективы увеличения применения данных гербицидов, можно рекомендовать их определение как один из подходов к контролю содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах, а также в сырье для БАДов.

В данном исследовании было показано, что гербициды дикамба, метрибузин и имазапир являются опасными для здоровья человека, способны длительное время присутствовать в окружающей среде после обработки и представлять риск загрязнения растительного сырья. Необходим контроль остаточного содержания этих веществ в ЛРС и сырье для производства БАДов. В силу того, что эти вещества возможно определить стандартными методами ГЖХ с достаточной точностью, можно предложить пределы допустимого содержания данных гербицидов, опираясь на минимальный МДУ в СанПиН 1.2.3685-21 (для масличных культур) (для дикамбы 0,05 мг/кг, метрибузина 0,1 мг/кг, имазапира 0,1 мг/кг, что в пределах расчетных в соответствии с методикой прописанной в ОФС 1.5.3.0011.15).

ЛИТЕРАТУРА

1. Парамонов С. Г. Аспекты загрязнения лекарственных растений пестицидами // *Формулы фармации*. 2021. Т. 3. N 2. С. 78-81. DOI 10.17816/phf71365.
2. Федеральный закон от 19.07.1997 г. № 109-ФЗ «О безопасном обращении с пестицидами и агрохимикатами» // КонсультантПлюс. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_15221/ (Дата обращения: 15.02.2023)
3. Глава II. Раздел 1. Требования безопасности и пищевой ценности пищевой продукции // *Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)* // Россельхознадзор : федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору. URL: https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/laws/tsouz/t_souz_food.pdf (Дата обращения: 2.02.23).
4. ОФС.1.5.3.0011.15 Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах // Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIII изд. Том II. Москва, 2015. С. 439-450. URL: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v13/vol2/#438> (Дата обращения: 2.02.23).
5. Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания»: Постановление от 28 января 2021 года N 2 // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. URL: <https://fsvps.gov.ru/sites/default/files/npr-files/2021/01/28/sanpin1.2.3685-21.pdf> (дата обращения: 2.02.23).
6. Рынок гербицидов дикамба – рост, тенденции, влияние covid-19 и прогнозы (2023–2028 гг.) // Mordorintelligence. URL: <https://www.mordorintelligence.com/ru/industry-reports/dicamba-herbicide-market> (дата обращения: 22.02.23).
7. Шклярёвская О. А., Якимович Е. А. Гербицид на основе имазапира как средство для борьбы с борщевиком сосновского: материалы международной научной конференции // *Защита растений в условиях перехода к точному земледелию* / Национальная академия наук Беларуси. Минск: Колорград, 2021. С. 53-54.
8. Chang F, Vanden Born, W. Dicamba Uptake, Translocation, Metabolism, and Selectivity // *Weed Science*. 1971. Vol. 19(1). P. 113-117. doi:10.1017/S0043174500048414.
9. Дикамба: Справочник по защите растений // *Агролига России*. URL: https://www.agroxxi.ru/goshandbook/wiki/active_substance/dicamba.html (дата обращения: 1.02.23).
10. Dicamba use and cancer incidence in the agricultural health study: an updated analysis // *National Library of Medicine*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7660157/> (дата обращения: 1.02.23).
11. Дикамба: Действующие вещества гербицидов // *Пестициды.ru*. URL: https://www.pesticide.ru/active_substance/dicamba (дата обращения: 1.02.23).
12. Dicamba // PPDB: Pesticide Properties DataBase. URL: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/213.htm> (дата обращения: 1.02.23).
13. Определение остаточных количеств пестицидов в пищевых продуктах, сельскохозяйственном сырье и объектах окружающей среды: Сборник методических указаний / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Вып. 4. Ч. 7. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. 48 с.
14. Metribuzin // *ScienceDirect*. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/metribuzin> (дата обращения: 5.02.23).
15. Parks C. G., Costenbader K. H., Long S., Hofmann J. N., Beane F. L. E., Sandler D. P. Pesticide use and risk of systemic autoimmune diseases in the Agricultural Health Study // *ScienceDirect* URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001393512200189X?via%3Dihub> (дата обращения: 5.02.23). Doi.org/10.1016/j.envres.2022.112862
16. Metribuzin // PPDB: Pesticide Properties DataBase URL: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/469.htm> (дата обращения: 1.02.23).
17. Определение остаточных количеств пестицидов в пищевых продуктах, сельскохозяйственном сырье и объектах окружающей среды: Сборник методических указаний / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Вып. 3 Ч. 5. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. 40 с.
18. Имазапир: Действующие вещества гербицидов // *Пестициды.ru*. URL: https://www.pesticide.ru/active_substance/imazapyr (дата обращения: 8.02.23).
19. Imazapyr // PPDB: Pesticide Properties DataBase. URL: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/393.htm> (дата обращения: 8.02.23).
20. Определение остаточных количеств пестицидов в пищевых продуктах, сельскохозяйственном сырье и объектах окружающей среды: Сборник методических указаний: издание официальное / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Вып. 3 Ч. 4. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006.

SUMMARY

**DETERMINATION OF APPROACHES TO THE CONTROL OF THE CONTENT
OF HERBICIDES DICAMBA, METRIBUZINE AND IMAZAPIR IN LRS AND RAW MATERIALS
FOR THE PRODUCTION OF DIETARY SUPPLEMENTS**

Alexandrov M.A., 3rd year student

Scientific adviser: **Paramonov S.G.**, PhD. biol. sciences, associate professor

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376 St. Petersburg, Prof. Popova 14, Russian Federation

E-mail: mark.aleksandrov@spcpcu.ru

As a result of this study, approaches to the control of herbicides dicamba, metribuzin and imazapir in medicinal plant raw materials and raw materials of plant origin for the production of biologically active additives were determined, the limits of their permissible content were revealed, the degree of health hazard was determined, possible ways of getting into plant raw materials, the limits of their permissible content were determined.

Keywords: *herbicides, dicamba, metribuzin, imazapir, medicinal plant raw materials, biologically active additives, degree of danger, limits of permissible content.*

REFERENCES

1. Paramonov, S. G. Aspects of contamination of medicinal plants with pesticides / S. G. Paramonov // Formulas of pharmacy. 2021. Vol. 3(2). P. 78-81. – DOI 10.17816/phf71365. (In Russ)
2. Federal Law No. 109-FZ of July 19, 1997 “On Safe Handling of Pesticides and Agrochemicals” // Consultant Plus. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_15221/ (Accessed: 15.02.2023)
3. Requirements for the safety and security of fruit products: Uniform sanitary-epidemiological and hygienic requirements for goods established by sanitary-epidemiological supervision (control) // Federal Bailiff Service. Available at: https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/laws/tsouz/t_souz_food.pdf (date of application: 2.02.23). (In Russ)
4. OFS.1.5.3.0011.15 Determination of the content of residual pesticides in medicinal herbal raw materials and medicinal herbal preparations // State Pharmacopoeia of the Russian Federation / Ministry of Health of the Russian Federation. XIII ed. Volume II. Moscow, 2015. S. 439-450. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol2/#438> (Accessed: 2.02.23). (In Russ)
5. On the approval of sanitary rules and norms SanPiN 1.2.3685-21 “Hygienic standards and requirements for ensuring the safety and (or) harmlessness of environmental factors for humans”: Resolution of January 28, 2021 N 2 // Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Available at: <https://fsvps.gov.ru/sites/default/files/npa-files/2021/01/28/sanpin1.2.3685-21.pdf> (date of application: 2.02.23). (In Russ)
6. DICAMBA HERBICIDE MARKET – GROWTH, TRENDS, IMPACT OF COVID-19 AND FORECASTS (2023-2028) // Mordorintelligence. Available at: <https://www.mordorintelligence.com/ru/industry-reports/dicamba-herbicide-market> (accessed: 22.02.23). (In Russ)
7. Shklyarevskaya O. A., Yakimovich E. A. Herbicide based on imazapyr as a means to combat Sosnovsky hogweed: materials of the international scientific conference // Plant protection in the transition to precision farming / National Academy of Sciences of Belarus. Minsk: Colorgrad, 2021. P. 53-54. (In Russ)
8. Chang F, Vanden Born, W. Dicamba Uptake, Translocation, Metabolism, and Selectivity // Weed Science. 1971. Vol. 19(1). P. 113-117. doi:10.1017/S0043174500048414.
9. Dicamba: Handbook of plant protection // Agroliga of Russia. Available at: https://www.agroxxi.ru/goshandbook/wiki/active_substance/dicamba.html (date of application: 1.02.23). (In Russ)
10. Dicamba use and cancer incident in the agricultural health study: an updated analysis // National Center for Biotechnology Information. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7660157/> (date of request: 1.02.23).
11. Dicamba: Active ingredients of herbicides // Pesticides.ru.URL: https://www.pesticide.ru/active_substance/dicamba (date of application: 1.02.23). (In Russ)
12. Dicamba // PPDB: Pesticide Properties DataBase. Available at: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/213.htm> (date of application: 1.02.23).
13. Determination of residual amounts of pesticides in food products, agricultural raw materials and environmental objects: Collection of guidelines // Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Vol. 4(7). Moscow. 2006. 16 p. (In Russ)
14. Metribuzin // ScienceDirect. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/metribuzin> (дата обращения: 5.02.23).
15. Metribuzin // ScienceDirect. Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/metribuzin> (accessed: 5.02.23).
16. Pesticide use and risk of systemic autoimmune diseases in the Agricultural Health Study // ScienceDirect. Available at: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001393512200189X?via%3Dihub> (accessed: 5.02.23).
17. Metribuzin // PPDB: Pesticide Properties DataBase. Available at: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/469.htm> (date of application: 1.02.23).

18. Determination of pesticide residues in food products, agricultural raw materials and environmental objects: Collection of guidelines / Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Issue. 3 Part 5. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2006. 40 p. (In Russ)

19. Imazapyr // Пестициды.Ru. URL: https://www.pesticide.ru/active_substance/imazapyr (date of application: 8.02.23). (In Russ). Imazapyr // PPDB: Pesticide Properties DataBase. Available at: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/393.htm> (date of application: 8.02.23).

20. Determination of pesticide residues in food products, agricultural raw materials and environmental objects: Collection of guidelines: official publication / Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Issue. 3 Part 4. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2006. (In Russ)

УДК 61:615.03

ОСОБЕННОСТИ РАЗРАБОТКИ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛАППАКОНИТИНА И ЕГО АКТИВНОГО МЕТАБОЛИТА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ ВЭЖХ-МС/МС

Арчакова О.А., заведующая лабораторией биоаналитических исследований (ORCID: 0000-0002-1185-8630)

Руководители: Шохин И.Е., д.фарм.н., генеральный директор (ORCID: 0000-0002-1185-863),

Комаров Т.Н., к.фарм.н., директор исследовательского центра (ORCID: 0000-0001-8354-7877)

Центр фармацевтической аналитики

117638, г. Москва, Симферопольский бульвар, д. 8, Российская Федерация

E-mail: o.archakova@cpha.ru

В данной работе описана разработка методики количественного определения лаппаконитина и его активного метаболита N-деацетиллаппаконитина в плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием. Разработанная методика была валидирована в соответствии с актуальной нормативной документацией и впоследствии использована для изучения фармакокинетических параметров препаратов лаппаконитина гидробромида.

Ключевые слова: лаппаконитин, N-деацетиллаппаконитин, ВЭЖХ-МС/МС, фармакокинетика, хроматография, количественное определение, разработка.

Лаппаконитина гидробромид – антиаритмическое средство, используемое для удержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Согласно литературным источникам, частота применения препаратов лаппаконитина в настоящее время составляет около 25% [1]. После приема препаратов лаппаконитина в организме человека образуется ряд фармакологически активных метаболитов, наибольшую активность среди которых проявляет N-деацетиллаппаконитин [2].

Поскольку препараты лаппаконитина гидробромида являются антиаритмическими препаратами IC класса, данное лекарственное средство обладает узким терапевтическим диапазоном [3]. В связи с этим является актуальным изучение данных о фармакокинетических параметрах лаппаконитина и его активного метаболита N-деацетиллаппаконитина при назначении терапии с целью достижения антиаритмического эффекта в сочетании с минимизацией возникновения нежелательных реакций.

Однако в связи с недостаточной изученностью фармакокинетики данного лекарственного препарата является актуальным разработать методику количественного определения лаппаконитина и его активного метаболита N-деацетиллаппаконитина в плазме крови человека для последующего изучения фармакокинетических параметров.

Цель. Разработка методики количественного определения лаппаконитина и N-деацетиллаппаконитина в плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным-масс селективным детектированием (ВЭЖХ-МС/МС).

Материалы и методы. В работе использовались следующие материалы:

- метанол (класс «HPLC-grade», J.T. Baker, Нидерланды);
- ацетонитрил (класс «LC-MS grade», Biosolve, Франция);
- муравьиная кислота (класс «98% pure», PanReac, Испания);
- аммиак водный (класс «for analysis», PanReac, Испания);
- вода деминерализованная (I класс);
- стандартных образец лаппаконитина гидробромида (количественное содержание 100,07%, АО «Фармцентр ВИЛАР», Россия);
- стандартный образец N-деацетиллаппаконитина (количественное содержание 99,37%, АО «Фармцентр ВИЛАР», Россия);
- стандартный образец тримебутина (содержание 99,37%, LGC, Великобритания);
- интактная плазма крови здоровых добровольцев.

Исходные стандартные растворы лаппаконитина, N-деацетиллаппаконитина и тримебутина готовились путем растворения точной навески соответствующего стандартного образца в метаноле. Смешанные рабочие стандартные растворы лаппаконитина и N-деацетиллаппаконитина готовили путем разведения исходных растворов тем же растворителями до получения концентраций, указанных в таблице 1. Рабочий стандартный раствор внутреннего стандарта тримебутина

готовили путем разведения соответствующего исходного стандартного раствора до концентрации 168 нг/мл. Исходные и рабочие стандартные растворы хранились при температуре от -50 °С до -35 °С.

Таблица 1 – Концентрации лаптаконитина и N-дезацетиλλαптаконитина в рабочих стандартных растворах

№ раствора	Серия растворов № 1		Серия растворов № 2	
	Концентрация, нг/мл		Концентрация, нг/мл	
	лаптаконитин	N-дезацетиλλαптаконитин	лаптаконитин	N-дезацетиλλαптаконитин
1	20,00	20,00	10,00	10,00
2	200,00	200,00	20,00	20,00
3	1000,00	1000,00	60,00	100,00
4	2000,00	2000,00	180,00	200,00
5	6000,00	6000,00	300,00	500,00
6	10000,00	10000,00	500,00	1000,00
7	15000,00	15000,00	700,00	1500,00
8	20000,00	20000,00	1000,00	2000,00
9	–	–	30,00	30,00
10	–	–	300,00	600,00
11	–	–	800,00	1600,00

Пробоподготовка образцов плазмы крови проводилась способом осаждения. Модельные образцы готовили путем прибавления к 190 мкл интактной плазмы крови 10 мкл соответствующего смешанного рабочего стандартного раствора. Затем к 200 мкл модельного образца (образца интактной плазмы крови или образца плазмы крови добровольца) прибавляли 10 мкл рабочего стандартного раствора внутреннего стандарта тримебутин, 400 мкл ацетонитрила, перемешивали на встряхивателе типа «Вортекс» в течение 10 секунд, затем центрифугировали в течение 15 минут со скоростью 13500 об/мин. Далее супернатант переносили в хроматографические вials и помещали в автосамплер хроматографа. Концентрации лаптаконитина и N-дезацетиλλαптаконитина в модельных образцах представлены в таблице 2. Концентрация тримебутин в образце составила 8,00 нг/мл.

Таблица 2 – Концентрации лаптаконитина и N-дезацетиλλαптаконитина в модельных образцах

№ раствора	Серия модельных образцов № 1		Серия модельных образцов № 2	
	Концентрация, нг/мл		Концентрация, нг/мл	
	лаптаконитин	N-дезацетиλλαптаконитин	лаптаконитин	N-дезацетиλλαптаконитин
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	1,00	1,00	0,50	0,50
2	10,00	10,00	1,00	1,00
3	50,00	50,00	3,00	5,00
4	100,00	100,00	9,00	10,00
5	300,00	300,00	15,00	25,00
6	500,00	500,00	25,00	50,00
7	750,00	750,00	35,00	75,00
8	1000,00	1000,00	50,00	100,00
9	–	–	1,50	1,50
10	–	–	15,00	30,00
11	–	–	40,00	80,00

Хроматографическое разделение и масс-селективное детектирование проводилось на высокоэффективном жидкостном хроматографе Nexera XR, оснащенный градиентным насосом, термостатом колонок и образцов, дегазатором, автосамплером и tandemным масс-спектрометрическим детектором (тройным квадруполом). Обработку первичных данных проводили при помощи программного обеспечения LabSolutions (Ver. 5.91) (Shimadzu Corporation, Япония).

Результаты и обсуждения. Разработку методики определения лаптаконитина и N-дезацетиλλαптаконитина начинали с подбора условий масс-спектрометрического детектирования в режиме мониторинга множественных реакций (MRM). В качестве источников ионов был выбран электроспрей. Подбор условий детектирования проводился с помощью инъекций метанольных растворов исследуемых веществ и включал в себя следующие стадии:

- 1) выбор режима ионизации молекул, а также подбор параметров источника ионизации;
- 2) сканирование поступающих в масс-спектрометрический детектор ионов на первом квадруполе с целью определения прекурсор-ионов;

- 3) сканирование ионов на третьем квадруполе, образующихся в результате соударения прекурсор-ионов с молекулами аргона в ячейке соударения (или в так называемом втором квадруполе), с целью определения дочерних ионов;
- 4) формирование итоговых MRM-переходов;
- 5) подбор напряжений в оптической системе масс-спектрометрического детектора для увеличения интенсивности сигнала.

В результате были получены следующие MRM-переходы в положительном режиме ионизации:

- 1) 585,30 → 324,15 m/z, 585,30 → 162,15 m/z для лаппаконитина;
- 2) 544,25 → 120,00 m/z, 544,25 → 325,25 m/z, 543,25 → 324,10 m/z; 543,25 → 120,10 m/z для N-дезацетиллаппаконитина;
- 3) 388,20 → 198,05 m/z, 388,20 → 195,10 m/z, 388,20 → 131,05 m/z для тримебутина.

Для получения интенсивных сигналов были выбраны следующие условия:

- 1) скорость потока расплывающего газа – 3 л/мин;
- 2) скорость потока осушающего газа – 20 л/мин;
- 3) температура блока нагрева – 400 °С;
- 4) температура линии десольватации – 200 °С;
- 5) напряжение на капилляре электроспрея – +4,25 кВ.

Затем проводили разработку условий хроматографического разделения. Исходя из физико-химических свойств анализируемых веществ была выбрана хроматографическая колонка YMC-Pack Pro C18 (100×2,0 мм, 3 мкм), которая обеспечивала хорошее удерживание данных соединений. В качестве подвижной фазы были выбраны 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде (по объему) в качестве элюента А и 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле (по объему) в качестве элюента В. Поскольку анализируемые вещества являются слабыми основаниями, то добавление муравьиной кислоты в качестве модификатора подвижной фазы обеспечило более симметричную форму хроматографических пиков, а также увеличение ионизации анализируемых молекул в источнике ионизации за счет диссоциации муравьиной кислоты в водной среде с образованием протонов водорода. Элюирование анализируемых веществ проводилось при скорости потока 0,7 мл/мин. Пример хроматограммы представлен на рисунке.

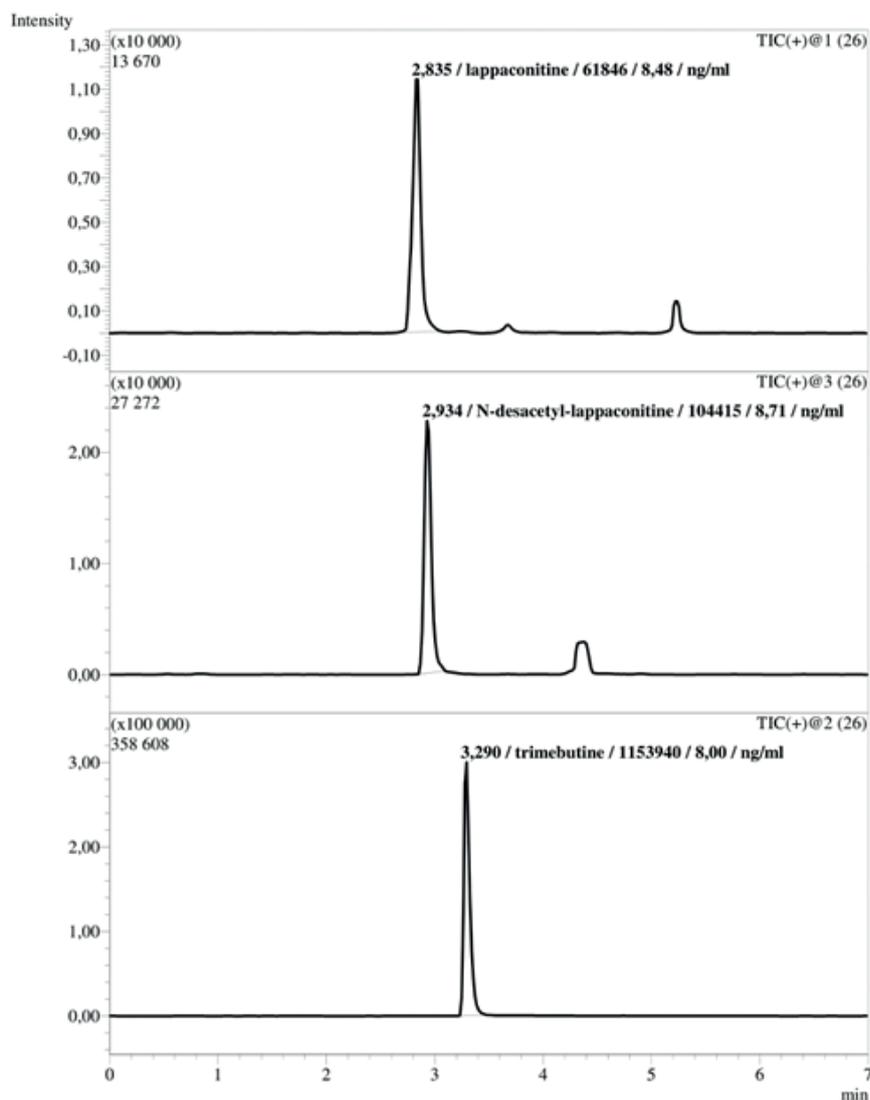


Рисунок. Хроматограмма модельного образца плазмы крови

Поскольку в литературных источниках отсутствуют данные об оценке фармакокинетических параметров лаппаконитина и N-дезацетилаппаконитина, то было принято решение использовать «оценочный» метод для подбора аналитических диапазонов анализируемых веществ. Данный метод включал в себя следующую последовательность действий:

- 1) приготовление серии рабочих стандартных растворов № 1 (таблица 1) для приготовления серии модельных образцов № 1 (таблица 2);
- 2) построение калибровочного графика после анализа серии модельных образцов № 1;
- 3) анализ образцов плазмы крови от двух добровольцев, участвовавших в исследовании фармакокинетики препаратов лаппаконитина гидробромида;
- 4) расчёт концентраций образцов плазмы крови добровольцев по построенному калибровочному графику;
- 5) корректировка аналитических диапазонов для лаппаконитина и N-дезацетилаппаконитина [приготовлена серия растворов № 2 (таблица 1) для получения концентраций в модельных образцах, приведенных в таблице 2 (серия модельных образцов № 2)] на основании полученных концентраций.

Методика определения лаппаконитина и N-дезацетилаппаконитина в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС в рамках скорректированных аналитических диапазонов была валидирована по следующим параметрам: селективность, калибровочная кривая, точность, прецизионность, степень извлечения, эффект матрицы, нижний предел количественного определения, стабильность. По окончании полной валидации биоаналитической методики образцы от добровольцев, которые анализировались в «оценочном» методе, были проанализированы повторно. После анализа образцов от всех добровольцев были получены концентрации, на основании которых были рассчитаны фармакокинетические параметры лаппаконитина и его активного метаболита N-дезацетилаппаконитина.

Заключение. Была разработана методика количественного определения лаппаконитина и его активного метаболита N-дезацетилаппаконитина в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС. Данная методика была валидирована в соответствии с актуальной нормативной документацией и может быть использована для исследований фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов лаппаконитина гидробромида.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.29 Клиническая фармакология

76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрлих А. Д. Изучение доказательной базы использования лаппаконитина гидробромида у пациентов с фибрилляцией предсердий // Кардиология. 2016. Т. 56. N 3. С. 48-53. doi.org/10.18565/cardio.2016.3.48-53
2. Долгинина С. И., Дупляков Д. В. Место аллапинина в терапии нарушений сердечного ритма // Кардиология: Новости. Мнения. Обсуждения. 2016. N 2(9). С. 25-29.
3. Тарасов А. В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии // Consilium medicum. 2014. Т. 16. N 10. С. 44-49.

SUMMARY

FEATURES OF THE DEVELOPMENT METHOD OF LAPPACONITINE AND ITS ACTIVE METABOLITE DETERMINATION IN HUMAN BLOOD PLASMA BY HPLC-MS/MS

Archakova O.A., Head of Bioanalytical Laboratory (ORCID: 0000-0002-1185-8630)

Academic advisors: **Shohin I.E.**, Ph.D., CEO (ORCID: 0000-0002-1185-863),

Komarov T.N., Ph.D., Director of Test Facility (ORCID: 0000-0001-8354-7877)

Center of Pharmaceutical Analytics

8, Simferopolsky blv., Moscow, 117638, Russian Federation

E-mail: o.archakova@cpha.ru

In this article the development method of determination lappaconitine and its active metabolite N-deacetylappaconitin in human plasma by high-performance liquid chromatography with tandem mass-selective detection is described. The developed method was validated in accordance with the current regulatory documentation and used to study the pharmacokinetic parameters of lappaconitine hydrobromide.

Keywords: *lappaconitine, N-desacetylappaconitine, HPLC-MS/MS, pharmacokinetics, chromatography, quantitation, development.*

REFERENS

1. Erlikh A. D. Study of the evidence base for the use of lappaconitine hydrobromide in patients with atrial fibrillation // Kardiologiya. 2016. Vol. 56(3). P. 48-53 (in Russ). doi.org/10.18565/cardio.2016.3.48-53
2. Dolginina S. I., Duplyakov D. V. The place of allapinin in the treatment of cardiac arrhythmias // Cardiology: News. Opinions. Discussions. 2016. N 2(9). P. 25-29 (in Russ).
3. Tarasov A. V. Safety issues of antiarrhythmic therapy // Consilium medicum. 2014. Vol. 16(10). P. 44-49 (in Russ).

УДК 61.615.076.7

ПРИМЕНЕНИЕ ВАЛИДАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ СЫРЬЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ВАКЦИН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА

Грицок Е.А., маг. 1 года обучения (ORCID: 0000-0002-5533-6885),

Молчанова К.В., зав. микробиологической лабораторией

ИМБС ОПК ДКК ФГУП СПбНИИВС ФМБА России

198320, Санкт-Петербург, г. Красное Село, ул. Свободы, д. 52, Российская Федерация

Руководитель: Полякова И.Н., к.х.н., доцент кафедры ИБТ ФГБОУ ВО СПХФУ

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: evgeniya.gricyuk@spcru.ru

Вакцина – лучший из имеющихся инструментов для профилактики гриппа и снижения риска серьезных осложнений и летальных исходов. Проведя анализ ведущих фармакопей мира, установлены требования к микробиологической чистоте сырья для производства вакцин для профилактики гриппа, факторы, влияющие на достоверность микробиологического анализа, а также валидационные параметры, необходимые для оценки обоснованности микробиологических методик.

Ключевые слова: *грипп, вакцина, микробиологическая чистота, стерильность, валидационные параметры, микробиологические методики.*

Грипп – наиболее массовая вирусная инфекция. Согласно данным ВОЗ, сезонные эпидемии гриппа ежегодно приводят к 3-5 миллионам случаев тяжелой болезни и к 290 000 – 650 000 случаев смерти от респираторных заболеваний. [2] Наиболее социально и экономически обоснованной и эффективной современной мерой борьбы с эпидемиями гриппа является вакцинопрофилактика. [12] Стерильность – важнейший критерий качества вакцины, который обеспечивается соблюдением правил надлежащей производственной практики (GMP) на всех этапах технологического процесса и контролем качества препарата, начиная с сырья, которое должно отвечать определенным требованиям к микробиологической чистоте. Фармакопейные методики оценки микробиологической чистоты являются валидованными. Однако для оценки применимости данных методик в конкретной лаборатории и для каждого конкретного продукта, необходимо провести верификацию. При этом могут возникать трудности, связанные с проявлением антимикробного действия некоторыми веществами, используемыми в качестве сырья при производстве иммунобиологических препаратов (ИЛП). [3,8]

Целью данного исследования является анализ литературы, в частности, Европейской и Российской фармакопей, а также монографий для выявления факторов, влияющих на достоверность ответа при проведении испытания по микробиологическим показателям.

Материалы и методы. В качестве источников информации использовали Европейскую фармакопею 10 издания, фармакопею РФ XIV издания, Интернет-ресурсы (Google Scholar, PubMed) и библиотечные базы данных (e-Library, Web of Science).

Результаты и обсуждение. Согласно ОФС.1.2.4.0002.18 Микробиологическая чистота ГФ XIV все лекарственные средства (ЛС) делятся на 6 категорий по микробиологическим требованиям. Объект данного исследования – вакцины для профилактики гриппа, подвергающиеся стерилизующей фильтрации, относятся к категории 5.1А – вакцины для инъекций. Следовательно, не допускается присутствие микроорганизмов-контаминантов, определение проводят в соответствии с требованиями ОФС.1.2.4.0003.15 Стерильность.

Требования к качеству предъявляются не только в ЛС, но и к сырью. И они также разделены на категории. Требования, которые предъявляются к субстанциям для производства вакцин для профилактики гриппа представлены в табл. 1. [5,6]

Таблица 1 – Требования к микробиологической чистоте субстанций для производства вакцин для профилактики гриппа [5]

Категория субстанций	Требования к микробиологической чистоте
<u>Категория 1.2Б.</u> Субстанции для производства стерильных лекарственных препаратов, которые подвергаются стерилизации	<ul style="list-style-type: none"> • Общее число аэробных бактерий, дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) не более 10² КОЕ в 1 г (мл) • Отсутствие энтеробактерий, устойчивых к желчи, в 1 г (мл) • Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г (мл) • Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г (мл)
<u>Категория 5.2Б.</u> Для производства стерильных лекарственных препаратов, которые подвергаются стерилизации	<ul style="list-style-type: none"> • Общее число аэробных микроорганизмов – не более 10² КОЕ в 1 г (мл) • Отсутствие энтеробактерий в 1 г (мл) • Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г (мл) • Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г (мл) • Менее 10 дрожжевых и плесневых грибов в 1 г (мл)

В Европейской фармакопее сырье не подразделяется на категории, однако для каждого вещества, используемого в качестве сырья, существует отдельная фармакопейная статья, описывающая требования, которым данное вещество должно соответствовать. [1]

Достоверность ответа при анализе АС по микробиологическим показателям обеспечивается следующими факторами:

- Масса образца (объем образца), взятого для анализа;
- Антимикробное действие в момент проведения анализа;
- Качество и состав питательных сред;
- Метод анализа;
- Условия проведения анализа.

Масса или объем образца для анализа по конкретным показателям согласно ГФ XIV:

- 10 г (мл) или 10 пластырей – для определения общего содержания бактерий и грибов, из этой же пробы определяют (в соответствии с требованиями к категории) *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*;
- 10 г (мл) – для исследования на отсутствие или для количественного определения энтеробактерий, устойчивых к желчи;
- 10 (25) г (мл) – для анализа на присутствие *Salmonella sp.*
- для аэрозолей – 3 г (для испытания на энтеробактерии – не менее 1 г)

В некоторых случаях, например, при высокой стоимости препарата или малом объеме серии, количество образца может быть уменьшено до 2 – 3 г или 2 – 3 мл. При этом, уменьшение количества образца с указанием метода испытания должно быть обосновано и утверждено в нормативной документации в установленном порядке. [5]

Для сравнения приведены количества образца из Европейской фармакопеи 10 издания:

Для анализа необходимо отобрать 10 г или 10 мл исследуемого продукта. Тестируемое количество также может быть уменьшено для активных веществ в том случае, если количество на дозированную единицу (например, таблетку, капсулу, инъекцию) меньше или равно 1 мг или количество на грамм или миллилитр (для препаратов, не представленных в дозированных единицах) составляет менее 1 мг. Тогда тестируемое количество должно быть не менее количества, содержащегося в 10 дозированных единицах, 10 г или 10 мл продукта. [1]

Во избежание неправильной оценки полученных результатов перед испытанием на микробиологическую чистоту необходимо определить возможность проявления лекарственным средством антимикробного действия в отношении определенных видов микроорганизмов.

Для проведения определения антимикробного действия лекарственных средств, качества питательных сред, биохимического тестирования выделенных микроорганизмов, необходимо использовать тест-штаммы микроорганизмов, депонированные в официальных отечественных и зарубежных коллекциях. В таблице 2 приведены тест-штаммы микроорганизмов и условия их инкубации в соответствии с ГФ РФ XIV и Европейской фармакопеи 10 издания.

Таблица 2 – Тест-штаммы микроорганизмов и условия инкубации для испытания на антимикробную активность лекарственных препаратов [1,5]

Название и номер штамма согласно ГФ XIV	Название и номер штамма согласно ЕФ 10	Питательная среда	Условия инкубации
<i>Bacillus subtilis</i> ГКПМ 010011, ATCC 6633	<i>Bacillus subtilis</i> , ATCC 6633 NCIMB 8054 СИП 52.62 NBRC 3134	Соево-казеиновый агар или среда № 1	48 часов 32,5±2,5°C
<i>Bacillus cereus</i> ГКПМ 010014, ATCC 10702	–	Соево-казеиновый агар или среда № 1	48 часов 32,5±2,5°C
<i>Escherichia coli</i> ГКПМ 240533, ATCC 25922, ATCC 8739	–	Соево-казеиновый агар или среда № 1	48 часов 32,5±2,5°C
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>abony</i> (прежнее название <i>Salmonella abony</i>) ГКПМ 100329, ИНЕ 103/39, NCTC 6017, СИП 80.39	–	Соево-казеиновый агар или среда № 1	48 часов 32,5±2,5°C
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ГКПМ 190155, ATCC 9027	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027 NCIMB 8626 СИП 82.118 NBRC 13275	Соево-казеиновый агар или среда № 1	48 часов 32,5±2,5°C
<i>Staphylococcus aureus</i> ГКПМ 201108, ATCC 6538	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 NCIMB 9518 СИП 4.83 NBRC 13276	Соево-казеиновый агар или среда № 1	48 часов 32,5±2,5°C
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ГКПМ 202001, ATCC 14990, ГКПМ 202004, ATCC 12228	–	Соево-казеиновый агар или среда № 1	48 часов 32,5±2,5°C
<i>Candida albicans</i> ГКПМ 303903, ГКПМ 303901, РКПГУ401/NCTC 885-653, ATCC 10231, NCPF 3179	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231 НЦПФ 3179 ИП 48.72 НБРК 1594	Агар Сабура или среда №2	5 суток 22,5±2,5°C

Название и номер штамма согласно ГФ XIV	Название и номер штамма согласно ЕФ 10	Питательная среда	Условия инкубации
Aspergillus brasiliensis (прежнее название Aspergillus niger) ВКМ F1119, ATCC 9642, ATCC 16404, NCPF2275 РКПГФ106	Aspergillus brasiliensis ATCC 16404 ИМИ 149007 ИП 1431.83 NBRC 9455	Агар Сабуро или среда №2	5 суток 22,5±2,5°C

Таким образом, можно увидеть существенные сходства в используемых тест-штаммах. Но есть и отличия: некоторые тест-штаммы, представленные в российской фармакопее, не используются при анализе по европейской фармакопее.

В основе метода определения антимикробного действия лежит сравнение интенсивности роста тест-штаммов микроорганизмов в присутствии и без испытуемого препарата. Наличие в испытуемых чашках и пробирках роста тест-микроорганизмов, аналогичного контрольным, обозначают знаком «+», отсутствие роста – знаком «-». Если на средах с препаратом наблюдают уменьшение количества колоний на чашках или отсутствие роста тест-микроорганизмов, делают заключение о наличии у него антимикробного действия.

Для устранения антимикробного действия АС рекомендованы следующие методы:

- увеличение разведения препарата за счет большего объема разбавителя или питательной среды в пределах норм допустимой микробной загрязненности;
- применение специфических инактиваторов, нейтрализующих антимикробное действие препарата, но не угнетающих рост микроорганизмов, контаминирующих АС;
- использование неспецифических инактиваторов для препаратов с консервантами;
- для препаратов, растворимых в воде или в изопропилмиристе (ИПМ), применяется метод мембранной фильтрации с последующим промыванием фильтров. [5,6]

Для контроля микробиологической чистоты по частным показателям, используются строго определенные соответствующими статьями среды. Качество питательных сред определяется по показателям стерильность и ростовые свойства. Некоторые среды должны пройти испытания на селективные и диагностические свойства. Для проверки на стерильность от каждой партии питательной среды отбирают образец объемом не менее 5% от общего объема. Далее его термостатируют в условиях, которые планируются для использования данной среды. Если по истечении времени испытания в среде не наблюдается рост, то партия признается стерильной.

Ростовые свойства питательной среды – это способность питательной среды обеспечивать эффективный и типичный рост соответствующих тест-штаммов микроорганизмов. Ростовые свойства оцениваются путем сравнения роста на испытуемой среде с ростом на аттестованной среде. [5]

Валидационные исследования являются одним из основных требований GMP при оценке различных процессов и процедур, связанных с производством, так и с контролем качества лекарственных средств. [7] Микробиологические методики контроля качества лекарственных средств и сырья значительно отличаются от физико-химических и биологических методик, что не позволяет использовать общие валидационные параметры. ОФС «Валидация микробиологических методик» появилась в российской фармакопее относительно недавно – в 2018 году. Она включает в себя основные понятия и общие требования к валидации и верификации. Также предлагается набор характеристик, определяемых при валидации микробиологических методик: специфичность, предел обнаружения, рабочий диапазон, предел количественного обнаружения, устойчивость (надежность), линейность. [4]

Валидация методики испытания – документированное подтверждение обоснованности (правильности) выбора методики испытания, гарантирующее получение ожидаемых и воспроизводимых результатов, соответствующих поставленной цели. Верификация методики – это экспериментальное подтверждение пригодности методики для условий конкретной лаборатории. В технологических процессах производства АС ФГУП СПбНИИВС ФМБА России использует такое сырье, как: Тритон X-100 (octoxinol 10), Твин-80 (polysorbate 80), фенол (phenol), тиомерсал (thiomersal). Выбор валидационных параметров зависит от цели исследования. При необходимости, список параметров может быть уменьшен, при условии его достаточности для подтверждения корректности методики. При этом необходимо учитывать, что некоторые вещества, например, фенол или тиомерсал, способны проявлять антимикробное действие, что осложняет процедуру верификации. [7]

Рассмотрим сырье, оценка микробиологической чистоты которого будет оцениваться в дальнейшем исследовании:

- Тритон X-100 – неионный детергент, имеет в составе молекулы лиофильный (4-третоктилфенол) и лиофобный фрагменты (9-10 остатков оксида этилена). [10] Используется как компонент вакцин против гриппа в качестве лизирующего и стабилизирующего агента – чаще всего используется на стадии сведения моновакцин трех типов для стабилизации тривалентной лекарственной формы. [9]
- Твин-80 – полисорбат, моноолеат, неионогенное ПАВ. Используется значительно реже в качестве стабилизатора, чем тот же тритон, т.к. присутствует опасность повышенной инфекционности. [9]
- Фенол – гидроксированное производное бензола. Используется в производстве вакцин для профилактики гриппа в качестве консерванта. [14]
- Тиомерсал – ртутьсодержащее соединение, использующее в иммунобиологических препаратах в качестве консерванта, так как обладает противогрибковым и антимикробным действиями. Но с другой стороны, именно эти его свойства затрудняют процессы валидации методик оценки микробиологической чистоты. [13,15]

Выбор данных веществ обуславливается актуальностью верификации методик оценки их микробиологической чистоты для производства ИАП в ФГУП СПбНИИВС ФМБА России.

Заключение. В результате работы по изучению литературных данных выполнено следующее:

1. Определены критерии приемлемости для вакцин для профилактики гриппа и соответствующего сырья, позволяющие оценить соответствие препарата требованиям ОФС «Микробиологическая чистота»;
2. Для установления соответствия этим параметрам, определены факторы, влияющие на достоверность ответа при анализе по микробиологическим показателям;
3. Установлены валидационные характеристики, применимые к микробиологическим методикам анализа и необходимые для проверки их обоснованности (правильности).

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.33 Биофармация

62.01.81 Измерения, испытания, контроль и управление качеством

ЛИТЕРАТУРА

1. 07/2010:20612 Microbiological examination of non-sterile products: microbial enumeration tests // European Pharmacopoeia 7.0. Edition. Strasbourg, 2011. P. 163-167.
2. Moghadami M. A Narrative Review of Influenza: A Seasonal and Pandemic Disease // Iran J Med Sci. 2017. Vol. 42(1). P. 2-13.
3. Аксенова В. А. [и др.]. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 640 с.
4. ОФС.1.1.0021.18 «Валидация микробиологических методик» // Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. Москва. 2018. С. 423-443. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/203/> (дата обращения: 19.02.2023).
5. ОФС.1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота» // Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. Москва. 2018. С. 1128-1200. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/203/> (дата обращения: 19.02.2023).
6. ОФС.1.2.4.0003.15 «Стерильность» // Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. Москва. 2018. С. 1201-1222. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/203/> (дата обращения: 19.02.2023).
7. Тымчук С. Н., Ларин В. Е. Проблематика верификации и валидации микробиологических методик // Контроль качества продукции. 2020. N 9. С. 14-19.
8. Ерофеева М. К., Стукова М. К. [и др.] Оценка профилактической эффективности гриппозных вакцин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021. N 5. С. 52-61.
9. Вакцина гриппозная инактивированная расщепленная и способ ее получения: патент WO 2017/003322 A1 № PCT/RU2016/000413 / Трухин В.П., Петровский С.В., Араkelов С.А. [и др.]; заявл. 04.07.2016; опубл. 05.01.2017. 35 с.
10. Замена популярному детергенту Тритон X100 // Диаэм. URL: <https://www.dia-m.ru/news/zamena-populyarnomu-detergentu-triton-kh100/> (дата обращения: 19.02.2023).
11. Тритон X-100 // Мегафарм. URL: https://megapharm.ru/catalog/triton_kh_100/ (дата обращения: 19.02.2023).
12. Вакцины против гриппа: Документ по позиции ВОЗ – май 2022 года // Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 2022. N 19. С. 185-208.
13. Golos A., Lutynska A. Thiomersal-containing vaccines – a review of the current state of knowledge // Przegląd epidemiologiczny. 2015. Vol. 69(1). с. 59-64.
14. Бондарев В. П., Каргина Т. М., Саканян Е. И. К вопросу оценки качества консервантов, используемых в современной практике производства иммунобиологических лекарственных препаратов // Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал. 2015. N 1. С. 53-58.
15. Ртуть в вакцинах // ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская инфекционная клиническая больница». URL: <https://rikb.ru/245-rtut-v-vakczinax> (дата обращения: 19.02.2023).

SUMMARY

APPLICATION OF VALIDATION STUDIES TO ASSESS THE MICROBIOLOGICAL PURITY OF RAW MATERIALS FOR THE PRODUCTION OF VACCINES TO PREVENT INFLUENZA

Gritsyuk E.A., 1st year master student (ORCID: 0000-0002-5533-6885)

Molchanova K.V, Head of the Microbiological Laboratory

IMBS DCC DKK FGUP SPbNIIVS FMBA of Russia,

52 Svobody St., Krasnoye Selo, St. Petersburg, Russian Federation

Supervisor: Polyakova I.N., Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of IBT SPCFU

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: evgeniya.gritsyuk@spcpcu.ru

Vaccines are the best available tools for preventing influenza and reducing the risk of serious complications and deaths. By analyzing the leading pharmacopoeias of the world, the requirements for microbiological purity of raw materials for influenza

vaccine production, factors influencing the reliability of microbiological analysis, as well as validation parameters necessary to assess the validity of microbiological techniques are established.

Keywords: *influenza, vaccine, microbiological purity, sterility, validation parameters, microbiological techniques.*

REFERENCES

- 07/2010:20612 Microbiological examination of non-sterile products: microbial enumeration tests // European Pharmacopoeia 7.0. Edition. Strasbourg, 2011. P. 163-167.
- Moghadami M. A Narrative Review of Influenza: A Seasonal and Pandemic Disease // Iran J Med Sci. 2017. Vol. 42(1). P. 2-13.
- Aksenova V. A. [et al.]. Vaccines and vaccination. National leadership. Brief edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 640 p. (In Russ)
- OFS.1.1.0021.18 «Validation of microbiological methods // State Pharmacopoeia of the Russian Federation / Ministry of Health of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 1. Moscow. 2018. P. 423-443. Available at: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/vol1/203/> (accessed: 19.02.2023). (In Russ)
- OFS.1.2.4.0002.15 «Microbiological purity» // State Pharmacopoeia of the Russian Federation / Ministry of Health of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 1. Moscow. 2018. P. 1128-1200. Available at: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/vol1/203/> (accessed: 19.02.2023). (In Russ)
- OFS.1.2.4.0003.15 «Sterility» // State Pharmacopoeia of the Russian Federation / Ministry of Health of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 1. Moscow. 2018. P. 1201-1222. Available at: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/vol1/203/> (accessed: 19.02.2023). (In Russ)
- Tymchuk S. N., Larin V. E. Problematics of verification and validation of microbiological techniques // Control of product quality. 2020. N 9. P. 14-19. (In Russ)
- Erofeeva M. K., Stukova M. K. [et al.] Evaluation of prophylactic efficacy of influenza vaccines // Epidemiology and Vaccine Prophylaxis. 2021. N 5. P. 52-61. (In Russ)
- Inactivated split influenza vaccine and method for its production: patent WO 2017/003322 A1 N PCT/RU2016/000413 / Trukhin V.P., Petrovsky S.V., Arakelov S.A. [et al.]; dec. 07.04.2016; publ. 01.05.2017. 35 s. (In Russ)
- Replacement for the popular detergent Triton X100 // Diaem. Available at: <https://www.dia-m.ru/news/zamena-populyarnomu-detergentu-triton-kh100/> (accessed: 19.02.2023). (In Russ)
- Triton X-100 // Megapharm. Available at: https://megapharm.ru/catalog/triton_kh_100/ (accessed: 19.02.2023). (In Russ)
- Influenza vaccines: WHO position paper – May 2022 // Weekly Epidemiological Bulletin. 2022. N 19. P. 185-208. (In Russ)
- Golos A., Lutynska A. Thiomersal-containing vaccines – a review of the current state of knowledge // Przegląd epidemiologiczny. 2015. Vol. 69(1). P. 59-64.
- Bondarev V. P., Kargina T. M., Sakanyan E. I. To assess the quality of preservatives used in modern practice of production of immunobiological medicines // Quarterly Reviewed Scientific and Practical Journal. 2015. N 1. P. 52-59. (In Russ)
- Mercury in vaccines // GBUZ of the Republic of Mordovia «Republican Infectious Diseases Clinical Hospital». Available at: <https://rikb.ru/245-rtut-v-vakczinax> (accessed 19.02.2023). (In Russ)

УДК 544.08

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА РАСТВОРЕНИЯ МЯГКИХ КАПСУЛ ИБУПРОФЕНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ pH

Друян А.М., студ. 3 курса, Алексеева А.К., студ. 3 курса

Руководитель: Кучук В.И., к.х.н., доцент кафедры физической и коллоидной химии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: lidiya.druyan@spcru.ru

Проведено исследование растворения препарата ибупрофена в форме мягких желатиновых капсул с жидким содержанием в широком диапазоне pH, найдены оптимальные условия растворения.

Ключевые слова: *желатиновые капсулы, оптические изомеры, ибупрофен, набухание, растворение.*

По химической структуре ибупрофен является производным пропионовой кислоты, по механизму действия – не-селективным ингибитором ЦОГ-1 и ЦОГ-2, липоксигеназы, участвующей в синтезе провоспалительных лейкотриенов. Большинство препаратов ибупрофена представляют собой рацемическую смесь двух оптических лево- и правовращающих изомеров – энантиомеров S (+) и R (-). Клиническая эффективность ибупрофена обусловлена в основном действием формы S (+), однако наличием изомера R (-) объясняют некоторые противовоспалительные свойства ибупрофена [1,2]. Среди таких анальгетиков, как аспирин и парацетамол, ибупрофен наименее токсичен и редко ассоциируется со смертями от случайного или преднамеренного злоупотребления или с серьезными побочными реакциями. На рынке ибупрофен представлен большим количеством лекарственных форм [3,4]:

- таблетки;
- капсулы;

- суппозитории ректальные;
- суспензия для приема внутрь;
- мазь;
- гель.

Отличие заключается не только в вспомогательных веществах, используемых при производстве, но и в количестве действующего вещества – ибупрофена. Особый интерес вызывают мягкие капсулы.

Капсулы представляют собой дозированную лекарственную форму, в которой содержится одно или несколько действующих веществ, заключенных в твердую или мягкую оболочку различного размера и различной вместимости. Предназначены для приема внутрь, реже для ректального, вагинального и других путей введения. В настоящее время капсулы являются широко распространенной лекарственной формой в технологии лекарственных средств [5].

Рост популярности разнообразных капсул связан с их многочисленными достоинствами как в производстве, так и в применении. Сюда можно отнести точность дозирования, высокую биологическую доступность (усвояемость), они легко растворяются (как правило, 30-45 минут в желудке), им не нужна влажная грануляция, теплового воздействия, давления прессования как у таблеток, они удобны для наполнения красящими, пачкающими и несовместимыми веществами (капсула в капсуле). Также к достоинствам капсул относят минимизацию производственных ошибок, щадящие технологические режимы, высокую производительность, защиту лекарственных веществ от воздействия света, влаги, воздуха и пыли. Возможность и удобность использования красящих веществ обеспечивает более привлекательный товарный вид, а специальная форма эллипсоида или сферы обеспечивает легкое проглатывание, благодаря чему многие предпочитают именно капсулы таблеткам [6].

Одним из наиболее распространенных формообразующих материалов для производства капсул является желатин. Это продукт частичного гидролиза коллагена, в основе строения молекулы которого лежит полипептидная цепь, образованная глицином, пролином, глутаминовой кислотой, лизином и другими аминокислотами. Желатин получают из различного коллагенсодержащего сырья, главным образом костей, хрящей, сухожилий крупного рогатого скота и кожи свиней. Одним из характерных свойств желатина является способность его растворов становиться студнеобразными при охлаждении и образовывать твердый гель. Для придания стабильности при изготовлении в состав желатиновой основы могут добавляться различные вспомогательные вещества, такие как: пластификаторы, придающие капсулам эластичность (глицерин, полиэтиленгликоли, сорбит); консерванты, препятствующие микробному загрязнению (нипазол, нипагин, салициловая кислота, сорбиновая кислота и др.); дезинтегранты, сохраняющие показатель распадаемости капсулы при длительном хранении (аминокислоты, протеины); различные красители и пигменты; ароматизирующие вещества.

Для предотвращения растворения капсул в желудке в состав капсульной массы вводят кислотоустойчивые пленочные покрытия из ацетилацетилцеллюлозы (до 4%), поливинилацетатфталата, фталата декстрина, лактозы, маннита, сорбита и др. Эта же цель может быть достигнута путём нанесения на поверхность капсулы кишечнорастворимого покрытия или дублированием капсулы в парах формальдегида.

Материалы и методы. Целью данной работы было исследование процесса набухания ибупрофена в форме мягких желатиновых капсул с жидким содержимым в диапазоне от pH 1 до pH 10 и определение оптимальных условий их растворения (времени, значения pH).

Объектами исследования являлись капсулы ибупрофена.

Таблица 1 – Объекты исследования

Название	МНН	Форма выпуска	Содержание основного вещества	Производитель
«Адвил»	Ибупрофен	Капсулы с жидким содержимым	200 мг	Производитель: Вайет Ледерле С.п.А., Италия, Владелец РУ «Ифайзер Корпорэйшн Австрия ГмбХ», Австрия

Для исследования растворения и набухания была использована следующая методика: равные объёмы буферных растворов помещали в пробирки и измеряли pH ионометром-pH-метром Mettler Toledo F-20. Взвешенные на аналитических весах капсулы погружали в буферный раствор и закрепляли в пробирках. Через определённые промежутки времени капсулы доставали, удаляли излишки жидкости и взвешивали, после чего возвращали в раствор. Для каждого измерения была рассчитана степень набухания α :

$$\alpha = \frac{m - m_0}{m_0},$$

где m – масса набухшего образца, мг, m_0 – масса образца до набухания, мг.

После достижения полного растворения также измеряли pH раствора.

Результаты и обсуждение. Исследование желатиновых капсул начали с поиска изоэлектрической точки (ИЭТ). Изоэлектрическая точка – это значение pH раствора, при котором заряд поверхности частицы равен нулю. В ИЭТ число положительных и отрицательных зарядов на поверхности одинаково (рисунок 1).

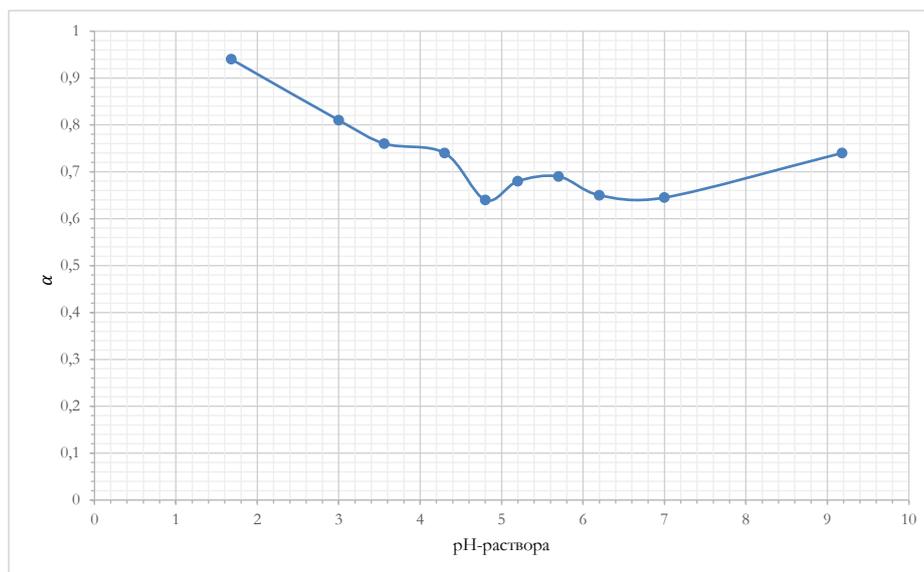


Рисунок 1. Зависимость степени набухания от рН

Согласно рисунку 1 ИЭТ соответствует $\text{pH}=4,8$ и совпадает со справочным значением желатина. Можно полагать, что вещества, являющиеся компонентами оболочки капсул, не повлияли на соотношение поверхностных функциональных групп.

На следующем этапе проводили исследование кинетики набухания в диапазоне от $\text{pH} 1$ до $\text{pH} 10$. Было установлено, что мягкие капсулы набухают неограниченно, однако значение pH существенно влияет на скорость набухания (рис. 2).

В начальный момент времени образец, помещённый в кислую среду, набухает быстрее (кривая 1, $\text{pH}=1,68$), чем в щелочную (кривая 2, $\text{pH}=9,18$). В нейтральной среде набухание протекает значительно медленнее (кривая 3, $\text{pH}=4,8$).

Эта же закономерность наблюдается и для времени полного растворения. В сильно кислой и щелочной среде полное растворение происходило к 24 часам, а в диапазоне $\text{pH} 4,8-8,5$ полной растворение было достигнуто к 48 часам.

После завершения набухания в растворе присутствует желатин и высвободившееся содержимое капсулы. При этом pH раствора после набухания в кислой области увеличилось, а в щелочной уменьшилось (рисунок 3).

Также в работе провели раздельное изучение оболочки и содержимого капсулы.

Оболочка, освобождённая от внутреннего содержимого, растворяется аналогично с капсулой, быстрее всего в кислой и щелочной среде, при нейтральном pH полного растворения не происходит в течение времени наблюдения.

Жидкое содержимое в кислой и щелочной среде растворяется хорошо, в нейтральной среде даёт устойчивую эмульсию.

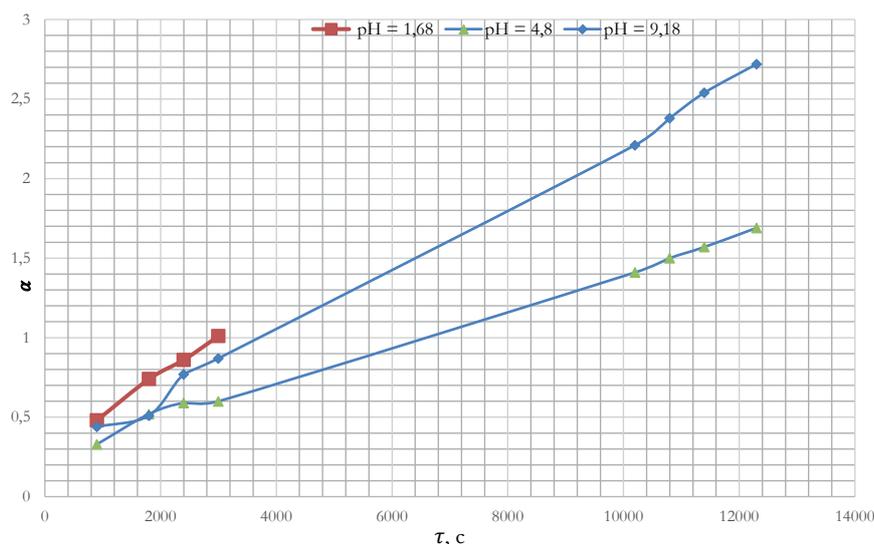


Рисунок 2. Кинетические кривые набухания мягких капсул ибупрофена при различных значениях рН

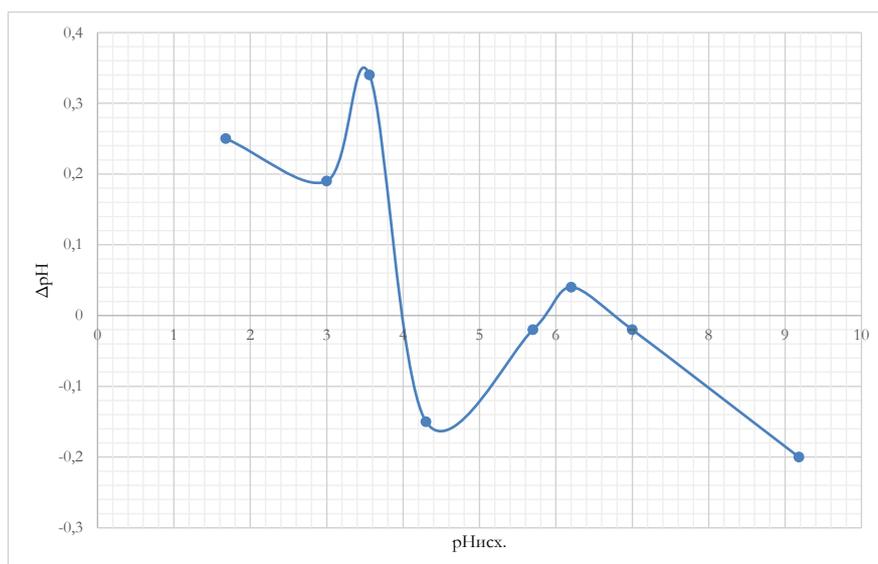


Рисунок 3. Изменение рН в зависимости от исходного значения рН после растворения образца

Заключение. Таким образом, в работе было показано, что мягкие желатиновые капсулы ибупрофена с жидким содержанием лучше всего растворяются в кислой среде. Полученные данные позволяют предположить, что при прохождении капсул через ЖКТ активнее всего растворение и высвобождение будет происходить в желудке, завершаться процесс будет в кишечнике, поскольку в щелочной среде полное растворение возможно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эйрес Д. Д., Флеминг Д. М., Уиттингтон Р. М. Смерть от астмы из-за ибупрофена // Ланцет. 1987. Т. 1. Вып. 8541. С. 1082. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)90499-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)90499-5)
2. Бушра Р., Аслам Н. Обзор клинической фармакологии ибупрофена // Журнал Оман Мед. 2010. Т. 25. Вып. 3. С.155-1661. DOI: 10.5001/omj.2010.49
3. Широкова И. Ю., Кучук В. И., Радин М. А., Демина Е. В., Коледенко Д. В., Малков С. Д., Зарифи К. О. Использование методов спектрофотометрии и поляриметрии для анализа ибупрофена // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов 3-й Международной конференции, посвященной 110-летию доктора биологических наук, профессора А.П. Бресткина. 1–2 декабря 2022 года. Ч. 1. Санкт-Петербург: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. 2022. С. 207-212.
4. Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б., Антипова Е. К. Ибупрофен: безопасность и эффективность применения в широкой клинической практике // Терапевтический архив. 2013. N 3. С.118-124.
5. Сокуренок М. С., Кречетов С. П., Олифер С. А., Краснюк И. И., Соловьёва Н. Л., Макаренко М. А., Демина Н. Б. Разработка состава и технологии капсул с ресвератролом // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019. Т. 8. Вып. 4. С. 16-19.
6. Шадрин А. А., Флосюк Е. В., Смехова И. Е. Исследование кинетики растворения рамиприла и лерканидипина из комбинированного лекарственного препарата // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. N 3. С.152-156.

SUMMARY

DEXIBUPROFEN PHYSICAL AND CHEMICAL CHARACTERISTICS ANALYSIS

Druyan L.M., 3rd year student, **Alekseeva A.K.**, 3rd year student
 Scientific supervisor: **Kuchuk V.I.**, Candidate of Chemical Sciences,
 Associate Professor of the Department of Physical and Colloidal Chemistry
 Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: lidiya.druyan@spcpcu.ru

A study of the dissolution of ibuprofen in the form of soft gelatin capsules with liquid contents in a wide pH range was carried out, optimal dissolution conditions were found

Keywords: *gelatin capsules, optical isomers, ibuprofen, swelling, dissolution.*

REFERENCES

1. Ayres, J. G., Fleming, D., Whittington Asthma death due to ibuprofen // The Lancet. 1987. Vol. 1 (8541). P. 1082. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)90499-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)90499-5)
2. Bhusan R, Martens J. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen // Oman Med. Vol. 25(3). P. 155-1661. DOI: 10.5001/omj.2010.49

3. Shirokova I. Y., Kuchuk V. I., Radin M. A., Demina E. V., Koledenko D. V., Malkov S. D., Zarifi K. O. Using spectrophotometry and polarimetry method for ibuprofen analysis // Modern achievements of chemical and biological sciences in preventive and clinical medicine: collection of scientific papers of the 3rd International Conference dedicated to the 110th anniversary of Doctor of Biological Sciences, Professor A.P. Brestkin. December 1-2, 2022. Part 1. Saint-Petersburg: Publishing House of the I. I. Mechnikov NWSMU of the Ministry of Health of Russia. 2022. P. 207-212 (In Russ)
4. Morozova T. E., Andrushchishina T. B., Antipova E. K. Ibuprofen: safety and efficiency of its use in wide clinical practice // Terapevticheskii Arkhiv. 2013. N 3. P. 118-124. (In Russ)
5. Sokurenko M. S., Krechetov S. P., Olfier S. A., Krasnyuk I. I., Solovyova N. L., Makarenko M. A., Demina N. B. Development of composition and technology of resveratrol capsules // Drug development & registration. 2019. Vol. 8(4). P. 16–19 (In Russ)
6. Shadrin A. A., Flisyuk E. V., Smekhova I. E. Dissolution profile studies for ramipril and lercanidipine fixed-dose combinate // Development and registration of medicines. 2016. N 3. P. 152-156. (In Russ)

УДК 340.67

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКОВ ДАВНОСТИ УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ВОЛОС

Ерлин Г.В., студ. 5 курса (ORCID: 0009-0006-2202-7919),

Викман П.С., асп. 2 года (ORCID: 0000-0002-5446-8464)

Руководители: Шебатин Р.В., ст.преп. кафедры фармацевтической химии, к.фарм.н. (ORCID: 0009-0000-9974-0452),

Стрелова О.Ю., зав. кафедрой фармацевтической химии, доцент, д.фарм.н. (ORCID: 0000-0001-6737-1023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: gleb.erlin@spcpcu.ru

Выявление факта злоупотребления наркотическими средствами можно проводить по нескольким критериям, одним из которых является обнаружение психоактивных веществ и/или их метаболитов в биологическом материале. Одним из перспективных объектов для обнаружения следов наркотических средств в организме являются волосы. В проведенных ранее на кафедре фармацевтической химии ФГБУ ВО СПХФУ исследованиях, было показано, что степень накопления наркотических и сильнодействующих веществ в волосах зависит от особенностей их фармакокинетики. В качестве пробоподготовки при работе с волосами использовался ферментативный гидролиз, показавший валидные результаты на ряде изученных лекарственных веществ.

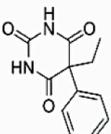
Ключевые слова: волосы, сроки давности, ферментативный гидролиз, аминазин, психоактивные вещества.

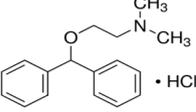
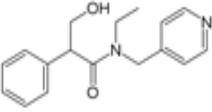
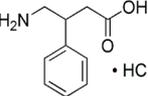
Время, через которое можно определять содержание токсикантов в волосах, зависит от целого ряда факторов, определяемых свойствами токсического вещества, его дозой, физиологическими параметрами и состоянием организма человека. В настоящее время считается, что токсикант можно обнаружить в волосах лица (бороды) спустя 2–3 дня, в волосах головы спустя 5–7 дней, в моче, слюне и поте через 0,5–60 мин после приёма [1, 2].

С точки зрения химического строения волосы представляют собой сложную биологическую структуру, состоящую главным образом из белков, липидов, микроэлементов, ферментов и холестерина. Волосы содержат в основном кератин. Кератин – семейство фибриллярных белков, обладающих механической прочностью благодаря большому количеству дисульфидных связей, образованных при участии серосодержащей аминокислоты цистеина, которые придают дополнительную прочность и упругость кератину за счет внутримолекулярных водородных связей [1, 2]. Кератин волос кроме цистеина (14%), богат другими аминокислотами: лейцин – 14%, глутаминовая кислота – 12%, тирозин – 3%. Твёрдый кератин, являющийся основной субстанцией волос, отличается большой плотностью, плохо растворим в воде, устойчив ко многим химическим веществам, в том числе кислотам и щелочам. Сердцевина волос человека содержит богатые аминокислотой цитруллином белки с очень высоким содержанием глутаминовой кислоты и очень малым содержанием цистеина. Липиды волос имеют в своем составе гидроксильные и эфирные группы, которые могут образовывать связи с токсическими веществами. В химической структуре белков также имеется большое число функциональных групп, которые могут обеспечивать связывание с токсическими веществами [1, 2].

В проведенных ранее на кафедре фармацевтической химии ФГБОУ ВО СПХФУ исследованиях по разработке методик обнаружения сильнодействующих лекарственных веществ в биоматериале было показано, что степень накопления вещества находится в зависимости от фармакокинетических его характеристик (таблица 1).

Таблица 1 – Фармакокинетические характеристики модельных лекарственных веществ [3]

Вещество (название ИЮПАК)	Формула вещества	pKa	lgP	PrBd, %	t _{1/2} (ч)
Фенобарбитал (5-этил-5-фенил барбитуровая кислота)		7,4	1,5	50-60 (20-45)	53-118

Вещество (название ИЮПАК)	Формула вещества	pKa	IgP	PrBd, %	t _{1/2} (ч)
Дифенгидрамина гидрохлорид (2-(дифенилметокси)-N,N-диметиламина гидрохлорид)		9,0	3,3	90-99	1-4
Тропирамида гидрохлорид (N-этил-3-гидрокси-2-фенил-N-(4-пиридинилметил)-пропанамида гидрохлорид)		5,2	1,2	-	-
Фенибут (±)-4-амино-3-фенилбутановая кислота		3,9 9,6	1,1	менее 3%	5-6 ч

Целью данного исследования является выявление закономерности накопления сильнодействующих лекарственных веществ в волосах в зависимости от фармакокинетических параметров на примере аминазина

Было установлено, что фенобарбитал в моче лабораторных животных в эксперименте по моделированию хронической интоксикации обнаруживается в течение до 11 сут с момента последнего приема, а в шерсти (волосах) через 28 и 42 дней содержание вещества осталось на уровне систематического приема. Дифенгидрамин обнаруживался к моче только в течение 4 суток, а в шерсти (волосах) через 28 дней его содержание уже снизилось в 3-4 раз по сравнению с регулярным приёмом, а через 42 дня в зависимости от природной окраски произошло дальнейшее снижение накопления до следовых количеств (таблица 2).

Поскольку в медицинской практике тропикамид применяется только наружно, как глазные капли, данных по фармакокинетики его в литературе нет. Полученные результаты указывают на то, что в течение 24–72 ч (1-3 сут) его содержание в моче сохраняется примерно на одном уровне, начиная с 96 ч (4 сут) концентрация существенно снижается и на 11-12 сутки тропикамид в моче не обнаруживается (таблица 3) [4, 5].

Таблица 2 – Результаты количественного определения МАВ в экстрактах из образцов шерсти при проведении ретроспективного исследования (42 дня) [3]

Вид гидролиза/ фермент	Метрологические характеристики результатов количественного определения МАВ			
	$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	S	ε, %	RSD, %
фенобарбитал/рыжая шерсть	20,96±1,32	0,66	6,30	3,13
фенобарбитал/черная шерсть	19,85±0,52	0,28	2,60	1,40
дифенгидрамин /рыжая шерсть	12,60±2,62	1,41	28,73	11,17
дифенгидрамин /черная шерсть	5,65±2,40	1,19	42,55	21,12
тропирамида/белая шерсть (28 дней)	1,25±0,07	0,10	13,63	8,00
тропирамида/коричневая шерсть (28 дней)	2,20±0,56	0,72	10,03	32,97

Таблица 3 – Динамика изменения концентрации в моче после прекращения регулярного приема терапевтической дозы тропикамида [3]

Время от момента последнего введения, ч	6	24	48	72	96	120	144	240
Концентрация тропикамида в крови, мкг/мл	191,6	25,0	22,8	20,5	19,3	-	-	-
Концентрация тропикамида в моче, мкг/мл	627,7	489,9	322,8	316,4	112,0	25,1	17,5	10,3

Содержание тропикамида через 4 недели после прекращения приема в шерсти было на уровне продела количественного определения, результаты определения отягощены систематической ошибкой, RSD% для коричневой шерсти не соответствует критерию приемлемости, поэтому в данном случае следует говорить только о факте обнаружения токсиканта, а не о содержании вещества в волосах [3].

В продолжении данного исследования актуальным является изучение возможности определение сроков давности и разовых доз употребления сильнодействующих веществ на примере аминазина. Это антипсихотическое средство (нейролептик) из группы производных фенотиазина. Оказывает выраженное антипсихотическое, седативное, противорвотное действие. Ослабляет или полностью устраняет бред и галлюцинации, купирует психомоторное возбуждение, уменьшает аффективные реакции, тревогу, беспокойство, понижает двигательную активность. Парентерально введенный аминазин минует «печеночный» барьер и сразу поступает в общий кровоток с сохранением пиковых концентраций в плазме в течение 2 часов, затем захватывается клетками организма, так как хорошо растворим в липидах [8]. От 90 до 99% аминазина связывается с белками плазмы и имеет высокое сродство к мембранам клеток различных тканей [6, 8]. Функционально-структурный комплекс «аминазин+белок» транспортируется к местам их биотрансформации [7]. По данным P.Seeman, (1989) и Ю.Б. Белоусова (1997), объем распределения нейролептиков варьирует от 13 до 30 л/кг,

аминазина 20 л/кг [9, 10]. Это означает, что нейролептики накапливаются в тканях и органах в концентрациях значительно более высоких, чем в плазме крови. Так, содержание аминазина в мозге в 4-5 раз выше, чем в плазме [6]. Период полураспада аминазина колеблется от 2 час до 61 суток, а полувыведения – 6-12 (20-40) час [8, 9]. Метаболизм аминазина происходит в организме человека следующими путями: сульфокисление, деметилирование, образование N-оксида и гидроокисление [9]. Аминазин окисляется по механизму, характерному для пероксидазного окисления неорганических ионов. Биотрансформация его происходит в печени, легких, мозге, почках, кишечнике. Он выделяется через кишечник и с мочой от 8% до 25% от принятой дозы в течение 3 суток [6, 9]. Экскреция с мочой при парентеральном его введении в 4-7 раз выше, чем при пероральном. Прием больших доз, около 2,0 г, удлиняет время выведения аминазина до 6 суток. Учитывая большой объем распределения, аминазин и его метаболиты элиминируются из тканей медленно [8]. При длительном употреблении аминазин накапливается в печени и других органах [6, 10].

Терапевтической концентрации аминазина в крови считается 0,005 г/л [10]. Токсическая доза для взрослых составляет примерно 500 мг, летальная около 15-150 мг/кг или 5-10 г, токсическая концентрация в крови – 1-2 мг/л, летальная в крови – 3-12 мг/л [9], хотя некоторые авторы [10] приводят смертельные концентрации аминазина в дозе 0,1-0,25 г, смертельные в крови 0,4-1,7 мг% или 0,03-0,12 г/л. Токсическая доза 0,1-0,2 мг/100 мл, летальная доза 0,3-1,2 мг/100 мл [10].

Заключение. Таким образом, аминазин является чрезвычайно интересным и актуальным объектом для продолжения исследования по выявлению сроков давности употребления сильнодействующих лекарственных веществ и разового приема по волосам, а также по биологической жидкости – моча. Дальнейшее проведение ферментативного гидролиза волос, с выявлением наиболее селективного фермента и статистическая обработка данных.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.35.45 Клиническая токсикология

ЛИТЕРАТУРА

1. Спивак Л. И. Осложнения психофармакологической терапии. Москва: Медицина, 1988. 168 с.
2. Стрелова О. Ю. Методологический подход к исследованию волос как объекта химико-токсикологического анализа: монография. Москва: Кнорус, 2019. 168 с.
3. Стрелова О. Ю. Методологические подходы к пробоподготовке биологических объектов (кровь и волосы) ферментативным гидролизом для целей аналитической токсикологии: Дисс. д-ра фарм. наук. Санкт-Петербург: 2022. 389 с.
4. ГОСТ 53434-2009 Принципы лабораторной практики. Москва: Стандартинформ, 2010. 16 с.
5. Guide for the care and use of laboratory animals. 8 th edition. Washington, D.C: The National Academies press, 2010. 218 p.
6. Фаргушный А. Ф. Смертельные дозы и концентрации некоторых лекарственных веществ в биологических объектах // Судебно-медицинская экспертиза. 1999. Т. 42. N 5. С. 16-19
7. Шилов В. В., Андреева Н. Б., Щирица Н. Н., Глухова Ю. В. Особенности кинетики жирорастворимых ксенобiotиков при воздействии перфторуглеродов Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Пушкино: ОНТИ ПНЦ РАН, 1999. 51 с.
8. King D. J., Wager E. Haematological safety of antipsychotic drugs // Psychopharmacol. 1998. V.12(3). P. 283-288. doi: 10.1177/026988119801200309.
9. Matsubara T., Hagihara B. Action mechanism of phenothiazine derivatives on mitochondrial respiration // J. Biochem. 2016. V. 63(2). P.156-164. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a128756
10. Seeman M. V. Pharmacological features and effects of neuroleptics // Canadian Medical Association Journal. 1981. V. 125(8). P. 821-826.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE LIMITATION PERIOD FOR THE USE OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES BASED ON HAIR ANALYSIS

Erlin G.V., 5th year student (ORCID: 0009-0006-2202-7919),

Vikman P.S., postgraduate student 2 years (ORCID: 0000-0002-5446-8464)

Supervisor: **Shebatin R.V.**, St.Rev. Department of Pharmaceutical Chemistry,

Cand. of Pharm. Sciences (ORCID: 0009-0000-9974-0452),

Strelova O.Yu., Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Ph.D., docent, Ph.D. (ORCID: 0000-0001-6737-1023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: gleb.erlin@spcpcu.ru

Identification of the fact of drug abuse and narcotic substances can be carried out according to several criteria, one of which is the detection of psychoactive substances and/or their metabolites in biological material (saliva, urine, sweat, blood, hair). In the studies conducted earlier at the Department of Pharmaceutical Chemistry of the SPHFU Federal State University on the development of methods for detecting potent drugs in biomaterial, it was shown that the degree of accumulation of a substance depends on its pharmacokinetic characteristics. The main method of hair sample preparation is enzymatic hydrolysis, which has shown valid results on previously studied potent medicinal substances.

Keywords: *hair, statute of limitations, enzymatic hydrolysis, aminazine, psychoactive substances.*

REFERENCES

1. Spivak L. I. Complications of psychopharmacological therapy. Moscow: Medicine. 1988, 168 p. (In Russ)
2. Strelova O. Y. Methodological approach to the study of hair as an object of chemical and toxicological analysis: monograph. Moscow: Knorus. 2019, 168 p. (In Russ)
3. Strelova O. Y. Methodological approaches to sample preparation of biological objects (blood and hair) by enzymatic hydrolysis for the purposes of analytical toxicology: Diss. doctor of pharmaceutical sciences. St. Petersburg: 2022, 389 p. (In Russ)
4. GOST 53434-2009 Principles of laboratory practice. Moscow: Standartinform, 2010. 16 p. (In Russ)
5. Guide for the care and use of laboratory animals. 8 th edition. Washington, D.C: The National Academies press. 2010. 218 p.
6. Fartushny A. F. Lethal doses and concentrations of certain medicinal substances in biological objects // Forensic medical examination. 1999. Vol. 42(5). P. 16-19 (In Russ)
7. Shilov V. V., Andreeva N. B., Shiritsa N. N., Glukhova Yu. V. Features of the kinetics of fat-soluble xenobiotics under the influence of perfluorocarbons Perfluoroorganic compounds in biology and medicine. Pushchino: ONTI PNT's RAN, 1999. 51 p. (In Russ)
8. King D. J., Wager E. Haematological safety of antipsychotic drugs // Psychopharmacol. 1998. V.12 (3). P. 283-288. doi: 10.1177/026988119801200309.
9. Matsubara T., Hagihara B. Action mechanism of phenothiazine derivatives on mitochondrial respiration // J. Biochem. 2016. V. 63(2). P.156-164. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a128756
10. Seeman M. V. Pharmacological features and effects of neuroleptics // Canadian Medical Association Journal. 1981. V. 125(8). P. 821-826.

УДК 340.67

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕРТРАЛИНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ

Ершова А.А., студ.5 курса фармацевтического факультета (ORCID: 0009-0007-2877-6010),

Викман П.С., асп. 2 года обучения (ORCID: 0000-0002-5446-8464)

Руководители: Шебатин Р.В., ст.преп. кафедры фармацевтической химии, к.фарм.н. (ORCID: 0009-0000-9974-0452),

Стрелова О.Ю., зав. кафедрой фармацевтической химии, доцент, д.фарм.н. (ORCID: 0000-0001-6737-1023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: aleksandra.ershova@spspu.ru

Аналитическая диагностика факта употребления наркотических, психотропных и других токсических веществ является одной из ключевых составляющих проводимых обследований при приеме на работу и предрейсовых осмотрах. В качестве предварительных испытаний чаще всего применяют иммунохроматографический анализ. Несмотря на явные преимущества, такие как экономичность, простота и экспрессность, у данного метода есть и недостатки: результаты исследования можно фальсифицировать с помощью добавок к биоматериалам, которые будут мешать проведению иммунной реакции (например, добавка жидкого мыла к моче). Кроме того, в 10–15% случаев существует вероятность ложноположительных результатов анализа, которые могут являться результатом кросс-реакций между аналитами. Одним из лекарственных средств, участвующих в кросс-реакциях, является антидепрессант сертралин.

Ключевые слова: *сертралин, иммунохроматографический анализ, ферментативный гидролиз, перекрестные реакции, метаболизм.*

В ранее проведенных исследованиях [1, 2, 3, 4] была создана модель употребления сертралина лабораторными животными. С образцами мочи животных проводили иммунохроматографическое исследование с различными тест-полосками. На иммунохроматографических тест-полосках, предназначенных для диагностики употребления производных 1,4-бензодиазепина и синтетических каннабимиметиков («спайсы») были видны отчетливые положительные результаты. Таким образом, очевидно, что идентификация сертралина в биологических материалах методом иммунохроматографического анализа в ряде случаев затруднена.

Одним из перспективных биологических материалов для обнаружения психотропных лекарственных средств, в том числе сертралина, в организме являются волосы [5, 6, 7, 8].

Целью настоящей работы явилась разработка методики обнаружения сертралина в биологических жидкостях и волосах для применения в химико-токсикологическом анализе.

Материалы и методы. Исследование по накоплению сертралина в моче и волосах (шерсти) проводили с использованием лабораторных животных – беспородных морских свинок самцов массой 900 – 1000 г.

Содержание лабораторных животных в экспериментально-биологической клинике (виварии) осуществлялось согласно требованиям международной системы правил и требований к лабораториям, которые занимаются изучением воздействия новых химических соединений на окружающую среду и здоровье человека (Good Laboratory Practice, GLP) [9, 10].

Исследование проводили с таблетками «Золофт» дозировкой 50 мг («Pfizer», США), таблетку растворяли в воде очищенной 10 мл и перорально вводили трем морским свинкам 0,3 мл раствора, что соответствует суточной дозировке в пересчете на массу морской свинки.

Методика определения метаболитов в моче: в три пробирки помещали по 2 мл мочи, с помощью 25% раствора аммиака pH доводили до значения 11 по универсальному индикатору, затем добавляли по 2 мл хлороформа в каждую из пробирок, плотно закрывали и отправляли вращаться на мультиротаторе со скоростью 50 об./мин в течение 5 мин. Затем образцы центрифугировали в течение 10 минут со скоростью 3000 об./мин. После этого, отделяли органический слой и помещали его в чистые сухие флаконы, упаривали и проводили исследования методом ГХ-МС.

Методика ферментативного гидролиза: около 350 мг (точная навеска) порошка шерсти помещали в центрифужную пробирку, добавляли 4 мл раствора фермента с концентрацией 0,5 мг/мл в соответствующем буферном растворе, плотно закупоривали и термостатировали при 37°C последовательно 3 ч. По окончании гидролиза пробы центрифугировали при 4600 об/мин 10 мин, центрифугат отбирали. К осадку добавляли вторую порцию раствора фермента в указанном объеме, перемешивали и термостатировали в течение следующих 3 ч в аналогичных условиях. По окончании гидролиза пробы центрифугировали, центрифугат отбирали. Для изолирования сертралина из центрифугата проводили экстракцию хлороформом при pH=11. Сухой остаток растворяли в 500 мкл комплексного растворителя и анализировали методом газовой хроматографии с масс селективным детектором.

Газохроматографический анализ проводили с использованием газового хроматографа Agilent Technologies (США) 7890 A/5977 MSD, (программа MassHunter GC/MS). Ферментативный гидролиз биологического материала проводили с использованием ферментов папаин («МедФлорина», Россия); трипсин, химотрипсин, гиалуронидаза («Лидаза») (ООО «Самсон-Мед», Россия).

Результаты и обсуждение. Метаболический состав сертралина устанавливали при исследовании мочи животных газохроматографическим методом с масс-селективным детектированием. В моче был определен десметилсертралин – мажорный метаболит, который образуется в первую очередь в результате реакции N-деметилирования сертралина, на хроматограмме наблюдается пик со временем удерживания около 12,75 мин и масс-спектром, идентифицированным по библиотеке прибора с совпадением не менее 85%. Также, определилось исходное вещество для синтеза сертралина – сертралинимин (рис. 1). В моче обнаружен нативный сертралин (пик со временем удерживания около 12,65 мин и масс-спектром, идентифицированным по библиотеке прибора с совпадением не менее 85%).

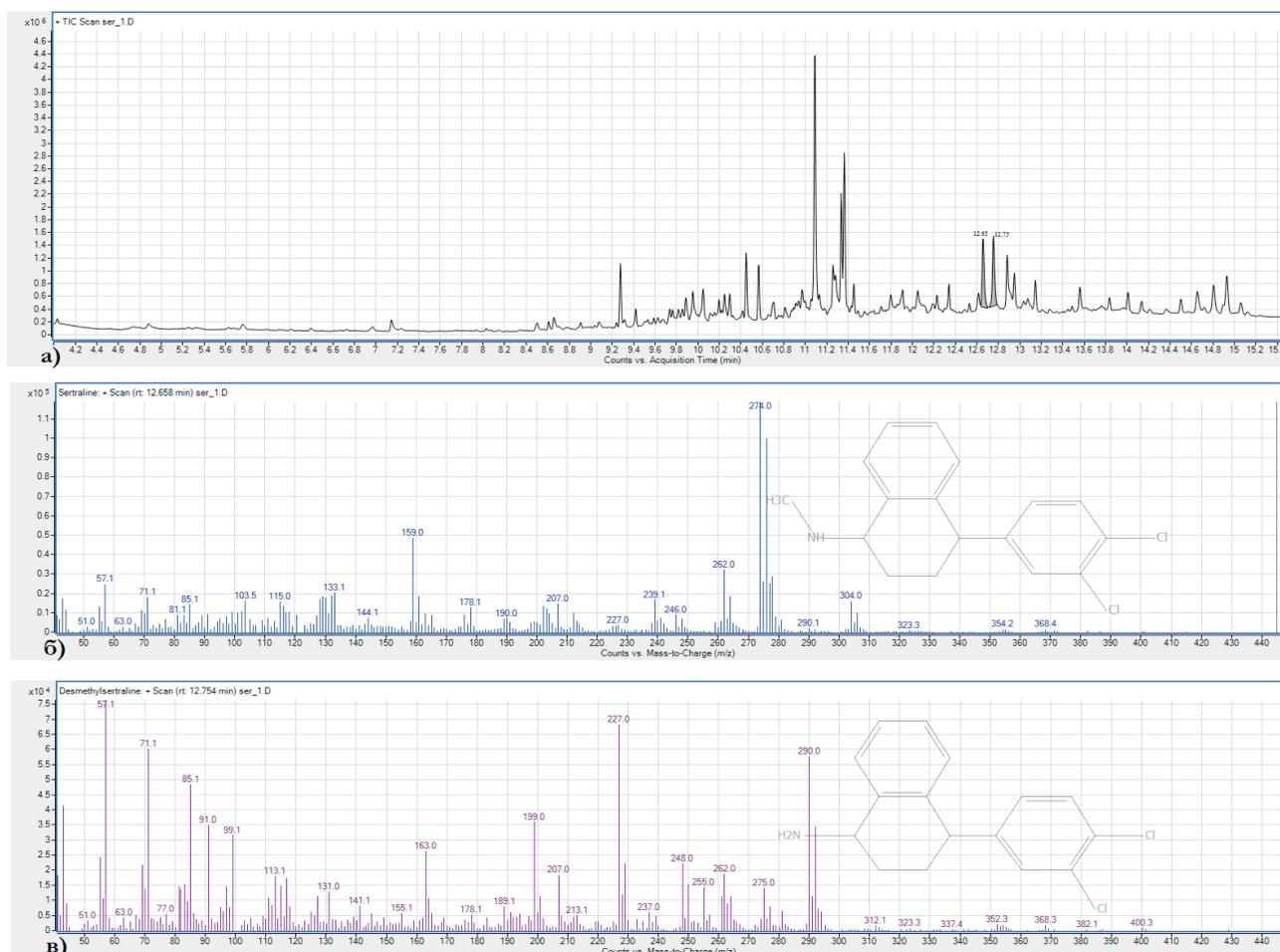


Рисунок 1. Хроматографическое исследование извлечения из мочи лабораторных животных методом ГХ-МС: а) хроматограмма полученного извлечения; б) масс-спектр сертралина; в) масс-спектр десметилсертралина

Следовательно, полученные результаты показывают, что разработка частных методик изолирования и обнаружения сертралина в биологических объектах позволит исключить получение недостоверных результатов клинической лабораторной диагностики.

Была разработана методика экстракции и установлено, что условиями с наибольшей степенью экстракции являются хлороформ при pH=11, степень экстракции составила 89%. Апробация предлагаемых условий экстракции на модельном растворе крови с сертралином [11] показала, что методом ТФЭ на патроне марки Oasis HBL по методике, рекомендованной для патрона данной марки показали, что степень экстракции составляет всего $12,48 \pm 0,3\%$, прямой жидкость-жидкостной экстракций изолируется $15,44 \pm 0,5\%$. Применение методики ферментативного гидролиза позволило увеличить степень экстракции до $23,80 \pm 0,03\%$ при использовании трипсина [4, 12].

Заключение. Применение методики ферментативного гидролиза трипсином позволяет увеличить степень экстракции в 1,5 раза по сравнению с жидкость-жидкостной экстракцией хлороформом и в 2 раза по сравнению с твердофазной экстракцией. Созданные условия экстракции перспективны также и для анализа волос после проведения ферментативного гидролиза. Таким образом, разработка методики обнаружения сертралина в волосах позволит исключить получение недостоверных результатов лабораторной диагностики при возникновении кросс-реакций на предварительном этапе исследования с помощью иммунохроматографических тест-полосок.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.35.45 Клиническая токсикология

ЛИТЕРАТУРА

1. Стрелова О. Ю. Методологические подходы к пробоподготовке биологических объектов (кровь и волосы) ферментативным гидролизом для целей аналитической токсикологии: Автореф. дисс. док. фарм.наук. Санкт-Петербург: 2022. 46 с.
2. Чувина Н. А., Стрелова О. Ю., Ку克林 В. Н. Изолирование лекарственных веществ из плазмы крови методом твердофазной экстракции // Буглеровские сообщения. Казань. 2013. Т.33. N 1. С. 35-42.
3. Стрелова О. Ю., Чувина Н. А. Оценка эффективности методов изолирования токсических веществ из крови // Судебно-медицинская экспертиза. 2008 . Т. 51. N 3. С. 22-24.
4. Чувина Н. А., Стрелова О. Ю., Ку克林 В. Н. Ферментативный гидролиз плазмы крови как метод химико-токсикологического анализа, используемый для изолирования токсических веществ // Токсикологический вестник. 2013. N 1(118). С. 31-35.
5. Савчук С.А. Обнаружение синтетических каннабимиметиков, наркотических, психоактивных веществ и их метаболитов в моче, волосах и ногтях методами жидкостей хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием: информационное письмо. Москва: ФБГУ НИЦ Наркологии, 2014. 42 с.
6. Савчук С. А., Григорьев А. М. Судебно-химическое исследование волос, ногтевых срезов, крови, мочи, органов и тканей трупа на наличие психоактивных веществ, включая метаболиты/маркеры синтетических каннабимиметиков методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием: Информационное письмо / ФГБУ «РЦСМЭ». Москва. 2019. 47 с.
7. Симонов Е. А. Наркотики: методы анализа на коже, в её придатках и выделениях. Москва: Анахарсис, 2000. 130 с.
8. Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»: постановление главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 № 51 // Российская газета (специальный выпуск). 2015. С. 24.
9. Guide for the care and use of laboratory animals. 8 ed. Washington, D.C: The National Academies press. 2010. 218 p.
10. Чегер С. И. Транспортная функция сывороточного альбумина (пер. с рум.). Бухарест: Академии Социалистической Республики Румынии. 1975. 183 с.
11. Дворская О. Н. Научно-методологические подходы к скринингу лекарственных и наркотических веществ в биологических жидкостях с использованием твердофазной экстракции: Автореф. дис. д-ра фарм. наук. Пермь. 2019. 39 с.

SUMMARY

METHOD DEVELOPMENT FOR THE DETERMINATION OF SERTRALINE IN BIOLOGICAL OBJECTS

Ershova A.A., 5th year student of the Faculty of Pharmacy (ORCID: 0009-0007-2877-6010),

Vikman P.S., postgraduate student 2nd year of study (ORCID: 0000-0002-5446-8464)

Supervisors: **Shebatin R.V.**, senior lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry,

Candidate of Pharmaceutical Sciences (ORCID: 0009-0000-9974-0452),

Strelova O.Yu., Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry,

Associate Professor, Doctor of Pharmaceutical Sciences (ORCID: 0000-0001-6737-1023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, st. prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: aleksandra.ershova@spcpu.ru

Analytical diagnostics of the fact of the usage of narcotic, psychotropic and other toxic substances is one of the main components of the surveys conducted when applying for a job and pre-trip inspections. As a preliminary test, immunochromatographic analysis is most often used. Despite the obvious advantages, such as economy, simplicity and rapidity, this method also has disadvantages: the results of the study can be falsified using additives to biomaterials that will interfere with the immune response (for example, adding liquid soap to urine). In addition, in 10 – 15% of cases there is a possibility of false positive results of the analysis, which may be the result of cross-reactions between analytes. One of the drugs involved in cross-reactions is the antidepressant sertraline.

Keywords: *sertraline, immunochromatographic analysis, enzymatic hydrolysis, cross reactions, metabolism.*

REFERENCES

1. Strelova O. Y. Methodological approaches to sample preparation of biological objects (blood and hair) by enzymatic hydrolysis for the purposes of analytical toxicology: Abstract. diss. doc. pharm.sciences. St. Petersburg, 2022. 46 p. (In Russ.)
2. Chuvina N. A., Strelova O. Yu., Kuklin V. N. Isolation of medicinal substances from blood plasma by solid-phase extraction method // *Butlerov messages. Kazan.* 2013. Vol. 33(1). P. 35-42. (In Russ.)
3. Strelova O. Yu., Chuvina N. A. Evaluation of the effectiveness of methods for isolating toxic substances from blood // *Forensic medical examination.* 2008. Vol. 51(3). P. 22-24. (In Russ.)
4. Chuvina N. A., Strelova O. Yu., Kuklin V. N. Enzymatic hydrolysis of blood plasma as a method of chemical-toxicological analysis used to isolate toxic substances // *Toxicological Bulletin.* 2013. N 1(118). P. 31-35. (In Russ.)
5. Savchuk S. A. Detection of synthetic cannabimimetics, narcotic, psychoactive substances and their metabolites in urine, hair and nails by liquid chromatography with mass spectrometric detection: Information letter. Moscow, 2014. 42 p. (In Russ.)
6. Savchuk S. A., Grigoriev A. M. Forensic chemical examination of hair, nail sections, blood, urine, organs and tissues of a corpse for the presence of psychoactive substances, including metabolites/markers of synthetic cannabimimetics by gas chromatography with mass selective detection: Information letter / FGBU "RCSME". Moscow. 2019. 47 p. (In Russ.)
7. Simonov E. A. Drugs: methods of analysis on the skin, in its appendages and secretions. Moscow: Anacharsis, 2000. 130 p. (In Russ.)
8. On the approval of SP 2.2.1.3218-14 "Sanitary and epidemiological requirements for the arrangement, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivariums)": Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated August 29, 2014. N51 // *Rossiyskaya Gazeta (special issue).* 2015. P. 24. (In Russ.)
9. Guide for the care and use of laboratory animals. 8 th edition. Washington, D.C: The National Academies press, 2010. P. 218
10. Choger S. I. Transport function of serum albumin (translated from rum.). Bucharest: Academies of the Socialist Republic of Romania, 1975. 183 p. (In Russ.)
11. Dvorskaya O. N. Scientific and methodological approaches to screening of medicinal and narcotic substances in biological fluids using solid-phase extraction: Abstract of the Doctor of Pharmaceutical Sciences. Perm. 2019. 39 p. (In Russ.)

УДК 61:615.07

ПОЛУЧЕНИЕ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ФРАКЦИЙ БАВ СЕЛЬДЕРЕЯ ЛИСТОВОГО

Ефремова У.А., студ. 4 курса (ORCID: 0000-0001-5144-3061),

Сурбеева Е.С., асп. 2 года обучения (ORCID: 0000-0002-7005-2477)

Руководитель: Тернинко И.И., докт. фарм. наук, доцент, начальник ИЛ (ЦККАС),

профессор кафедры фармацевтической химии (ORCID: 0000-0002-2942-1015)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: ulyana.efremova@spcru.ru

Из сельдерея листового методом многократной мацерации и последовательной жидкость-жидкостной экстракции различными по полярности органическими растворителями были получены гексановая, дихлорметановая, бутанольная и водно-спиртовая фракции БАВ. Предварительная оценка полученных фракций методом ВЭЖХ показала наличие различных маркерных веществ, предположительно относящихся к группам фитостеролов, фталидов и фуранокумаринов в гексановой и дихлорметановой фракциях, флавоноидов и фенольных кислот в водно-спиртовой и бутанольных фракциях. По данным литературы, некоторые представители данных групп БАВ обладают способностью влиять на ожирение и сопутствующие с ним нарушения, что делает объект исследования перспективным источником веществ для коррекции метаболизма.

Ключевые слова: *Arium graveolens L.*, выделение фракций, жидкость-жидкостная экстракция, высокоэффективная жидкостная хроматография, метаболический синдром.

В настоящее время ожирение является глобальной проблемой, зона распространения которой охватывает различные социокультурные, гендерные и возрастные категории, а также основным фактором риска развития метаболического синдрома, лежащего в основе многих патологических состояний и оказывающего неблагоприятное воздействие на гомеостаз. Метаболический синдром представляет собой сочетание ожирения, резистентности к инсулину, нарушения гликемического контроля, повышения кровяного давления и дислипидемии, приводящее ко многим осложнениям, наиболее социально-значимыми из которых являются сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания [1]. Одним из способов воздействия на данное патологическое состояние является коррекция пищевого поведения, в том числе и за счет включения в рацион функциональных пищевых добавок на основе сырья пищевых культур.

Сельдерей пахучий (*Arium graveolens L.*) – двулетнее травянистое растение из семейства Зонтичные (*Ariaceae*), широко применяемое в спортивном и функциональном питании [2]. Фитохимический состав надземной части сельдерея разнообразен, но к маркерным можно отнести такие соединения, как бутилфталид, сенкунолид А, седанолид, скополетин и бергаптен [3]. Из данных литературы следует, что соединения, принадлежащие к этим группам веществ, способствуют коррекции метаболических нарушений. Так, гипохлипидемический эффект фитостеролов обусловлен способностью

регулировать экспрессию генов, участвующих в метаболических процессах [4]. Механизм действия производных бензофурана заключается в экспрессии генов термогенеза, что приводит к снижению массы тела [5]. Представители группы терпенов способны активировать 5'АМФ-зависимую протеинкиназу, что способствует снижению экспрессии факторов транскрипции (SREBP1c) и их генов-мишеней, участвующих в липогенезе, и увеличению экспрессии фермента СРТ1, принимающего участие в окислении жирных кислот [6].

В связи с этим, выделение и изучение биологически активных веществ сельдерея листового является перспективным направлением ввиду высокого фармакологического потенциала данных групп веществ, которые в дальнейшем могут быть использованы для создания функциональных пищевых продуктов и фитопрепаратов, направленных на лечение и профилактику ожирения и сопутствующих с ним метаболических нарушений.

Цель работы – получение и предварительный ВЭЖХ-скрининг отдельных (гексановой, дихлорметановой, бутанольной и водно-спиртовой) фракций БАВ листовой формы сельдерея пахучего (*Apium graveolens* L.).

Задачи:

1. Получить отдельные фракции сельдерея листового методом жидкость-жидкостной экстракции растворителями различной полярности после многократной мацерации сырья этанолом;
2. Провести анализ полученных фракций методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для оценки перспективности дальнейшего выделения подфракций и индивидуальных веществ.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использовали смесь листьев сельдерея сортов «Нежный», «Захар», «Паскаль», «Афина», «Парус». Листья заготавливали в Питомнике лекарственных растений ФГБОУ ВО СПХФУ осенью 2021-2022 годов. Сырье высушивали в сушилке при температуре не более 40 °С.

Экстракцию проводили методом мацерации при постоянном перемешивании с помощью магнитной мешалки (300 об/мин) при комнатной температуре в течение 24 часов. В качестве экстрагента использовали спирт этиловый 96%. В емкость для мацерации помещали 579,0 г взвешенного и измельченного до 1 мм сырья, заливали экстрагентом в соотношении 1:6. Полученное извлечение отфильтровывали с помощью вакуумного фильтра. Растворитель отгоняли на ротационном испарителе (T=40°C, 80-120 об/мин), затем снова прибавляли к сырью. Мацерацию повторяли до обесцвечивания извлечения (около 10 циклов) теми же порциями растворителя.

Далее проводили многократную жидкость-жидкостную (ЖЖ) экстракцию, используя последовательно органические растворители с разной полярностью по следующей схеме.

В делительную воронку помещали около 500 мл первичного спиртового извлечения, 400 мл гексана и 200 мл воды, встряхивали, разделяли водно-спиртовую и гексановую фракции. Отделяли гексановый слой и гексан отгоняли на ротационном испарителе (T=30°C, 100 об/мин) до половины объема фракции. Экстракцию проводили восьмикратно теми же порциями растворителя до обесцвечивания гексанового слоя. Упаренные фракции объединяли и получали **гексановую фракцию**.

К оставшемуся водно-спиртовому слою в делительной воронке, прибавляли 200 мл воды, 600 мл дихлорэтана, встряхивали. Дихлорметановую фракцию отделяли и дихлорметан отгоняли на ротационном испарителе (T=35°C, 90 об/мин) до половины объема фракции. Экстракцию проводили 4 раза. Объединяли упаренные фракции и получали **дихлорметановую фракцию**.

Бутанольную фракцию получали аналогично, используя оставшееся водно-спиртовое извлечение и бутанол в соотношении 2:1. ЖЖ экстракцию бутанолом проводили 4 раза. **Водно-спиртовая фракция** представляла собой остаток после отделения бутанольной фракции.

Проводили скрининг полученных фракций методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе Prominence LC-20 (Shimadzu, Япония) с диодно-матричным детектором. Для этого гексановую и дихлорметановую фракции разводили в 100-1000 раз, а водно-спиртовую и бутанольную анализировали без разведения. Разделение веществ проводили на колонке «SUPERCOSIL» LC-18 (250×4,6, сорбент 5 мкм) при температуре 40°C. Объем вводимой пробы составил 10 мкл. В качестве подвижной фазы использовали воду для хроматографии (компонент А) и 0,1% раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (компонент В). Скорость потока 1 мл/мин, режим элюирования градиентный. Соотношение компонентов подвижной фазы представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Соотношение компонентов подвижной фазы

Время, мин	Концентрация компонента А, %	Концентрация компонента В, %
0,01	95	5
5,00	95	5
45,75	0	100
50,00	0	100
60,00	95	5
65,00	95	5

Результаты и обсуждение. В ходе исследования были получены гексановая, дихлорметановая, бутанольная и водно-спиртовые фракции, содержащие разные группы БАВ, экстрагированные из сельдерея листового. Был проведен предварительный ВЭЖХ-скрининг, а также оценка органолептических свойств полученных фракций. Хроматограммы (и спектры основных пиков) представлены на рисунках 1-4, органолептическая характеристика – в таблице 2.

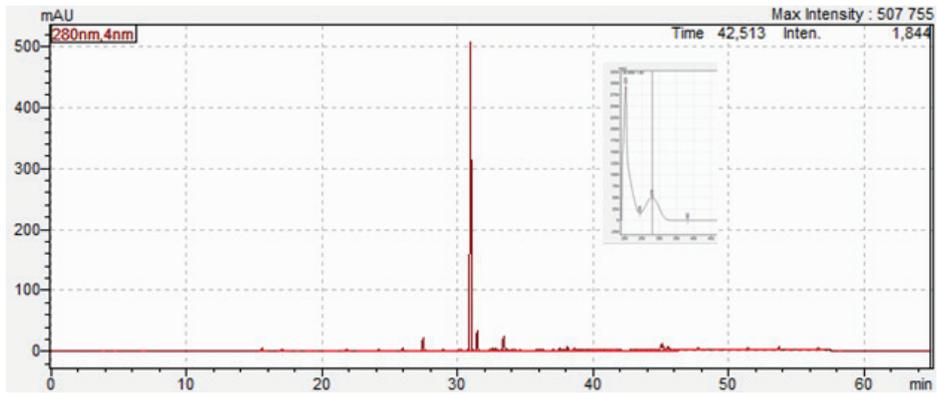


Рисунок 1. Хроматограмма БАВ гексановой фракции с УФ-спектром мажорного пика ($t_R=30,9$ мин)

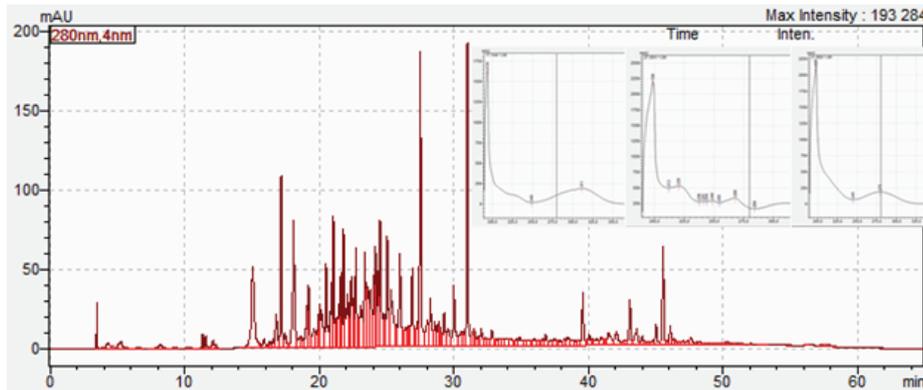


Рисунок 2. Хроматограмма БАВ дихлорметановой фракции с УФ-спектрами мажорных пиков ($t_{r1}=17,1$ мин, $t_{r2}=27,5$ мин, $t_{r3}=31,0$ мин)

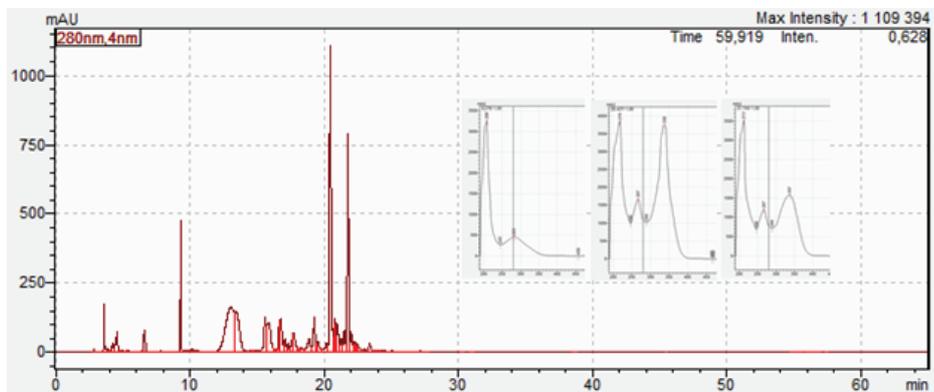


Рисунок 3. Хроматограмма БАВ бутанольной фракции с УФ-спектрами мажорных пиков ($t_{r1}=9,25$ мин, $t_{r2}=20,5$ мин, $t_{r3}=21,7$ мин)

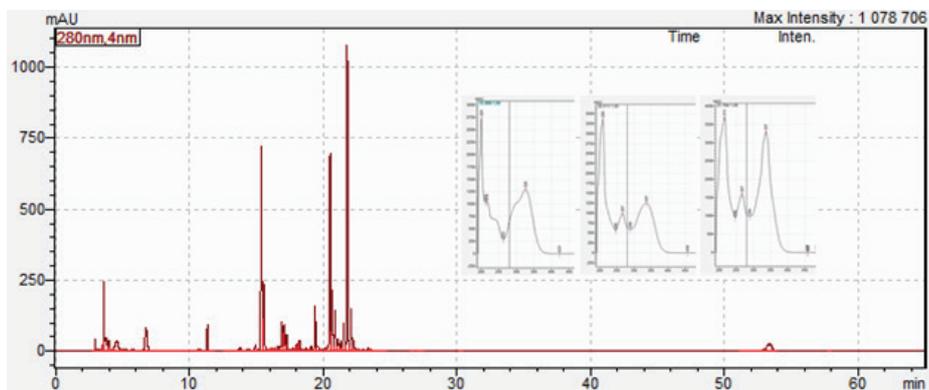


Рисунок 4. Хроматограмма БАВ водно-спиртовой фракции с УФ-спектрами мажорных пиков ($t_{r1}=15,4$ мин, $t_{r2}=20,5$ мин, $t_{r3}=21,7$ мин)

Таблица 2 – Органолептическая характеристика фракций сельдерея листового

Наименование фракции	Запах фракции	Цвет фракции	Консистенция фракции
Гексановая	Сильный характерный запах травы сельдерея	Зеленовато-черный	Однородная жидкость, выпадающая в черный осадок при упаривании
Дихлорметановая	Характерный запах травы сельдерея	Черно-зеленый	Однородная жидкость, при стоянии в прохладном месте выпадает черный осадок
Бутанольная	Специфического запаха нет	Светло-янтарный	Однородная жидкость, при стоянии в прохладном месте выпадает светлый осадок
Водно-спиртовая	Специфического запаха нет	Желто-янтарный	Однородная жидкость, при стоянии в прохладном месте выпадает желтоватый осадок

Как видно из рисунков 1-4 и таблицы 2, гексановая фракция сельдерея листового имеет один мажоритарный пик с характерными максимумами поглощения в УФ-области спектра при длинах волн 205 и 279 нм, не относящегося к группе хлорофиллов, насыщающих фракцию ярким темно-зеленым цветом. Дихлорметановая фракция представлена многокомпонентным составом веществ, имеющих характерные УФ-спектры в областях 200-330 нм, однако в связи с большим наложением пиков веществ и их спектров друг на друга, предварительная идентификация затруднена. Предположительно, в состав дихлорметановой фракции могут входить вещества группы фталидов, фитостеролов, фуранокумаринов.

Бутанольная и водно-спиртовая фракции характеризуются наличием нескольких мажорных соединений. Важно отметить, что обе фракции содержат одинаковые вещества с временами удерживания 20,51 и 21,80 минуты, что говорит о высокой концентрации данных соединений. При этом, УФ-спектры данных пиков весьма схожи и имеют максимумы поглощения при 267 нм и 337 нм и сопоставимы со спектром стандартного образца апигенина (рисунок 5а) и его гликозидов. Кроме того, в водно-спиртовой фракции наблюдается еще один мажоритарный пик со временем удерживания 15,36 и характерными минимумом и максимумом при 263 нм и 327 нм, соответственно. Данный УФ-спектр сопоставим с УФ-спектром СО хлорогеновой кислоты (рис. 5б). Т.о. можно заключить, что состав данных фракций преимущественно представлен фенольными соединениями: прежде всего гликозидами флавоноидов и гидроксикоричными кислотами.

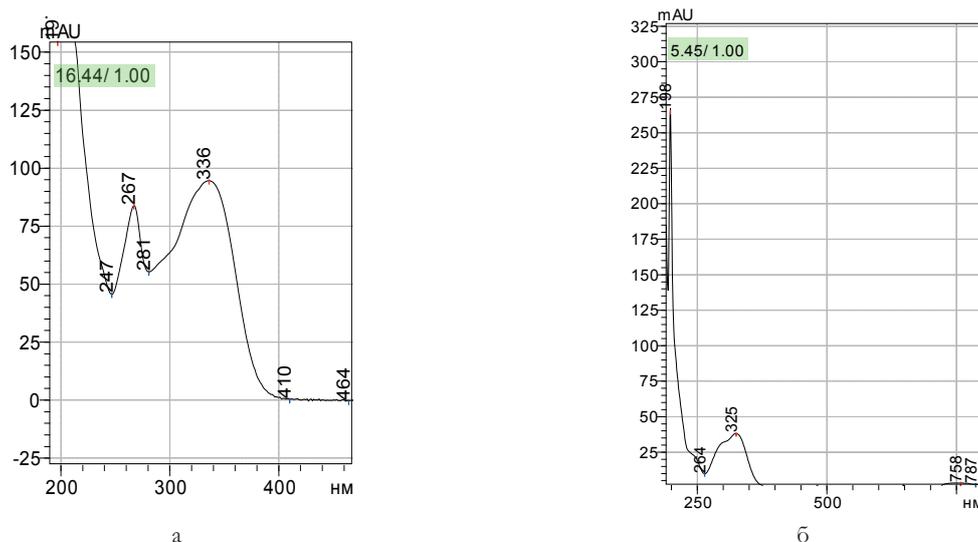


Рисунок 5. УФ-спектры стандартных образцов апигенина (а), хлорогеновой кислоты (б)

Заключение. Таким образом, из сельдерея листового были получены гексановая, дихлорметановая, бутанольная и водно-спиртовая фракции. Все фракции представляют собой окрашенные жидкости: гексановая и дихлорметановая фракции имеют характерный запах травы сельдерея и зелено-черный и черно-зеленый цвет, соответственно; бутанольная фракция окрашена в светло-янтарный цвет, водно-спиртовая – в желто-янтарный, обе фракции без запаха. Результаты ВЭЖХ-скрининга показали наличие одного маркерного соединения в гексановой фракции, что делает ее бесперспективной для дальнейшего выделения БАВ. Дихлорметановая фракция многокомпонентна и исходя из полярности соединений, содержит фитостеролы, фталиды, фуранокумарины. Бутанольная и водно-спиртовые фракции характеризуются схожим набором компонентов и несколькими маркерными веществами, по данным спектральных характеристик относящимися к производным апигенина и хлорогеновой кислоты.

Следовательно, для дальнейшего выделения маркерных индивидуальных веществ целесообразно использование бутанольной и водно-спиртовой фракций. В то время как дихлорметановая фракция служит объектом установления наличия неполярных соединений методом ГХ-МС.

Установление наличия классов соединений, участвующих в коррекции метаболических нарушений, создает предпосылки для дальнейшего изучения листового сельдерея с целью получения продукта функционального питания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lobstein T., Jackson-Leach R., Moodie M. L. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture // The Lancet. 2015. Vol. 385. P. 2510–2520. DOI:10.1016/s0140-6736(14)61746-3
2. Иванова Н. Н., Иванов Д. И., Филимонова О. С. Влияние добавки из сушеного корнеплода сельдерея на биологическую ценность пшеничного хлеба // Тенденции развития науки и образования. 2020. N 63-3. С. 87-90. DOI: 10.18411/lj-07-2020-78
3. Sbai H., Zribi I., DellaGreca M. Bioguided fractionation and isolation of phytotoxic compounds from *Apium graveolens* L. aerial parts (Apiaceae) // South African Journal of Botany. 2017. Vol. 108. P. 423-430.
4. Wang J., Huang M., Yang J. Anti-diabetic activity of stigmaterol from soybean oil by targeting the GLUT4 glucose transporter. Food & Nutrition Research. 2017. Vol. 61(1). DOI: 10.1080/16546628.2017.1364117
5. Lu K.-Y., Lin S.-Z., Dass K. [et al.] 3-N-butylphthalide protects against high-fat-diet-induced obesity in C57BL/6 mice and increases metabolism in lipid-accumulating cells // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2021. Vol. 139. DOI:10.1016/j.biopha.2021.11
6. Kim S., Choi S., Choi Y. Dietary camphene attenuates hepatic steatosis and insulin resistance in mice // Obesity. 2013. V. 22(2). P. 408–417. DOI:10.1002/oby.20554

SUMMARY

ISOLATION AND PRELIMINARY SCREENING OF BAS FRACTIONS OF CELERY LEAF

Efremova U.A., 4th year student (ORCID: 0000-0001-5144-3061),

Surbeeva E.S., 2nd year postgraduate student (ORCID: 0000-0002-7005-2477)

Supervisor: Terninko I.I., Doctor of Pharmacy, Associate Professor,

Head of TL (CQCM), Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry (ORCID: 0000-0002-2942-1015)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: ulyana.efremova@spcpcu.ru

Hexane, dichloromethane, butanol and water-alcohol fractions of BAS were obtained from celery by multiple maceration and sequential liquid-liquid extraction with organic solvents of different polarity. Preliminary evaluation of the fractions obtained by HPLC showed the presence of various marker substances, presumably belonging to the groups of phytosterols, phthalides and furanocoumarins in hexane and dichloromethane fractions, flavonoids and phenolic acids in water-alcohol and butanol fractions. According to the literature, some representatives of these groups of BAS have the ability to influence obesity and related disorders, which makes the object of study a promising source of substances for the correction of metabolism.

Keywords: *Apium graveolens* L., multiple maceration, liquid-liquid extraction, high-performance liquid chromatography, metabolic syndrome.

REFERENCES

1. Lobstein T., Jackson-Leach R., Moodie M. L. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture // The Lancet. 2015. Vol. 385. P. 2510–2520. DOI:10.1016/s0140-6736(14)61746-3
2. Ivanova N.N., Ivanov D.I., Filimonova O.S. The effect of additives from dried celery root on the biological value of wheat bread // Trends in the development of science and education. 2020. N 63-3. P. 87-90. DOI: 10.18411/lj-07-2020-78 (In Russ)
3. Sbai H., Zribi I., DellaGreca M. Bioguided fractionation and isolation of phytotoxic compounds from *Apium graveolens* L. aerial parts (Apiaceae) // South African Journal of Botany. 2017. Vol. 108. P. 423-430.
4. Wang J., Huang M., Yang J. Anti-diabetic activity of stigmaterol from soybean oil by targeting the GLUT4 glucose transporter. Food & Nutrition Research. 2017. Vol. 61(1). DOI: 10.1080/16546628.2017.1364117
5. Lu K.-Y., Lin S.-Z., Dass K. [et al.] 3-N-butylphthalide protects against high-fat-diet-induced obesity in C57BL/6 mice and increases metabolism in lipid-accumulating cells // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2021. Vol. 139. DOI:10.1016/j.biopha.2021.11
6. Kim S., Choi S., Choi Y. Dietary camphene attenuates hepatic steatosis and insulin resistance in mice // Obesity. 2013. Vol. 22(2). P. 408–417. DOI:10.1002/oby.20554

УДК 615.453.7

**РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИИ ИЗ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ
В ЖЕЛАТИНОВЫХ ПАСТИЛКАХ И МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ИХ КАЧЕСТВА**

Инкин А.Д., студ. 5 курса

Руководитель: Криптанова Н.А., к. фарм. наук, доц. кафедры фармацевтической химии
(ORCID: 0000-0002-4761-2077)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: aleksandr.inkin@spcpcu.ru

Предложена композиция водорастворимых витаминов для введения в желатиновые пастилки, содержащая рибофлавин, никотиновую кислоту, кальция пантотенат, пиридоксина гидрохлорид, фолиевую кислоту и аскорбиновую кислоту.

Подобраны возможные методики химических (титриметрия) и физико-химических (спектрофотометрия, флуориметрия) методов анализа витаминов для их количественного определения в желатиновых пастилках.

Ключевые слова: *витамины, совместимость, взаимодействие, желатиновые пастилки, поливитаминные комплексы, контроль качества, количественное определение.*

Как известно, витамины необходимы организму для нормального обмена веществ и протекания химических реакций. Недостаточное поступление витаминов с пищей приводит к развитию гиповитаминозов, которые не имеют четкой выраженной клинической картины. Их признаками могут быть такие неспецифические симптомы как быстрая утомляемость, общая слабость, снижение концентрации внимания, пониженная работоспособность, плохая сопротивляемость инфекциям, повышенная раздражительность, изменения состояния кожи и слизистых оболочек [1].

Недостаточность потребления витаминов растущим организмом усиливает действие на ребенка вредных экологических факторов и радиации, увеличивает риск патологических клеточных мутаций, вызываемых ксенобиотиками, нарушает и утяжеляет течение и исход болезней, способствует их хронизации, тормозит процессы роста и биологического созревания детей. В зависимости от региона России дефицит витамина А, каротина, витаминов Е, В₁, В₂, В₆ и фолиевой кислоты наблюдается у значительной (20-50%) части детей [1].

Современный фармацевтический рынок поливитаминных очень многообразен [5]. Обращает на себя внимание такая лекарственная форма как пастилки, представляющая собой упруго-пластичную основу с равномерно распределенным в ней действующим веществом / веществами [2].

Достоинствами пастилок являются:

- приятный вкус, так как предусмотрена маскировка горького вкуса многих субстанций корригентами и ароматизаторами;
- форма и консистенция, которые повышают приверженность особенно детей и подростков;
- возможность индивидуального дозирования количества лекарственных веществ в пастилках;
- при рассасывании пастилки благодаря слюне переходят в эмульсию или суспензию, в которой биологически активное вещество находится в тонко распределенной форме, и в таком виде пребывает в ротовой полости и попадает желудок;
- простота технологии и введения фармацевтических субстанций;
- пастилки удобны также для повсеместного применения, поскольку не требуют запивания водой, каких-либо приспособлений для доставки лекарственного вещества в организм и стерильных условий.

К недостаткам пастилок как лекарственной формы можно отнести:

- ограничения в температурном режиме (расплавление желирующего агента проводят при высокой температуре (60-100°C), это нужно учитывать при введении в основу термолабильных фармацевтических субстанций (например, аскорбиновой кислоты);
- невозможность использования больными с сахарным диабетом, поскольку в состав большинства пастилок входит сахар (но можно заменить сахар на заменители, например, сорбитол) [3].

Цель работы: Подобрать оптимальный состав водорастворимых витаминов для желатиновых пастилок с учетом несовместимости.

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

1. Выбрать водорастворимые витамины для изготовления желатиновых пастилок.
2. Изучить фармакологические и биохимические свойства водорастворимых витаминов.
3. Провести сравнение дозировок витаминов в лекарственных препаратах и сравнить их с нормируемыми суточными потребностями.
4. Проанализировать совместимость выбранных витаминов в одной лекарственной форме.
5. Подобрать возможные методы анализа количественного определения выбранных витаминов.

Материалы и методы. Материалом для изучения стали Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» и научные статьи. При проведении исследования использованы следующие методы: контент-анализ, описательный и сравнительный анализы.

Результаты и обсуждения. В начале исследования мы изучили основные водорастворимые витамины, часто вводимые в комплексы: тиамин гидрохлорид, рибофлавин, пантотеновая кислота, пиридоксин гидрохлорид, фолиевая кислота, цианокобаламин, никотиновая кислота, аскорбиновая кислота и биотин. Все они задействованы в различных биохимических процессах и представляют ценность для человека [4].

В таблице 1 мы привели сравнение дозировок витаминов в лекарственных препаратах между собой и нормами физиологических потребностей для взрослых и детей в соответствии.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика поливитаминных препаратов

	В ₁ , мг	В ₂ , мг	РР, мг	В ₅ , мг	В ₆ , мг	В ₉ , мкг	В ₁₂ , мкг	С, мг	Н, мкг	Суточная доза
Суточная потребность для детей	0,3-1,5	0,4-1,8	20	1,0-5,0	2,0	240	3,0	100	50	
Суточная потребность для взрослых	1,5	1,8	5-20	5,0	0,4-2,0	30-240	0,3-3,0	30-90	10-50	
Супрадин	20	5,0	50	11,6	10	1000	5,0	150	250	1 табл.

	В ₁ , мг	В ₂ , мг	РР, мг	В ₃ , мг	В ₆ , мг	В ₉ , мкг	В ₁₂ , мкг	С, мг	Н, мкг	Суточная доза
Суточная потребность для детей	0,3-1,5	0,4-1,8	20	1,0-5,0	2,0	240	3,0	100	50	
Суточная потребность для взрослых	1,5	1,8	5-20	5,0	0,4-2,0	30-240	0,3-3,0	30-90	10-50	
Берокка Плюс	15	10	50	23	10	400	10	500	150	1 табл.
Комплавит	1,0	1,27	7,5	5,0	5,0	100	12,5	50	-	2 табл.
Лэровит	2,0	2,0	15	10	10	200	25	100	-	1 табл.
Ундевит	2,0	2,0	20	3,0	3,0	500	2,0	75	-	1 драже
Гендевит	1,5	1,5	10	3,0	2,0	500	10	75	-	1 драже
Декамевит	20	10	50	-	20	5000	100	200	-	1 табл.
Макровит	0,5	0,6	5,0	5,0	1,0	-	2,0	80	-	2-3 табл.
Пиковит	0,25	0,3	3,0	1,2	0,3	40	0,2	10	-	5-7 табл.
Дуовит	1,0	1,2	13	5,0	2,0	400	3,0	60	-	1 табл.
Олиговит	5,0	5,0	50	10	2,5	-	2,5	100	-	1 табл.
Мульти-табс актив	1,4	1,6	18	6,0	2,0	200	1,0	60	-	1 табл.

Данные таблицы иллюстрируют завышенные дозировки в некоторых комплексах. Например, «Супрадин» для взрослого человека содержит 13 суточных норм тиамин гидрохлорида, 2 суточные нормы рибофлавина, 2 суточные нормы витамина РР, 2 суточные нормы кальция пантотената, 5 суточных норм пиридоксина гидрохлорида, 4 суточных норм фолиевой кислоты, 1,7 суточной нормы цианокобаламина, 1,5 суточной нормы аскорбиновой кислоты и 5 суточных норм биотина в соответствии с утверждёнными методическими рекомендациями «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». Чрезмерно завышенные дозировки у водорастворимых витаминов не имеют смысла, так как избыточные количества витаминов будут выводиться с мочой и фактически пациент будет нерационально расходовать финансовые средства [4, 5].

Ситуации нерационального совмещения витаминов встречаются достаточно часто (табл. 2). Следует сказать, что в разных лекарственных формах несовместимость различается: в твёрдых лекарственных формах (таблетки, капсулы, порошки) намного меньше несовместимостей, чем в тех же жидких (например, сиропах, водных растворах и т. д.) Это связано с тем, что многие витамины активно взаимодействуют друг с другом в водной и других жидких средах.

Таблица 2 – Несовместимость витаминов

Витамин	С каким витамином/витаминами несовместим	Причины несовместимости
В ₁	В ₂ и В ₁₂	разрушение тиамин
В ₂	В ₁₂	разрушение витамина В ₂ ионом кобальта
В ₂	В ₁	окисление тиамин
В ₆	В ₁₂	разрушение витамина В ₆ , накопление кобальта
В ₁₂	С, В ₆ , РР	разрушение витаминов кобальтом
В ₁₂	Е, В ₉	разрушение из-за разницы рН
В ₁₂	С, В ₁	разрушение витамина В ₁₂ (окисление)
РР	В ₁₂	разрушение витамина РР, накопление кобальта
С	В ₂ , В ₁₂ , Е, В ₉	разрушение этих витаминов из-за различия рН

Так, введение больших доз витамина В₁ увеличивает выведение витамина В₂, увеличение дозы витамина С повышает выделения с мочой как самого витамина, так и витамина В₁₂ и т.д. Кроме того, потребность в витаминах может меняться при несбалансированном питании. Например, при углеводном питании увеличивается потребность в витаминах В₁, В₆ и С, при избытке в пище белка – в витаминах В₂, В₆ и В₁₂, при недостатке в пище белка снижается усвоение витамина В₂, С, никотиновой кислоты, нарушается превращение каротина в витамин А и т.д.

С другой стороны, в сбалансированных поливитаминных комплексах учитываются рациональные взаимодействия витаминов. Одновременный прием хорошо сочетающихся между собой витаминов дает эффект, в разы превышающий эффект от приема их по отдельности. (табл. 3).

Таблица 3 – Рациональные комбинации витаминов

Витамин	С каким витамином/витаминами сочетается	Обоснование совместимости
В ₂	В ₉ , К	переход витаминов в активную форму происходит при участии витамина В ₉
РР	В ₂ , В ₆ , Биотин	улучшают усвоение витамина РР

Витамин	С каким витамином/витаминами сочетается	Обоснование совместимости
B ₅	B ₁ , B ₂	значительно улучшают усвоение витамина B ₅
B ₅	B ₉ , C	Витамин B ₅ облегчает усвоение витаминов
B ₆	B ₂	Витамин B ₂ помогает витамину B ₆ перейти в активную форму
B ₉	C	Витамин C сохраняет витамин B ₉ в тканях организма

Так, витамин B₁ предохраняет от окисления витамин C. Витамины B₁₂, C и B₂ способствуют переходу фолиевой кислоты в ее активную форму. Усиление специфического действия наблюдается при сочетанном применении витаминов C, B₁, B₂ и PP. При совместном введении витамина B₁ и витамина B₆ наилучшее их усвоение происходит при избыточном по сравнению с пиридоксинем введении тиамин. В то же время высокие дозы аскорбиновой кислоты увеличивают выведение из организма витаминов B₁₂, B₆ и B₂. Витамин C улучшает фосфорилирование тиамин, что одновременно увеличивает его участие в обменных процессах и приводит к повышению выделения его с мочой.

На рисунке представлена обобщённая информация о совместимости витаминов друг с другом [6].

	B1	B2	B5	B6	B9	B12	PP	C
B1	B1							
B2		B2						
B5			B5					
B6				B6				
B9					B9			
B12						B12		
PP							PP	
C								C

	Не влияют друг на друга
	Витамины несовместимы друг с другом в одной лекарственной форме
	Витамины следует применять в нужных комбинациях или отдельно друг от друга
	Витамины имеют синергизм

Рисунок. Совместимость водорастворимых витаминов

После изучения литературных источников на предмет совместимости витаминов, мы пришли к следующему выводу по составу поливитаминных желатиновых пастилок: рибофлавин – 1,5 мг, никотиновая кислота – 20 мг, кальция пантотенат – 5 мг, пиридоксина гидрохлорид – 2 мг, фолиевая кислота – 0,2 мг, аскорбиновая кислота – 100 мг. Все витамины совместимы и даже проявляют синергизм.

Для количественного определения витаминов с помощью химических методов анализа может быть использован ряд методик, основывающихся на химических свойствах компонентов. Но перед началом испытаний необходимо будет совершить пробоподготовку. Пастилку растворить в мерной колбе при нагревании на водяной бане, затем охладить под струей воды и после довести водой очищенной до метки.

Для рибофлавина были подобраны две методики количественного определения – спектрофотометрия и флуориметрия. Спектрофотометрия осуществляется в видимой области спектра при длине волны 445 нм. Флуориметрия проводится при длине волны 440 нм. Другие компоненты не мешают количественному определению рибофлавина в обоих методах.

Никотиновая кислота определяется прямой алкаиметрией совместно с пиридоксинем гидрохлоридом, фолиевой кислотой и аскорбиновой кислотой с индикатором бромтимоловым синим. Расчет содержания никотиновой кислоты проводят по разнице титрований и через средний ориентировочный титр, так как фолиевая кислота тоже определяется алкаиметрически.

Кальция пантотенат определяется отдельно от других компонентов – трилонометрией с индикатором хромовым тёмно-синим.

Пиридоксина гидрохлорид определяется отдельно от других компонентов – прямой аргентометрией по методу Фаянса. В качестве индикатора используют бромфеноловый синий.

Аскорбиновая кислота определяется отдельно от других компонентов – прямой йодометрией с индикатором крахмалом в той же навеске, что и алкаиметрия [2].

Заключение. Таким образом, был подобран оптимальный состав водорастворимых витаминов для желатиновых пастилок и выбраны шесть водорастворимых витаминов. Выбранные витамины влияют на энергетический и пластический обмена веществ в организме человека и оказывают неоспоримую ему поддержку и защиту.

Мы произвели сравнение дозировок витаминов в лекарственных препаратах и сравнили их с нормируемыми суточными потребностями. Оказалось, во многих поливитаминных комплексах чрезмерно завышенные дозировки водорастворимых витаминов, что не даёт никакого положительного эффекта – избыточное содержание витаминов выводится из организма пациента с мочой.

Был произведён анализ совместимости витаминов: по результатам выявились несовместимости между конкретными витаминами, частичная несовместимость в определённых комбинациях витаминов и положительная совместимость витаминов, когда один витамин улучшал действие другого. Самыми «легкими» для совмещения витаминами оказались пантотеновая кислота (кальция пантотенат) и фолиевая кислота, они имеют нейтральное или положительное влияние на остальные витамины, а самыми несовместимыми – тиамин гидрохлорид, из-за того, что его легко окисляют другие витамины, и цианокобаламин, из-за кобальта в структуре, который разрушает некоторые витамины.

Были предложены методы количественного определения каждого витамина из состава комплекса при их совместном присутствии в пастилах.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

- Исхакова Р. Р., Тоболкина В. А., Угрюмова Т. А., Наговицина Н. В. Анализ востребованности лекарственных препаратов, содержащих витамины, в лечении терапевтических заболеваний // Университетская медицина Урала. 2017. Том 3. N 1. С. 24-27.
- ОФС.1.4.1.0032.18 Пастилки // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. 2018. С. 2031-2033 URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/217/> (дата обращения: 18.02.23)
- Гундорина А. Д., Криштанова Н. А. Лекарственная форма пастилки: понятие и возможности применения // Инновации в здоровье нации: сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербург. 2019. С. 147-149.
- Часть 2.3.1 Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации // Электронный фонд правовой и нормативно-технической информации. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200076084> (дата обращения: 21.02.23)
- Безопасность лекарственных препаратов // Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения: 21.02.23)
- Микунец Ю. И., Харламов К. В. Совместимость витаминов и биоэлементов в кормлении кроликов // Ветеринария и кормление. 2019. N 1. С. 40-43.

SUMMARY

SELECTION OF WATER-SOLUBLE VITAMINS FOR THE COMPOSITION OF GELATIN GUMMIES

Inkin A. D., 5th year student

Advise: **Krishtanova N.A.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences,
Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry (ORCID: 0000-0002-4761-2077)
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376, Russian Federation, 14, Prof. Popov St., St. Petersburg
E-mail: aleksandr.inkin@spcpu.ru

The following vitamins for gelatin gummies were chosen: riboflavin, nicotinic acid, calcium pantothenate, pyridoxine hydrochloride, folic acid, ascorbic acid.

Possible methods of chemical (titrimetry) and physico-chemical (spectrophotometry, fluorimetry) methods of vitamin analysis for their quantitative determination in gelatin gummies are selected.

Keywords: *vitamins, compatibility, interaction, gelatin gummies, multivitamin complexes, quality control, quantitative determination.*

REFERENCES

- Iskhakova R. R., Tobolkina V. A., Ugryumova T. A., Nagovitsina N. V. Analysis of the demand for drugs containing vitamins in the treatment of therapeutic diseases // University Medicine of the Urals. 2017. Vol. 3(1). P. 24-27. (In Russ)
- GPM.1.4.1.0032.18 Pastillas // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 3. 2018. P. 2031-2033 Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/217/> (Accessed: 18.02.23) (In Russ)
- Gundorina A. D., Krishtanova N. A. Dosage form of gummies: concept and application possibilities // Innovations in the health of the nation: collection of materials of the VII All-Russian scientific and practical conference with international participation. Saint-Petersburg. 2019. P. 147-149. (in Russ)
- Part 2.3.1 Rational nutrition. Norms of physiological needs for energy and food substances for various groups of the population of the Russian Federation: guidelines // Electronic Fund of Legal and Regulatory Technical Information. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200076084> (Accessed: 02/21/23) (in Russ)
- Safety of medicines // State Register of Medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (Accessed: 21.02.23) (in Russ)
- Mikulets Yu. I., Kharlamov K. V. Compatibility of vitamins and bioelements in the feeding of rabbits // Veterinary and feeding. 2019. N 1. P. 40-43. (in Russ)

УДК 61:615.074

DLS ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРОВ ВИРУСОПОДОБНЫХ (VLP) ЧАСТИЦ, АДЬЮВАНТОВ (ВЕКТОРОВ), ИНАКТИВИРОВАННЫХ МИКРОБНЫХ ЧАСТИЦ В ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Казымова И.В., асп. 3 года

Руководитель: Успенская Е.В., д. фарм.н.,
профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии (ORCID: 0000-0003-2147-8348)ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

E-mail: kazimova.ilaha96@gmail.com

В данной работе представлены результаты исследований природы и устойчивости иммунобиологических лекарственных препаратов (ИБЛП) в профилактике и терапии вирусных и микробных заболеваний человека и животных методом лазерного рассеяния света на флуктуациях неоднородности в жидких коллоидных системах, что позволяет уверенно рекомендовать возможность включения DLS в спецификацию для вакцин с целью их стандартизации и надежного контроля качества.

Ключевые слова: нановакцины, аденовирусы, вирусоподобные частицы, дисперсность, динамическое рассеяние света, коллоидная стабильность.

Современные тенденции в разработке иммунобиологических лекарственных препаратов (ИБЛП, вакцин) предполагают введение в их состав наноматериалов – адьювантов, усиливающих их иммуногенность (липосомы, полимерные микрочастицы, наночастицы, вирусоподобные частицы и иммуностимулирующие комплексы) [1,2]. Известно, что факторы нанотоксичности, связанные со значительной удельной площадью их поверхностью (отношением площади частиц к размерам), обуславливают высокую адсорбционную и проникающую активность наноадьювантов. Однако в существующей ОФС.1.7.1.0004.15 «Вакцины и анатоксины» нет указаний на нормирование в ИБЛП наночастиц [3]. Поскольку содержание наноадьювантов или векторов мРНК в ИБЛП определяет соотношение иммуногенности/реактогенности вакцины [4], актуально исследование на содержание (размер и распределение) и коллоидную стабильность (ξ -потенциал) наночастиц с целью стандартизации ИБЛП.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования нами были выбраны м-РНК и ДНК образцы вакцин для человека и животных.

Образцы м-РНК – содержащих вакцин. VLP-вакцина против SARS-CoV-2 (производство РФ). ИБЛП на основе вирусоподобных (virus-like particles, VLP) частиц – принципиально новая стратегия создания (дизайна) иммуногена на основе включения специфических гликопротеинов вируса в вирусоподобные частицы. Однако синтезированный пептид, корректно представляющий главную антигенную детерминанту патогена, не проявляет иммуногенных свойств из-за малого размера ($d < 10$ нм) и подверженности протеолитической деградации. Решением является экспонирование на поверхность частиц антигенные детерминанты патогена. Частицы VLP состоят из мономеров основных структурных белков, имитирующих конформационную структуру эпитопов, с целью увеличения иммуногенности. Многократное «повторение» антигенной детерминанты на поверхности VLP облегчает фиксацию комплемента и кластеризацию рецепторов В-лимфоцитов для активации иммунного ответа. Сходство с вирусами позволяет VLP проникать в лимфу, а также эффективно поглощаться антигенпрезентирующими клетками.

Образцы ДНК – содержащих вакцин. Вакдерм F («Ветвероцентр», серия 75) – цельнопатогенная (содержащая инактивированные споры дерматофитов *Microsporium canis*, *Microsporium gypsum* и *Trichophyton mentagrophytes*), лечебно-профилактическая (используется в инкубационном периоде заболевания и для профилактики микроспории и трихофитии у животных) вакцина; предоставляет собой однородную взвесь желтовато-коричневого цвета в 1 прививной дозе; безвредна, аректогенна. Нобивак (MSD Animal Health, Нидерланды), в РФ представлена фирмой «Интервет».

Нобивак (*Lepto*) – активная вакцина против чумы, парагриппа, энтерита и гепатита и лептоспироза. Содержит только одну серогруппу лептоспир наиболее агрессивного штамма. Одна доза вакцины (1 мл) содержит действующее вещество: лептоспир *Leptospira interrogans* серогруппы *Canicola*, штамм Ca-12-000 – не менее 957 ЕД/мл и серогруппы *Icterohaemorrhagiae*, штамм 820K – не менее 625 ЕД/мл. *Lepto* предохраняет от заражения лептоспирозом. Чаще всего используется в комплексе с ДНРПИ (вакцина комбинированного действия, предназначена для защиты животных против чумы, парагриппа, энтерита и гепатита).

Нобивак (L4) – этим препаратом вакцинируют животных от инфекционных заболеваний, возбудители которого содержатся в вакцине ДНРПИ и лептоспироза. Отличается расширенной защитой к лептоспирозу. Активна против 6 различных серогрупп лептоспир, особенно опасных для собак. Вакцина содержит инактивированные культуры лептоспир: *Leptospira Canicola* (серовар *Portland-vere* (штамм Ca-12-000), *Leptospira Icterohaemorrhagiae* (серовар *Copenhageni* (штамм Ic-02-001), *Leptospira Australis* (серовар *Bratislava* (штамм As-05-073), *Leptospira Grippotyphosa* (серовар *Dadas* (штамм Gr-01-005), консервант тиомерсал и буферные компоненты, натрия хлорид, калия хлорид, калия дигидрофосфат, динатрия гидрофосфата дигидрат и воду для инъекции.

Рабифел (Rabifel) – вакцина против бешенства кошек, инактивированная. Лекарственная форма – суспензия для инъекций. Вакцин изготовлена из инактивированного производственного штамма вируса бешенства «ERA-CB-20M», выращенного на культуре клеток ВНК-21 и адьюванта AbISCOR (Tscanova, Швеция).

Дисперсные характеристики образцов получали с использованием метода «динамическое рассеяние света» (Dynamic Light Scattering, DLS). Принцип метода заключается в себе анализ броуновского движения частиц дисперсной фазы в дисперсионной

среде, это, в свою очередь, приводит к флуктуациям локальной концентрации частиц, локальным неоднородностям показателя преломления и флуктуациям интенсивности рассеянного света [5]. Определён стандартом ISO 22412-2008. Характерное время релаксации флуктуаций интенсивностей обратно пропорциональны коэффициенту диффузии. Дисперсный анализ исследуемых образцов проводили в одноразовых пластиковых кюветках на анализаторе Malvern серии ZetaSizer Nano ZS. Технические характеристики оборудования Zetasizer Nano ZS: позволяет оценивать размер частиц от 1 нм до 10 мкм; размер молекул, дзета-потенциал, абсолютную молекулярную массу с использованием He-Ne лазера ($\lambda = 633$ нм) с максимальной мощностью 4 мВт; точность определения размера частиц составляет $\pm 2\%$; предел обнаружения 0,1 мг/мл; диапазон абсолютной молекулярной массы 980 Да – 20М Да; точность определения абсолютной молекулярной массы $\pm 10\%$.

Результаты и обсуждение. На рисунке 1 представлено распределение частиц по размерам (в единицах интенсивности) в растворе-разведении тестового образца VLP-вакцины против SARS-CoV-2.

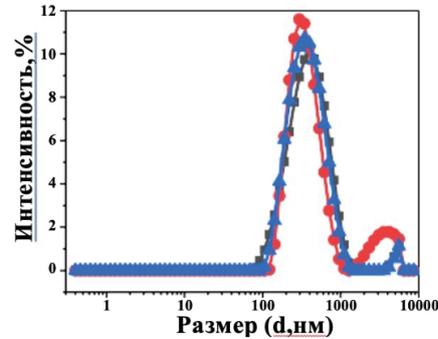


Рисунок 1. Распределение интенсивности (%) рассеянного лазерного света по размерам частиц в тестовом образце VLP-вакцины против SARS-CoV-2 производства РФ (n=3)

Результаты метода динамического рассеяния света позволили определить гидродинамический размер вирусоподобной частицы ($d = 349$ нм), состоящей из мономеров основных белков SARS-CoV-2, а также индекс полидисперсности ($PDI = 0,26$, $\xi = -69$ мВ). Полученные данные позволяют характеризовать тестовую VLP-вакцину, как стабильный, монодисперсный образец с размерами частиц, превышающими нанодиапазон.

Результаты исследования методом динамического рассеяния света образцов инактивированных ИБЛП для животных представлены на рисунке 2.

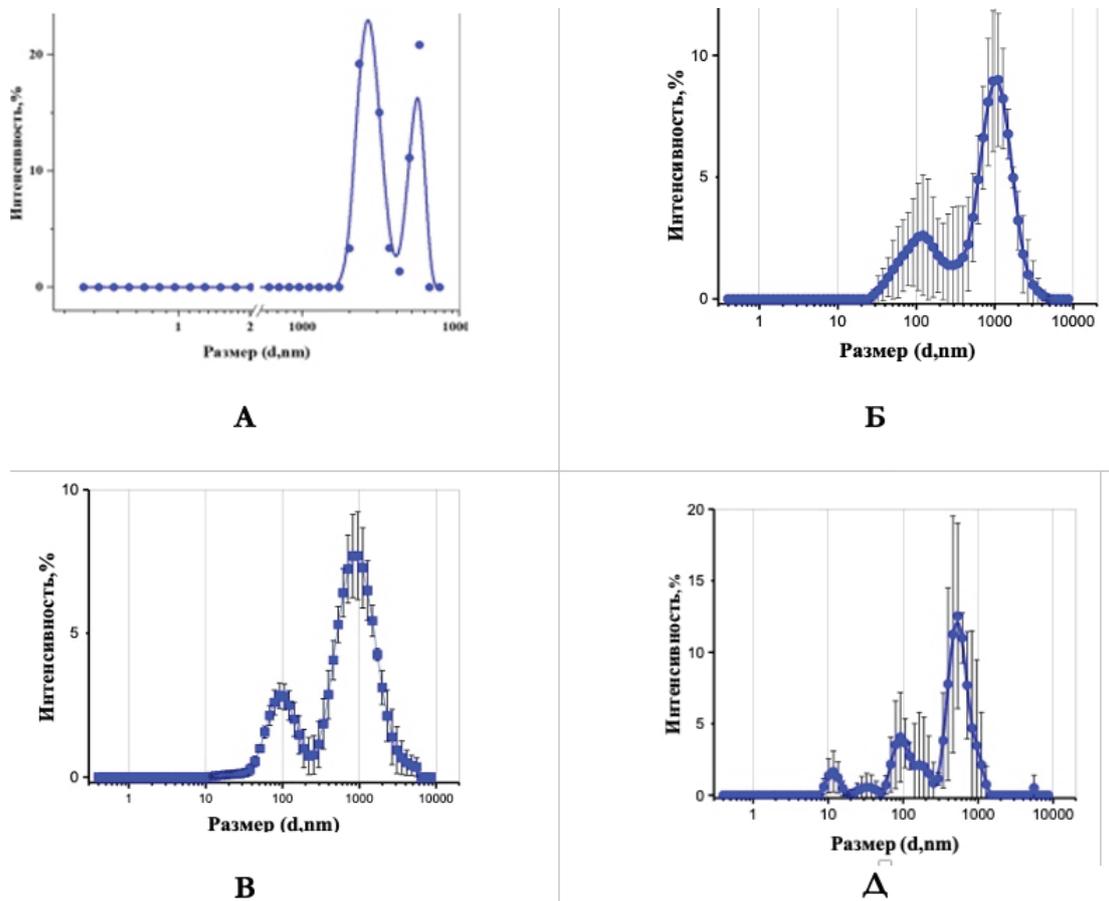


Рисунок 2. Распределение интенсивности (%) по размерам частиц в образцах ИБЛП: (А) – Вацдерм F, (Б) – Нобивак (Lepto), (В) – Нобивак (L4), (Д) – Рабифел

Результаты исследования методом динамического рассеяния света образцов инактивированных ИБЛП для животных характеризуются бимодальным распределением частиц по размеру в нано- ($d \sim 100$ нм) и субмикронной ($d \sim 1$ мкм) диапазонах.

Измеренный индекс PDI («неоднородности») демонстрирует стабильность значений – от 0,6 до 0,8 и характеризует полидисперсность образцов вакцин и их природу (таблица 1).

Таблица 1 – Устойчивость частиц в дисперсиях ДНК-вакцин по данным DLS метода

Образец	PDI	Размер, нм	$\xi \pm SD, mV$
Нобивак (Lepto)	(PDI \pm SD = 0,68 \pm 0,1)	d1=97; d2=1035	-10 \pm 0,4
Нобивак (L4)	(PDI \pm SD = 0,65 \pm 0,1)	d1=106; d2=712	-17 \pm 0,7
Рабифел	(PDI \pm SD = 0,80 \pm 0,1)	d1=87; d2=510	-25 \pm 0,47
Вакдерм F		d1=5300; d2= 4000	-28 \pm 6,0

Значение ξ -потенциала наночастицы образца вакцины Вакдерм F близко к -30 мВ, что составляет граничное значение устойчивости дисперсных систем 30 мВ. Значение ξ -потенциала наночастиц образцов вакцин Нобивак (Lepto), Нобивак (L4), Рабифел проявляют меньшую устойчивость.

Заключение. Результаты исследований природы и устойчивости ИБЛП в профилактике и терапии вирусных и микробных заболеваний человека и животных методом рассеяния света на флуктуациях неоднородности в жидких коллоидных системах позволяют уверенно рекомендовать возможность включения DLS в спецификацию для вакцин с целью их стандартизации и надежного контроля качества.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.00 Фармакология

76.01.37 Стандартизация

ЛИТЕРАТУРА

- Hironori N. Development of COVID-19 vaccines utilizing gene therapy technology // International Immunology. 2021. Vol. 33(10). P. 521-527. DOI: 10.1093/intimm/dxab013
- Pulendran B., Davis M. M. The science and medicine of human immunology // Science. 2020. Vol. 369(6511). P. eaay4014. DOI: 10.1126/science.aay4014
- ОФС.1.7.1.0004.15 «Вакцины и анатоксины» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. 2. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/185/> (дата обращения: 28.02.2023)
- Bonam S. R. [et al.]. An Overview of Novel Adjuvants Designed for Improving Vaccine Efficacy // Trends in Pharmacological Sciences. 2017. Vol. 38(9). P. 771-793. DOI: 10.1016/j.tips.2017.06.002
- Ashizawa K. Nanosize particle analysis by dynamic light scattering (DLS) // Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan. 2019. Vol. 139(2). P. 237-248. DOI: 10.1248/yakushi.18-00171-1

SUMMARY

DLS DETERMINATION OF SIZES OF VIRUS-LIKE (VLP) PARTICLES, ADJUVANTS (VECTORS), AND INACTIVATED MICROBIAL PARTICLES IN HUMAN AND ANIMAL IMMUNOBIOLOGICAL DRUGS

Kazymova I.V., postgraduate student, 3rd years

Advisor: **Uspenskaya E.V.**, (ORCID: 0000-0003-2147-8348)

Dr. of Habilitus, full Professor of the department of pharmaceutical and toxicological chemistry

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)

6 Miklukho-Maklaya St., 117198, Moscow, Russian Federation

E-mail: kazimova.ilaha96@gmail.com

This paper presents the results of studies of the nature and stability of DLS in the prevention and therapy of viral and microbial diseases of humans and animals by light scattering on fluctuations of heterogeneity in liquid colloidal systems, which allows us to confidently recommend the possibility of including DLS in the specification for vaccines for the purpose of their standardization and reliable quality control.

Keywords: *nanovaccines, adenoviruses, virus-like particles, dispersity, dynamic light scattering, colloidal stability.*

REFERENCES

- Hironori N. Development of COVID-19 vaccines utilizing gene therapy technology // International Immunology. 2021. Vol. 33(10). P. 521-527. DOI: 10.1093/intimm/dxab013
- Pulendran B., Davis M. M. The science and medicine of human immunology // Science. 2020. Vol. 369(6511). P. eaay4014. DOI: 10.1126/science.aay4014
- ОФС.1.7.1.0004.15 «Вакцины и анатоксины» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. 2. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/185/> (дата обращения: 28.02.2023)

4. Bonam S. R. [et al.]. An Overview of Novel Adjuvants Designed for Improving Vaccine Efficacy // Trends in Pharmacological Sciences. 2017. Vol. 38(9). P. 771-793. DOI: 10.1016/j.tips.2017.06.002

5. Ashizawa K. Nanosize particle analysis by dynamic light scattering (DLS) // Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan. 2019. Vol. 139(2). P. 237-248. DOI: 10.1248/yakushi.18-00171-1

УДК 615.074

ОБЗОР ОСОБЕННОСТЕЙ СОСТАВЛЕНИЯ СПЕЦИФИКАЦИИ НА 3D НАПЕЧАТАННЫХ ТАБЛЕТОК

Канюкова А.И., студ. 3 года обучения

Руководитель: Тихонова В.В., к.ф.н., старший преподаватель кафедры фармацевтической химии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: alina.kanyukova@spspu.ru

Работа посвящена обзору проблематики разработки аналитических методик контроля качества для дальнейшей разработки спецификации на новую лекарственную форму – 3D печатных таблеток.

Ключевые слова: *растворимость, труднорастворимые и мало растворимые вещества, исследования, 3D напечатанные таблетки, лекарственная форма.*

Концепция качества ЛП – достаточно емкое понятие, и контроль качества является одним из основных ее элементов и целей. Поскольку необходимо на воспроизводимой основе выпускать в гражданский оборот ЛП с однородными показателями качества, обеспечивающими его безопасность и эффективность, то надлежит сначала выявить такие показатели и лишь затем контролировать их.

Чтобы предотвратить попадание некачественных лекарственных средств к потребителю, их подвергают всестороннему строгому выпускающему контролю при помощи методик контроля качества, которые разрабатываются для каждого конкретного продукта.

Иначе говоря, лекарственное средство должно соответствовать требованиям спецификации. Под спецификацией понимается перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и соответствующие критерии приемлемости, представляющие собой численные (количественные) пределы, диапазоны и прочие критерии для описанных испытаний. Спецификация задает набор критериев, которым должны соответствовать активная фармацевтическая субстанция, лекарственный препарат или материалы других этапов производства, чтобы считаться приемлемыми для использования по целевому назначению. Спецификации должны быть разработаны ко всем видам лекарственных форм, вне зависимости от их новизны и инновационности.

Целью и задачами данной работы является ознакомление с классами растворимости веществ и их классификации с примерами, изучение способов повышения растворимости веществ, а также определение проблем связанных с составлением спецификаций на 3D напечатанные таблетки.

При проведении исследований субстанций, полупродуктов и готовых лекарственных средств, проводится разработка методик анализов по ключевым показателям. Общие подходы к разработке и валидации аналитических методик для контроля качества лекарственных средств описаны в руководствах ИСН, национальных и международных Фармакопеех и других документах.

К примеру, в Государственной Фармакопее Российской Федерации IV издания приводится статья «Таблетки», согласно которой данная форма контролируется по следующим показателям:

- описание;
- однородность массы;
- прочность на истирание;
- распадаемость;
- растворение;
- потеря в массе при высушивании или вода;
- остаточные органические растворители;
- однородность дозирования;
- количественное определение. [1]

В настоящее время фармацевтический рынок представлен большим разнообразием лекарственных форм, 40% из которых имеют в составе плохо растворимые в воде вещества, что приводит к проблемам при разработке новых систем внутривенной или пероральной доставки лекарств [2]. Чаще всего плохая растворимость связана с тем, что некоторые вещества состоят из неполярных молекул, силы которых, в связи с удерживанием их силами Ван-дер-Ваальса, не хватает для разрушения водородных связей между молекулами воды. Таким образом, исследователям потребовались новые терапевтические соединения с контролируемым профилем высвобождения, исключающие гетерогенность и ограничения по количеству загружаемого препарата.

FDA принята система биофармацевтической классификации лекарств для прогнозирования биодоступности при пероральном приеме. Эта система основана на использовании соотношений параметров растворимости и проницаемости

стенок желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, лекарственное вещество считается хорошо растворимым, когда максимальная разрешенная его доза растворяется в < 250 мл воды в диапазоне рН от 1,0 до 7,5 [3]. Ниже приводятся основные классы ЛВ по критериям «проницаемость стенок ЖКТ – растворимость».

Класс I – высокая проницаемость, высокая растворимость. Эти соединения хорошо всасываются и скорость абсорбции, как правило, выше, чем выведение.

Класс II – высокая проницаемость, низкая растворимость. Биодоступность таких продуктов ограничена скоростью их растворения и растворимостью. К этому классу относится примерно 30 % выпускающихся и разрабатываемых лекарств.

Класс III – низкая проницаемость, высокая растворимость. Низкая скорость абсорбции ограничивает проникновение в кровотоки, но препараты растворяются очень быстро.

Класс IV – низкая проницаемость, низкая растворимость. Эти соединения имеют низкую биодоступность. Обычно они плохо поглощаются слизистой оболочкой кишечника. К этому классу относится около 10 % выпускающихся и разрабатываемых лекарств [4].

Таким образом, большое количество лекарственных веществ имеют низкую биологическую и фармацевтическую доступность. Например, фуросемид и рамиприл, применяющиеся для лечения артериальной гипертензии [5].

Фуросемид практически нерастворим в воде, что соответствует <0,1 мг/мл. Профиль рН-растворимости фуросемида при 30 °С имеет минимум 0,010 мг/мл при рН 2,0 и максимум 21,9 мг/мл при рН 8,0, выше рН 8,0 следует предельное снижение растворимости до 18 мг/мл [6].

Рамиприл малорастворим в воде (3,5 мг/мл), однако исследования показали, что его растворимость также повышается с увеличением значения рН и при значении равном рН 7.4 его растворимость составляет >62,5 мг/мл [7].

Для повышения растворимости и биодоступности фармацевтических субстанций используются различные физико-химические подходы: уменьшение размеров частиц, модификация кристаллической структуры, получение твердых дисперсий ЛВ с наполнителями и т.д. [8].

Одним из способов повышения растворимости ЛВ является образование водорастворимых солей. Однако этот способ не всегда удобен, так как соли получают реакцией жидкофазной нейтрализации с последующим выделением (сушкой), в процессе которой возможно разложение целевого продукта. Также этот процесс требует большие объемы растворителей, громоздкое оборудование и значительные производственные площади. К примеру, соли ацетилсалициловой кислоты с щелочными и щелочноземельными металлами обладают, по сравнению со свободной ацетилсалициловой кислотой, повышенной в 102 раза растворимостью [9].

Ионные соли аспирина, такие как ацетилсалицилат натрия, более растворимы в воде, поскольку они образуют более сильные ионно-дипольные взаимодействия с водой. Эти ионные соли аспирина иногда продаются как «растворимый аспирин». При добавлении воды к растворимому аспирину, например, ацетилсалицилату натрия, последний диссоциирует с образованием ионов натрия и ионов ацетилсалицилата. В кислой среде желудка молекулярный аспирин кристаллизуется [10].

Более действенным способом повышения растворимости является получение твердых дисперсий, в которых ЛВ находится в аморфизованном состоянии или диспергирована в молекулярной форме, так как удельная поверхность является одним из важных факторов, определяющих скорость растворения слаборастворимых лекарственных средств., и стабильные кристаллические формы лекарств создают проблемы при солюбилизации из-за высокой энергии решетки. Таким образом, неупорядоченные аморфные формы предлагают явное преимущество перед кристаллическими формами в отношении растворимости. Следовательно, изменение характеристик твердого состояния активного фармацевтического ингредиента (АФИ) делает молекулу более растворимой в воде.

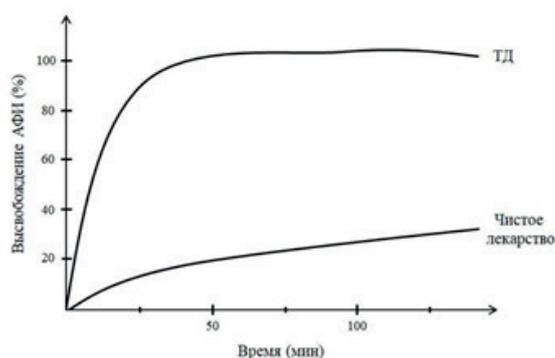


Рисунок 1. Различия между растворимостью твердой дисперсии лекарственного вещества в сравнении с чистым лекарственным веществом

Физически твердые дисперсии представляют собой эвтектические смеси или твердые растворы, в которых лекарства существуют либо в аморфной форме, диспергированной в носителе, либо в виде молекулярной дисперсии в носителе. ТД обычно готовят путем нагревания смесей препарата и носителя в расплавленном состоянии, после чего повторно сублимируют путем охлаждения. Технология твердых дисперсий была широко изучена в последние десятилетия для доставки нерастворимых лекарств. Твердые дисперсии способствуют лучшему растворению веществ за счет образования высокоэнергетической аморфной формы, что приводит к пересыщению. Повышенная растворимость может быть обусловлена дисперсией лекарств на молекулярном уровне и/или солюбилизующим действием полимера. В пересыщенном состоянии лекарство остается в метастабильной форме в течение значительного периода времени, а полимерный носитель, в свою очередь, может стабили-

зировать метастабильное состояние, предотвращая нуклеацию. Достижения в области экструзии расплава и распылительной сушки ускорили промышленное применение твердых дисперсий для доставки нерастворимых веществ.

Экструзия – это процесс преобразования исходного материала в продукт однородной формы и плотности путем продавливания его через сопло в контролируемых условиях. Экструзия может работать как непрерывный процесс, обеспечивающий постоянный поток продукта в идеале при относительно высокой пропускной способности. При экструзии расплава к материалу подводится тепло, чтобы контролировать его вязкость и обеспечивать его прохождение через сопло. Твердые молекулярные дисперсии веществ в матрице соответствуют расплавленным системам, в частности, для достижения таких специфических распределений веществ применяется метод плавления в полимерных матрицах. В целом, твердые дисперсии веществ с плохой растворимостью показали значительно более высокую биодоступность. Очевидными преимуществами твердых дисперсий являются меньшее количество лекарственного вещества и потенциально меньшая степень изменчивости биодоступности [11].

Метод испарения растворителя является еще одним методом подготовки твердых дисперсий, который включает в себя растворение компонентов с последующим выпариванием. Однако, метод испарения растворителя имеет несколько недостатков, а именно, отнимает много времени из-за длительной обработки и времени сушки. Более того, этот метод не является благоприятным для окружающей среды из-за использования органических растворителей и может иметь токсичный остаточный растворитель (растворители) в конечном продукте [12].

Вместе с этим, исследования показали, что использование технологии трехмерной печати методом FDM (fused deposition modeling) пригодно для получения таблеток с модифицированным высвобождением и решения проблемы малорастворимых соединений. В качестве примера использования такой технологии были получены таблетки, в состав которых входили парацетамол и кофеин. Коммерчески доступные филаменты ПВХ (синтетический водорастворимый полимер) заполняли парацетамолом в аморфной форме и кофеином в кристаллической форме. Затем эти нити, содержащие две АФС, использовали для получения таблеток методом FDM двух конфигураций: многослойная таблетка и «таблетка в таблетке». Кинетика высвобождения действующих веществ различалась в зависимости от формы таблетки. Многослойные таблетки показали одновременное высвобождение обоих активных компонентов, тогда как конфигурация «таблетка в таблетке» – замедленное высвобождение компонента, находящегося внутри таблетки. Если внешний слой таблетки был из парацетамола, то высвобождение кофеина начиналось через 50 мин после начала высвобождения парацетамола; если внешний слой был из кофеина, то высвобождение парацетамола начиналось через 135 мин. Проведенное исследование продемонстрировало возможность использования трехмерной печати методом FDM для создания аморфных твердых дисперсий с целью улучшения растворимости субстанций [13].

FDM – печать представляет собой технологию трехмерной печати, в процессе которой создается трехмерный объект заданной геометрической формы последовательным нанесением и затвердеванием слоев расплавленных/размягченных термопластичных материалов, продавливаемых через нагретое сопло печатающей головки принтера. Данный метод позволяет получить лекарственные препараты, содержащие строго заданное количество действующего вещества и его распределение, лекарственные формы определенного размера, формы, геометрии, плотности и заполнения, которые, в свою очередь, могут быть легко изменены.

В отличие от традиционного производства таблеток, состоящего в основном из прессования смеси порошков или гранул, относительно высокая температура процесса FDM может существенно повлиять на свойства ингредиентов рецептуры. Это может привести к физико-химическим изменениям действующего вещества, вызывая его аморфизацию или образование жидких кристаллов, что может улучшить скорость растворения лекарственного средства.

В качестве филаментобразующих матриц фармацевтического качества можно использовать широкий спектр термопластичных полимеров, включая водорастворимые полимеры, pH-независимые замедлители схватывания, pH-чувствительные полимеры и другие. Свойства полимера, в частности его растворимость в воде, также существенно влияют на скорость растворения лекарственного средства.

Таким образом к преимуществам 3D-технологии производства таблеток, помимо возможности создавать таблетки любых форм и размеров, устанавливать дозировку индивидуально для каждого пациента, регулировать количество активных веществ в составе таблетки и контролировать процесс высвобождения активных веществ, относятся также экологичность производства и возможность печатать небольшие количества лекарств, что позволяет экономить средства на производстве и тестировании по сравнению с традиционным методом.

Однако отсутствие регламентированных методов контроля качества готовых напечатанных лекарственных препаратов накладывает ограничение на повсеместное использование методов трехмерной печати в фармацевтической практике [13].

На момент начала 2023 года, ни в руководствах, ни в Фармакопеях не встречается информация, связанная с контролем качества 3D-напечатанных таблеток. Но, не смотря на то, что в самих руководствах не встречается упоминаний о 3D-напечатанных лекарственных формах, в некоторых исследовательских статьях приводились исследования, которые осуществлялись в соответствии с ICH руководствами [14,15]

Заключение. Отсутствие утвержденных требований по показателям качества и численным показателям может быть объяснено трудоемким и времязатратным процессом, который включает в себя сбор и анализ данных, их перепроверку и согласование. Поэтому актуальным вопросом на сегодняшний день остается проведение исследований, которые позволят подтвердить или опровергнуть пригодность уже имеющихся методик анализа и показателей качества для 3D-напечатанных таблеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. ОФС 1.4.1.0015.15 «Таблетки» // Государственная Фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Том 2. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (Дата обращения 19.02.2023)

2. Fuhrmann K., Schulz J. D, Gauthier M. A, Leroux J. C. PEG nanocages as non-sheddable stabilizers for drug nanocrystals // ACS Nano. 2012. Vol. 6(2). P. 1667-1676. DOI: 10.1021/nn2046554.
3. Mehta M. U., Uppoor R. S., Conner D. P., Seo P., Vaidyanathan J., Volpe D. A., Yu L. X. Impact of the US FDA “Biopharmaceutics Classification System” (BCS) Guidance on Global Drug Development // Molecular Pharmaceutics. 2017. Vol. 14(12). P. 4334–4338. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00687
4. Wu C. Y., Benet L. Z. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system // Pharmaceutical research. 2005. Vol. 22. P.11-23. DOI: 10.1007/s11095-004-9004-4.
5. Markovic M., Zur M., Ragatsky I., Cvijic S., Dahan A. BCS Class IV Oral Drugs and Absorption Windows. Regional-Dependent Intestinal Permeability of Furosemide // Pharmaceutics. 2020. Vol. 12(12). P. 1175-1180. DOI: 10.3390/pharmaceutics12121175.
6. Devarakonda B., Otto D. P., Judefeind A., Hill R. A., de Villiers M. M. Effect of pH on the solubility and release of furosemide from polyamidoamine (PAMAM) dendrimer complexes // International journal of pharmaceutics. 2007. Vol. 345(1-2). P. 142-153. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.05.039.
7. Aqueous Solubility from MLSMR Stock Solutions // National Library of Medicine. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/1996> (дата обращения: 19.02.2023).
8. Krishnaiah Y. S. R. Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs // Journal of Bioequivalence & Bioavailability. 2010. Vol. 2(2). P. 28–36.
9. Душкин А. В., Сунцова А. П., Халиков С. С. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ // Фундаментальные исследования. 2013. Т. 1. N 2. С. 448-457.
10. Kalepu S., Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects // Acta Pharmaceutica Sinica B. 2015. Vol. 5(5). P. 442-453. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.003>
11. Breitenbach J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology // European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics. 2002. Vol. 54(2). P 107-117. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(02\)00061-9](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(02)00061-9).
12. Goyanes A., Wang J., Buanz A., Martínez-Pacheco R., Telford R., Gaisford S., Basit A. W. 3D printing of medicines: engineering novel oral devices with unique design and drug release characteristics // Molecular pharmaceutics. 2015. Vol. 12. N 11. P. 77-84. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00510.
13. Тихонова В. В., Терентьева О. А., Гусев К. А., Флисюк Е. В., Маймистов Д. Н. Разработка и валидация методики определения подлинности рамиприла в экструдате и напечатанных таблетках // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. Т. 11. N 4. С. 209–215. Doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-209-215
14. Bracken L., Habashy R., McDonough E., Wilson F., Shakeshaft J., Ohia U., Garcia-Sorribes T., Isreb A., Alhnan M. A., Peak M. Creating Acceptable Tablets 3D (CAT 3D): A Feasibility Study to Evaluate the Acceptability of 3D Printed Tablets in Children and Young People // Pharmaceutics. 2022. Vol. 14(3). P. 516. DOI: 10.3390/pharmaceutics14030516.
15. Gültekin H. E., Tort S., Acartürk F. Fabrication of three-dimensional printed tablets in flexible doses: A comprehensive study from design to evaluation // Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2022. Vol.74. P. 54–67. DOI: 10.1016/j.jddst.2022.103538.

SUMMARY

REVIEW OF THE FEATURES OF THE SPECIFICATION FOR 3D PRINTED TABLETS

Kanyukova A.I., 3rd year student

Supervisor: **Tikhonova V.V.**, Ph.D in Pharmacy, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Popov St., 197376, Saint-Petersburg, Russian Federation

E-mail: alina.kanyukova@spcpcu.ru

This work is devoted to the review of the development of analytical methods of quality control for further specification of new dosage forms – 3D printed tablets.

Keywords: *solubility, hardly soluble and slightly soluble substances, research, 3D printed tablets, dosage form.*

REFERENCES

1. OFS 1.4.1.0015.15 «Pills» // State Pharmacopoeia of the Russian Federation / Ministry of Health of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (Accessed: 19.02.2023) (In Russ)
2. Fuhrmann K., Schulz J. D, Gauthier M. A, Leroux J. C. PEG nanocages as non-sheddable stabilizers for drug nanocrystals // ACS Nano. 2012. Vol. 6(2). P. 1667-1676. DOI: 10.1021/nn2046554.
3. Mehta M. U., Uppoor R. S., Conner D. P., Seo P., Vaidyanathan J., Volpe D. A., Yu L. X. Impact of the US FDA “Biopharmaceutics Classification System” (BCS) Guidance on Global Drug Development // Molecular Pharmaceutics. 2017. Vol. 14(12). P. 4334–4338. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00687
4. Wu C. Y., Benet L. Z. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system // Pharmaceutical research. 2005. Vol. 22. P.11-23. DOI: 10.1007/s11095-004-9004-4.

5. Markovic M., Zur M., Ragatsky I., Cvijić S., Dahan A. BCS Class IV Oral Drugs and Absorption Windows. Regional-Dependent Intestinal Permeability of Furosemide // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12(12). P. 1175-1180. DOI: 10.3390/pharmaceutics12121175.
6. Devarakonda B., Otto D. P., Judefeind A., Hill R. A., de Villiers M. M. Effect of pH on the solubility and release of furosemide from polyamidoamine (PAMAM) dendrimer complexes // *International journal of pharmaceutics*. 2007. Vol. 345(1-2). P. 142-153. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.05.039.
7. Aqueous Solubility from MLSMR Stock Solutions // National Library of Medicine. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/1996> (дата обращения: 19.02.2023).
8. Krishnaiah Y. S. R. Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs // *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*. 2010. Vol. 2(2). P. 28–36.
9. Dushkin A.V., Suntsova L. P., Khalikov S. S. Mechanochemical technology for increasing the solubility of medicinal substances // *Fundamental research*. 2013. Vol. 1(2). P. 448-457. (In Russ.)
10. Kalepu S., Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2015. Vol. 5(5). P. 442-453. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.003>
11. Breitenbach J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology // *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2002. Vol. 54(2). P. 107-117. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(02\)00061-9](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(02)00061-9).
12. Goyanes A., Wang J., Buanz A., Martínez-Pacheco R., Telford R., Gaisford S., Basit A. W. 3D printing of medicines: engineering novel oral devices with unique design and drug release characteristics // *Molecular pharmaceutics*. 2015. Vol. 12. N 11. P. 77-84. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00510.
13. Tikhonova V. V., Terentyeva O. A., Gusev K. A., Flisyuk E. V., Maimistov D. N. Development and validation of the methodology for determining the authenticity of ramipril in extrudate and printed tablets // *Development and registration of medicines*. 2022. Vol. 11(4). P.209-215. (In Russ.)
14. Bracken L., Habashy R., McDonough E., Wilson F., Shakeshaft J., Ohia U., Garcia-Sorribes T., Isreb A., Alhnan M. A., Peak M. Creating Acceptable Tablets 3D (CAT 3D): A Feasibility Study to Evaluate the Acceptability of 3D Printed Tablets in Children and Young People // *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14(3). P. 516. DOI: 10.3390/pharmaceutics14030516.
15. Gültekin H. E., Tort S., Acartürk F. Fabrication of three-dimensional printed tablets in flexible doses: A comprehensive study from design to evaluation // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022. Vol.74. P. 54–67. DOI: 10.1016/j.jddst.2022.103538.

УДК 544.08

АНАЛИЗ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ДЕКСИБУПРОФЕНА

Кибирев М.А., студ. 3 курса, **Конина М.Д.**, студ. 3 курса, **Габдулхакова А.Ф.**, студ. 2 курса
 Руководитель: **Широкова И.Ю.**, к.х.н., доцент кафедры физической и коллоидной химии
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
E-mail: maksim.kibirev@spcru.ru

Проведен количественный анализ таблеток ибупрофена разных производителей с использованием метода спектрофотометрии. Исследована возможность использования метода поляриметрии для качественного и количественного анализа S-(+)-ибупрофена. Показана возможность найти молярный коэффициент светопоглощения и удельный угол оптического вращения.

Ключевые слова: *оптические изомеры, ибупрофен, дексипрофен, спектрофотометрия, поляриметрия.*

Ибупрофен является нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП). Его широко применяют в качестве жаропонижающего, противовоспалительного и обезболивающего средства. [1,2] Ибупрофен – (2RS)-1[4-(2-метилпропил)фенил]пропионовая кислота – рацемическая смесь, состоящая из двух оптических изомеров право- и левовращающихся – энантиомеров S-(+) и R-(-) (рис. 1). Ибупрофен в форме таблеток широко представлен продукцией различных производителей. По мере совершенствования технологии меняется как производство, так и методы качественного и количественного анализа вещества в конечном продукте.

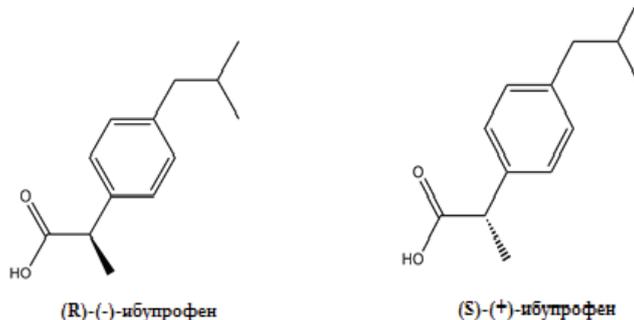


Рисунок 1. Оптические изомеры ибупрофена

Материалы и методы: так как ибупрофен содержит два изомера, один из которых в организме неактивен (а именно (R)-(-)-ибупрофен), возникает потребность в их разделении. В настоящее время используется несколько способов разделения оптических изомеров.

Первым способом разделения энантиомеров является хиральная хроматография, однако в настоящее время нет ни одной достаточно удовлетворительной теории, позволяющей до проведения эксперимента заранее оценить эффективность разделения изомеров.

Вторым, более эффективным способом, разделения рацемата, используемым в том числе для оценки оптической чистоты веществ, является капиллярный электрофорез. Он позволяет добиваться хорошего разрешения даже при малых значениях коэффициента селективности α , характерных для энантиоразделений. Метод капиллярного электрофореза основан на разделении заряженных компонентов смеси в кварцевом капилляре под действием приложенного электрического поля. Разделение достигается вследствие различия в подвижностях молекул, зависящих от заряда и ионного радиуса. [3]

Полученный оптический изомер, S-(+)-ибупрофен, является одним из образцов, изученных в данной работе. Ранее было показано [4,5], что в образце №2 присутствует S-(+) ибупрофена и для его количественного определения может быть использована та же методика, что и для рацемата.

Задачами исследования являются определение физико-химических характеристик молярного коэффициента светопоглощения и удельного угла оптического вращения S-(+) ибупрофена для расширения возможностей качественного и количественного анализа.

Объектами исследования являлись два образца: таблетки, содержащие ибупрофен (рацемат) и таблетки, содержащие дексипрофен (S-(+) изомер).

Таблица 1 – Объекты исследования

Характеристика	Образец №1	Образец №2.
Название	«Ибупрофен» Велфарм	«Зотек»
МНН	Ибупрофен	Дексипрофен
форма выпуска:	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Содержание основного вещества	400 мг	300 мг
Производитель:	ООО «Велфарм», г. Курган, проспект Конституции, д.11, Россия	Эвертоджен Лайф Саенсиз Лтд для «Органосин Лайф Саенсиз», Индия

Метод спектрофотометрии заключается в том, что готовят два раствора и снимают спектр поглощения при длине волны 259 или 269 нм и рассчитывают результаты по рабочему стандартному образцу (PCO) ибупрофена. Методика разработана авторами патента «Способ количественного определения ибупрофена». [6] В патенте было показано, что для рацемата использование данного способа позволяет повысить воспроизводимость результатов определения, чувствительность анализа, уменьшить трудоёмкость определения, исключить использование токсичных реактивов.

Несмотря на то, что метод спектрофотометрии пока не включен в фармакопею, его использование представляется перспективным. Для дальнейшего сравнения образцов таблеток ибупрофена и дексипрофена был выбран метод спектрофотометрии в ультрафиолетовом диапазоне длин волн.

Для измерения угла оптического вращения S-(+)-ибупрофена использовали сахариметр-поляриметр универсальный СУ-4. Прибор имеет диапазон измерений (при длине волны $\lambda=589,3$ нм) от -40 до +120 °S, порог чувствительности, °S, не более 0,05, пределы допускаемой основной погрешности $\pm 0,05^\circ\text{S}$.

Результаты и обсуждение. Методом спектрофотометрии были получены спектры поглощения образцов №1-2 в диапазоне длин волн 200-500 нм. Для всех образцов в 0,1 М растворе натрия гидроксида в области от 240 до 300 нм максимумы и плечо наблюдаются при одних и тех же длинах волн (соответственно, 264 ± 2 нм, 272 ± 2 нм и 258 ± 2 нм). Следовательно, качественный анализ показывает присутствие именно ибупрофена во всех образцах.

Количественный анализ проводили в соответствии с методикой расчета в патенте. [6]

Согласно методике, сначала измеряют оптическую плотность раствора феррицианида калия (далее соль) определенной концентрации, а затем приготовленного раствора. Исходят из условия, что стандартная концентрация соли (из навески 0,06г с последующим определенным разведением) и стандартная концентрация ибупрофена (из навески 0,05 г с последующим определенным разведением) дают на 259 нм с раствором сравнения щелочи 0,1М одинаковую оптическую плотность. Поэтому соотношение для стандартов стремится к единице, а для произвольных растворов зависит от количества ибупрофена в «пробе» (точнее от массовой доли w , которую можно перевести в %).

Пользуются законом Бугера-Ламберта-Бера, не в молярных, а в удельных величинах, поэтому в формулу расчета вводят не привычный молярный коэффициент поглощения (ϵ), а удельный (E), после чего учитывают молярную и массовую концентрации:

$$D_0 = E_0 m_0 l; D_x = E_x m_x l,$$

где индекс «0» относится к феррицианиду калия, «x» к ибупрофену.

Тогда соотношение приобретает вид:

$$W = \frac{D_x E_0 m_0}{D_0 E_x m_x} = \frac{D_x K m_0}{D_0 m_x}$$

Далее необходимо связать массовую концентрацию с величиной навески (a_0 ; a_x) и разведением в каждом конкретном случае, а также отметить, что $K = E_0 / E_x = 2,279$.

Результаты и обсуждение: в работе было получено значение удельного коэффициента светопоглощения для дексibuпрофена в соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бера.

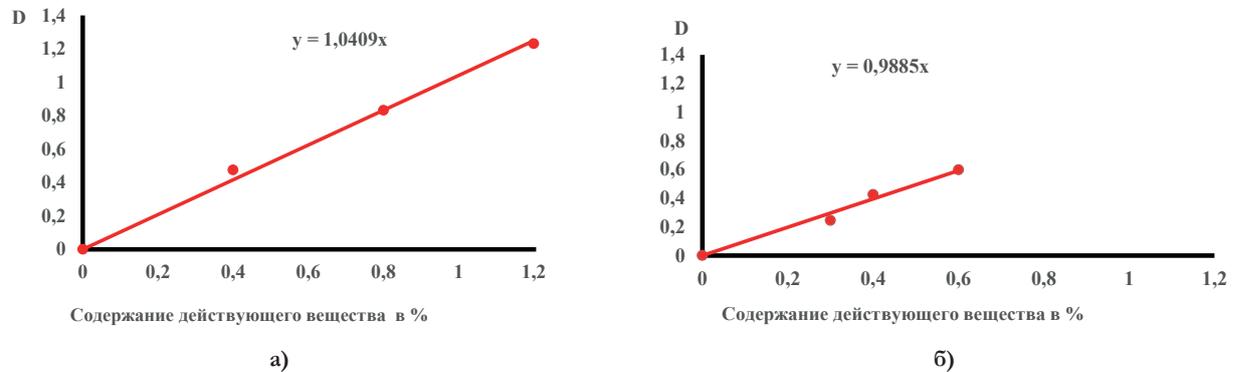


Рисунок 2. Зависимость оптической плотности D от концентрации действующего вещества ($\lambda = 264 \pm 2$ нм): а) ибупрофена, б) дексibuпрофена

Было показано, что значения удельного коэффициента светопоглощения E_x для обоих образцов оказались близки, следовательно можно использовать приведённую в патенте [6] формулу для расчета массы дексibuпрофена.

Содержания ибупрофена в таблетках (образцы №1-2) отклонение не превышало 5% считая на среднюю массу одной таблетки.

Таблица 2 – Результаты измерения содержания ибупрофена в образцах

Показатель	Образец №1	Образец №2
Масса ибупрофена в таблетке (теоретическая), мг	400,0	300,0
Масса ибупрофена в таблетке (экспериментальная), мг	398,2	313,7
X, %	1,8	4,6

В ходе исследования рацемата ибупрофена методом поляриметрии таблеток S (+)-энантиомера ибупрофена (образец №2) было установлено, что отклонение во всех случаях не превышает 5%.

В результате проведенных испытаний было обнаружено, что оптический угол таблеток (образец №1) равен или очень близок к нулю.

Таблица 3 – Результаты исследования угла оптического вращения образцов

Образцы	Образец №1	Образец №2
α , град.	0	+3,5

Угол оптического вращения образца №2 составил +3,5. Соответственно, можно проверить выполнение закона Био для энантиомера и найти его удельный угол оптического вращения.

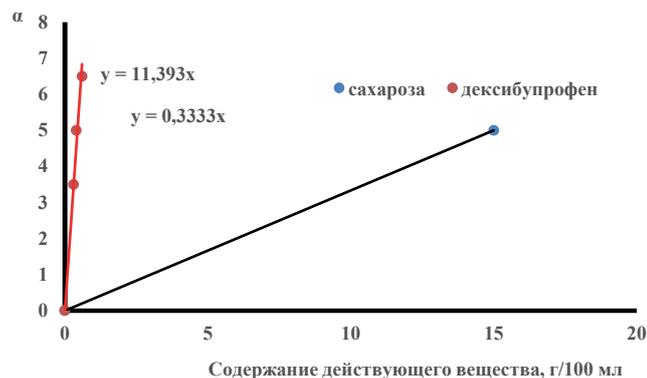


Рисунок 3. Зависимость угла оптического вращения от концентрации дексibuпрофена

В результате эксперимента было установлено, что с учётом персчёта из сахарных градусов $[\alpha]_{\text{дексибупрофена}} \sim 2,2 \cdot 10^3$, т.е. S-(+)-ибупрофен обладает большей оптической активностью, по сравнению с сахарозой.

Заключение: таким образом, были установлены следующие физико-химические характеристики дексибупрофена: $E=0,9885 \text{ см}^{-1}$, $[\alpha] \sim 2,2 \cdot 10^3 \text{ градус} \cdot \text{дм}^2 \cdot \text{г}^{-1}$, что можно использовать для качественного и количественного анализа S-(+)-ибупрофена методами спектрофотометрии и поляриметрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эйрес Д. Д., Флеминг Д. М. Уиттингтон Р. М. Смерть от астмы из-за ибупрофена // Ланцет. 1987. Т. 1. Вып. 8541. С. 1082. doi:10.1016/S0140-6736(87)90499-5
2. Бушра Р., Аслам Н. Обзор клинической фармакологии ибупрофена // Журнал Оман Мед. 2010. Т. 25. Вып. 3. С.155-1661. doi:10.5001/omj.2010.49
3. Василенко И. А., Лебедева М. В., Листров В. А. Оптические изомеры в фармацевтике // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. Т.1. N 10. С.92-104.
4. Широкова И. Ю., Кучук В. И., Радин М. А., Демина Е. В., Коледенко Д. В., Малков С. Д., Зарифи К. О. Использование методов спектрофотометрии и поляриметрии для анализа ибупрофена // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов 3-й Международной конференции, посвященной 110-летию доктора биологических наук, профессора А.П. Бресткина. 1–2 декабря 2022. Ч. 1. Санкт-Петербург: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. 2022. С. 207-212.
5. Демина Е. В., Коледенко Д. В. Сравнительный спектрофотометрический анализ таблеток ибупрофена разных производителей // Молодая фармация-потенциал будущего. Сборник материалов конференции 14 марта – 18 апреля 2022 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ. 2022. С. 124-127.
6. Способ количественного определения ибупрофена: пат. 2333490 Рос. Федерации №006131641/15 / Артасюк Е.М.; заявл. 01.09.06; опубл. 10.09.08, Бюл. №2 5. 6 с.

SUMMARY

DEXIBUPROFEN PHYSICAL AND CHEMICAL CHARACTERISTICS ANALYSIS.

Kibirev M.A., 3rd year student, **Konina M.D.**, 3rd year student, **Gabdulkhakova A.F.**, 2nd year student

Scientific supervisor: **Shirokova I. Yu.**, Candidate of Chemical Sciences,
Associate Professor of the Department of Physical and Colloidal Chemistry
Saint-Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy
14, Popov St., 197376, Saint-Petersburg, Russian Federation
E-mail: maksim.kibirev@spcpcu.ru

Quantitative analysis of ibuprofen tablets from different manufacturers using the spectrophotometry method was carried out. The possibility of using the polarimetry method for qualitative and quantitative analysis of S-(+)-ibuprofen is investigated. It is shown that it is possible to find the molar light absorption coefficient and the specific angle of optical rotation.

Keywords: *enantiomers, ibuprofen, dexibuprofen, spectrophotometry, polarimetry.*

REFERENCES

1. Ayres, J. G; Fleming, D. Whittington Asthma death due to ibuprofen // The Lancet. 1987. Vol.1(8541). P. 1082. doi:10.1016/S0140-6736(87)90499-5.
2. Bhushan R., Martens J. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen // Oman Med. Vol. 25(3). C. 155-1661. doi: 10.5001/omj.2010.49.
3. Vasilenko I. A., Lebedeva M. V., Listov V. A Optical isomers in pharmaceuticals // Development and registration of medicines. 2015. Vol. 1(10). P. 92-104 (In Russ).
4. Shirokova I. Yu., Kuchuk V. I., Radin M. A., Demina E. V., Koledenko D. V., Malkov S. D., Zarifi K. O. Using spectrophotometry and polarimetry methods for ibuprofen analysis // Modern achievements of chemical and biological sciences in preventive and clinical medicine: a collection of scientific papers of the 3rd International Conference dedicated to the 110th anniversary of Doctor of Biological Sciences, Professor A.P. Brestkin. December 1-2, 2022. Part 1. Saint-Petersburg: Publishing House of the I. I. Mechnikov NWSMU of the Ministry of Health of Russia. 2022. P. 207-212 (In Russ)
5. Demina E. V., Koledenko D. V. Comparative spectrophotometric analysis of ibuprofen tablets from different manufacturers // Young pharmacy-the potential of the future. Collection of conference materials March 14 – April 18, 2022. Saint Petersburg: Publishing House of SPHFU. 2022. P. 124-127. (In Russ).
6. Method of ibuprofen quantitation: pat. 2333490 Russian Federation №006131641/15 / Artasjuk E.M; application. 01.09.06; published. 10.09.08, Bull. 25. №25. P .6. (In Russ).

УДК 615.072

**НЕРАЗРУШАЮЩАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ МЕТОДИКА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БАД,
СОДЕРЖАЩИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА**

Колябина Е.С., асп. 3 года обучения

Руководитель: **Максимова Т.В.**, канд. фарм. наук, доцент

Российский университет дружбы народов, кафедра фармацевтической и токсикологической химии,
медицинский институт

117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

E-mail: kolyabina.ks@gmail.com

Проведен сравнительный анализ ряда лекарственных препаратов, БАДов и косметических средств, содержащих в своем составе наночастицы серебра. Для количественной и качественной оценки использован метод рентгенфлуоресцентного анализа, для контроля дисперсности – метод лазерного светорассеяния, для определения размера частиц – метод диффузного светотражения. В качестве примера комплексирования методов были исследованы 5 серебросодержащих препаратов российского и зарубежного рынка, для которых содержание серебра составило 0,3–0,7%, а размер частиц – 30–120 нм. Приведенная комбинация методов перспективна для использования во многих областях фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: *наночастицы, коллоидное серебро, рентгенфлуоресцентный анализ, дисперсный анализ, динамическое светорассеяние, протаргол.*

Лекарственные препараты на основе наночастиц металлов нашли широкое применение во многих областях медицины за счет своей способности проникать вглубь тканей, клетки и клеточного ядра. Многочисленные лекарственные формы коллоидного серебра, представленные на рынке и набирающие все большую популярность, используются для применения наружно и имеет ряд преимуществ в сравнении с антибиотическими препаратами различных классов. Находясь в среде водного раствора ионы серебра образуют надмолекулярные комплексы [1]. Антисептическая активность препаратов, содержащих коллоидные формы серебра, обусловлена комплексообразующей, биохимической и ингибирующей активностью серебра при взаимодействии с бактериальными и вирусными ферментными системами [2, 3]. Серебросодержащие частицы активны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе, *S. aureus*. Но в отличие от антибиотиков, не вызывают привыкания и явлений дисбактериоза [4].

Помимо непосредственного детектирования самих надмолекулярных наночастиц и определения содержания серебра в них важнейшей из задач является определение размеров частиц и последующее отнесение к ряду нанопрепаратов, поскольку данный критерий играет одну из центральных ролей в формировании биологической активности лекарственного препарата. Для проникновения внутрь клетки путем пиноцитоза размер частиц должен составлять не более 100 нм [5].

Цель работы – разработка и описание методики комбинированного неразрушающего анализа серебросодержащих коллоидных лекарственных препаратов, сочетающего экспресс-метод энергодисперсионного рентгенфлуоресцентного элементного анализа, метод динамического светорассеяния (корреляционной фотонной спектроскопии), а также метод диффузного светотражения.

Материалы и методы. Объекты исследования: лекарственные препараты, содержащие серебро в органической (протеинат) и неорганической (нитрат) матрице, отечественных производителей: Протаргол ЛОР (Фармстандарт-Лексредства, Россия), Argitos – серебро коллоидное (ООО НПП «Наносфера», Россия), Аргосульфан (ООО «ВАЛЕАНТ», Россия), также зарубежных производителей: Argent Colloidal (Nutri expert, Франция), Granions d'ARGENT (Laboratoire des Granions Le Mercator, Франция).

В ходе исследования был использован энергодисперсионный рентгенофлуоресцентный спектрометр [6] EDX-7000 Shimadzu. Диапазон измеряемых элементов – 11Na – 92U; рентгеновский генератор – трубка с Rh-анодом, воздушное охлаждение; напряжение 4–50 кВ, ток 1–1000 мкА; облучаемая площадь – окружность диаметром 10 мм; кремниевый дрейфовый детектор (SDD), метод подсчета – цифровой счетный фильтр; содержание элементов по значению интенсивности; автоматическая смена фильтров, выделяющих длины волн соответствующих элементов; размер камеры 300 мм x 275 мм x 100 мм [7].

Метод динамического рассеяния света используется для анализа размера и распределения по размерам диспергированных или растворенных в жидкости молекул и частиц, размер которых, как правило, находится в субмикронном/нано диапазоне. Метод является неразрушающим и позволяет измерять размер частиц и молекул в диапазоне от менее 1 нм до 10 мкм. Для проведения измерений был использован лазерный анализатор гидродинамического размера частиц серии ZetaSizer (Malvern Instruments, UK). Предварительно для каждого из растворов был определен коэффициент преломления методом рефрактометрии.

В методе 2D-DLS используется техническое решение регистрации диффузного отражения, что позволяет исследовать нейтроно-индуцируемые микроколебания супрамолекулярных комплексов на поверхности образца. Для зондирования поверхности помимо лазерных источников были применены светодиоды нового поколения, обеспечивающие в области 360–410 нм плотность мощности до 50 мВт/см² при спектральной ширине линии до 2–4 нм (в том числе, модель AA3528LVBS/D, тип C503B-BCN-CV0Z0461, производитель – Cree LED). На уровне мощности в два раза меньше

пиковый малогабаритный излучатель, обеспечивает оптимальное освещение объекта. Отраженный от объекта световой сигнал регистрировали на ПЗС-матрицу с высоким разрешением (16 Мп), обрабатывали его как матрицу дискретных элементов с определенной интенсивностью сигнала, так же как было предложено ранее для исследования прохождения лазерного света через водные растворы (Ульянцев А.С. и др., 2009). Полученные картины светорассеяния обрабатывали с помощью десяти топологических дескрипторов, созданных по подобию дескрипторов Винера и Балабана-Тринайстича, применяемых в QSAR (Syroeshkin A.V. et al., 2009). Каждый дескриптор является топологической сверткой матрицы светорассеяния, полученной при поэлементном вычитании фона. Поэтому дескриптор отражает не только пространственные неоднородности на поверхности или цвет, но и изменчивость отражения света. Двумерная картина светорассеяния представляет собой матрицу дискретных элементов с определенной интенсивностью сигнала. Элементы спекл-структуры, пример которой представлен на рисунке 2, обрабатывается с помощью десяти топологических дескрипторов. Для обработки данных использовались программы Vidan® и Atrium, разработанные в нашем коллективе на кафедре фармацевтической и токсикологической химии РУДН.

Результаты и обсуждение. Определение присутствия серебра в лекарственном препарате на данный момент по фармакопее ГФ проводится при помощи качественных реакций, а определение содержания серебра – титриметрически. Мы хотим предложить такой инструментальный метод, который сможет не только закрыть обе эти задачи, но и является не разрушающим, характеризуется экспрессностью и отсутствием пробоподготовки. Известно, что на интерпретацию результатов измерения рентгенфлуоресцентного анализа влияют матричные эффекты. Были построены калибровочные графики (рис.1) зависимости интенсивности рентгеновского излучения от концентрации серебра в коллоидных растворах с органической и неорганической матрицей, рассчитаны коэффициенты корреляции. Для обеих прямых коэффициент Пирсона составил 0,99, что говорит о существовании прямой (функциональной) зависимости интенсивностью рентгеновского излучения и содержанием серебра в растворе.

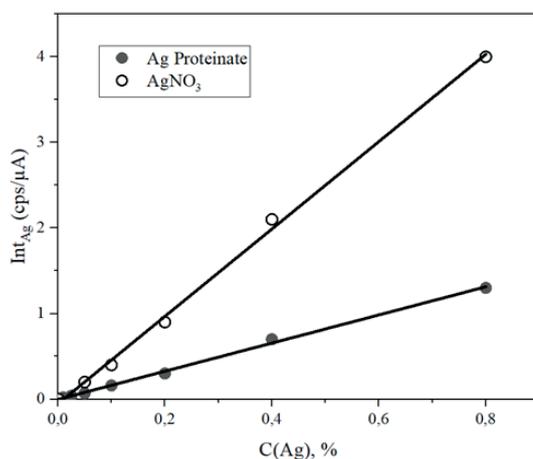


Рисунок 1. Зависимость интенсивности излучения серебра от концентрации серебра в водных растворах протаргола и серебра нитрата

Мы установили, что зависимость между интенсивностью флуоресценции и содержанием серебра в образце прямая и коэффициент корреляции Пирсона составляет 0,99. Интенсивность флуоресценции при $\text{AgK}\alpha = 22,105 \text{ кэВ}$ линейно зависит от концентрации серебра в диапазоне 0,01% – 1% по уравнению $I = (5,1 \pm 0,1) \cdot C_{\text{Ag}}$ для нитрата серебра и $I = (1,64 \pm 0,03) \cdot C_{\text{Ag}}$ для протениата серебра, что обусловлено эффектом органической матрицы (изменения диэлектрической проницаемости).

На рис. 2 представлены размерные спектры четырех исследуемых препаратов, полученные методом лазерного светорассеяния с целью контроля дисперсности и определения размеров наночастиц в исследуемых препаратах. В растворах препаратов зарубежного производителя мы можем наблюдать присутствие дополнительного максимума в микронном диапазоне, что говорит о коагуляции наночастиц в растворе и может служить причиной снижения их биологической активности и эффективности.

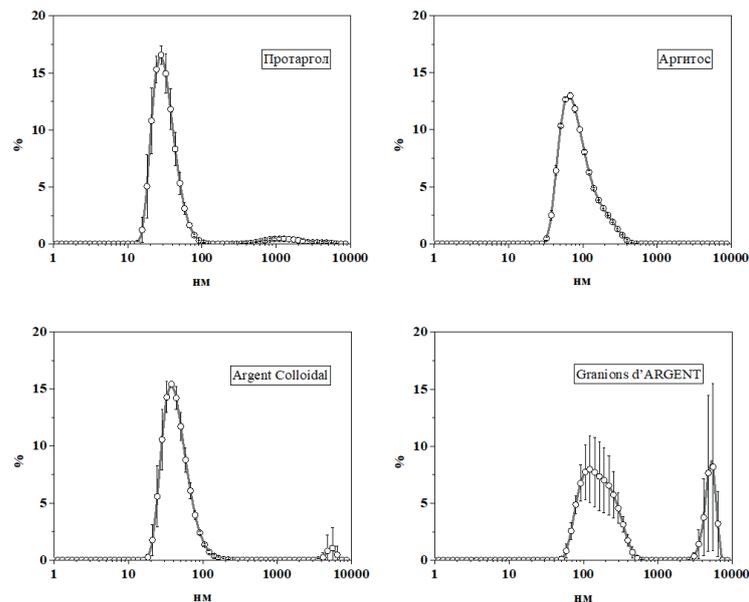


Рисунок 2. Измерение размера частиц в коллоидных растворах серебросодержащих лекарственных препаратов методом динамического рассеяния света

Описанный выше комплекс методов контроля качества серебросодержащих биологически активных частиц будет иметь высокую результативность в условиях работы с образцами, которые представляют собой прозрачные жидкости. Однако зачастую мы сталкиваемся с использованием наночастиц, погруженных в мутные среды. Примером такого лекарственного препарата является Аргосульфам, представленный в лекарственной форме мази. Для построения обновленного вида калибровочной 3D модели (рис. 3) на основании массива дескрипторов, полученных методом диффузного светоотражения, мы выбрали дескрипторы R1 и d3, поскольку такой вариант обработки результатов дал нам возможность наиболее точного определения размеров частиц в образце исследуемого препарата. По латексным шарикам Mist-Standard был построен калибровочный 3D график с последующим эмпирическим определением размера частиц. Для подтверждения полученных результатов мы произвели сравнение полученных размеров ряда веществ (растворы препарата «Протаргол ЛОР» в концентрациях 0.02 и 0.05%), предварительно проанализированных методом лазерного светорассеяния (Zetasizer Malvern). Затем при помощи данной методики мы проанализировали образцы с прозрачной («Аргитос», представленный в форме прозрачного раствора) и мутной («Аргосульфам», представленный в форме крема) средами.

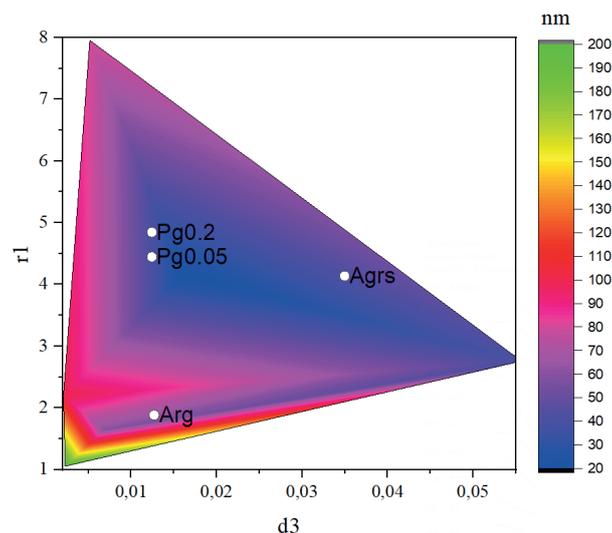


Рисунок 3. Калибровочная модель определения размеров наночастиц с использованием топологических дескрипторов, полученных методом диффузного светоотражения (Pg – Протаргол ЛОР, Arg – Argitos серебро коллоидное, Agrs – Аргосульфам)

Таким образом, в качестве примера комплексирования трех неразрушающих экспрессных методов анализа были исследованы 4 серебросодержащих препарата: Протаргол ЛОР (Россия), Argitos – серебро коллоидное (Россия), Argent Colloidal (Франция), Granions d'ARGENT (Франция), Аргосульфам (Россия) в которых содержание серебра в процентах составило $0,33 \pm 0,07$, $0,16 \pm 0,07$, $<0,02$, $0,66 \pm 0,07$, а размер частиц в нанометрах – 30, 70, 40 и 120, соответственно. Также для препарата Аргосульфам (Россия) в форме мази был определен размер частиц, который по калибровочной модели

лег в диапазон 30–50 нм. Следует подчеркнуть, что фармакопейными методами обнаружения Ag⁺ путем формирования окрашенных осадков выявить различия между растворами в таблице 1 невозможно.

Заключение. Разработана и описана методика комбинированного неразрушающего анализа серебросодержащих коллоидных лекарственных препаратов, сочетающего методы элементного анализа и дисперсного анализа, а также метода, основанной на обработке данных математической модели. Стабильность дисперсных характеристик с точки зрения показателей фармацевтической химии может стать опорной точкой для контроля технологического процесса производства данной группы лекарственных препаратов. Мы получаем возможность выявления технологического брака, фальсификатов и нарушения методики производства.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.15.37 Химия коллоидов. Дисперсные системы

76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

1. Talarska P. [at al.]. Current Knowledge of Silver and Gold Nanoparticles in Laboratory Research – Application, Toxicity, Cellular Uptake // *Nanomaterials*. 2021. Vol. 11.(9). P. 2454. doi.org/10.3390/nano11092454
2. Vishwanath N. [at al.]. Silver as an Antibiotic-Independent Antimicrobial: Review of Current Formulations and Clinical Relevance // *Surgical Infections*. 2022. N 769. P. 780. doi.org/10.1089/sur.2022.229
3. Sredojević D. [at al.]. Interfacial charge transfer complex formation between silver nanoparticles and aromatic amino acids // *Phys Chem Chem Phys*. 2022. Vol 24(27). P. 16493-16500. doi.org/10.1039/d2cp02041f
4. Kumar A. [at.al]. Comparative Analysis of Commercial Colloidal Silver Products // *Int. J. Nanomedicine*. 2020. N. 15. P. 10425-10434. doi.org/10.2147/IJN.S287730
5. Hadrup N. [at al.]. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles, and colloidal silver – a review // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2014. Vol. 68(1).1-7. doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.11.002
6. Makarova M. [at.al]. Features of Microelements Express-determination in Medicinal and Nonoficinal Plants by X-Ray-Fluorescence Analysis // *Drug Development & Registration*. 2019. Vol. 8(2). P. 93-97. doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-2-93-97
7. Syroeshkin A. [at al.] Development of zinc-enriched medicinal and food plants // *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020. N. 11(10). P. 726-731. doi.org/10.29296/25877313-2019-05-08

SUMMARY

NON-DESTRUCTIVE COMBINED QUALITY CONTROL METHOD OF BIOLOGICALLY ACTIVE SILVER NANOPARTICLES MEDICINES AND DIETARY SUPPLEMENTS

Kolyabina K.S., Ph.D. 3 year of study

Scientific supervisor: **Maksimova T.V.**, Ph.D., Docent

Peoples' Friendship University of Russia

8, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

E-mail: kolyabina.ks@gmail.com

A comparative analysis of several medicines, dietary supplements and cosmetics containing silver nanoparticles was carried out. The method of X-ray fluorescence analysis was used for quantitative and qualitative assessment, the method of laser light scattering was used to control dispersion, and the method of diffuse light reflection was used to determine the particle size. As an example of combining methods, 5 silver-containing preparations of the Russian and foreign markets were studied, for which the silver content was 0.3–0.7%, and the particle size was 30-120 nm. This method combination is promising for use in many areas of the pharmaceutical industry.

Keywords: *nanoparticles, colloidal silver, X-ray fluorescence analysis, dispersion analysis, dynamic light scattering, protargol.*

REFERENCES

1. Talarska P. [at al.]. Current Knowledge of Silver and Gold Nanoparticles in Laboratory Research – Application, Toxicity, Cellular Uptake // *Nanomaterials*. 2021. Vol. 11.(9). P. 2454. doi.org/10.3390/nano11092454
2. Vishwanath N. [at al.]. Silver as an Antibiotic-Independent Antimicrobial: Review of Current Formulations and Clinical Relevance // *Surgical Infections*. 2022. N 769. P. 780. doi.org/10.1089/sur.2022.229
3. Sredojević D. [at al.]. Interfacial charge transfer complex formation between silver nanoparticles and aromatic amino acids // *Phys Chem Chem Phys*. 2022. Vol 24(27). P. 16493-16500. doi.org/10.1039/d2cp02041f
4. Kumar A. [at.al]. Comparative Analysis of Commercial Colloidal Silver Products // *Int. J. Nanomedicine*. 2020. N. 15. P. 10425-10434. doi.org/10.2147/IJN.S287730
5. Hadrup N. [at al.]. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles, and colloidal silver – a review // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2014. Vol. 68(1).1-7. doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.11.002
6. Makarova M. [at.al]. Features of Microelements Express-determination in Medicinal and Nonoficinal Plants by X-Ray-Fluorescence Analysis // *Drug Development & Registration*. 2019. Vol. 8(2). P. 93-97. doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-2-93-97
7. Syroeshkin A. [at al.] Development of zinc-enriched medicinal and food plants // *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020. N. 11(10). P. 726-731. doi.org/10.29296/25877313-2019-05-08

ПОДХОДЫ К АНАЛИЗУ И КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И БАД

Комова С.И., студ. 5 курса (ORCID: 0000-0002-4484-6265);

Сурбеева Е.С., асп. 2 года обучения (ORCID: 0000-0002-7005-2477)

Руководитель: Тернинко И.И., докт. фарм. наук, доцент, начальник ИЛ (ЦККАС),
профессор кафедры фармацевтической химии (ORCID: 0000-0002-2942-1015)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: sofya.komova@spcru.ru

Полисахариды, как одна из наиболее количественно емких фракций растительных объектов, являются перспективными лекарственными кандидатами, использующимися во многих БАДах для регуляции метаболизма, что подтверждает их актуальность изучения. В настоящем обзорном исследовании дана оценка существующих аналитических подходов к комплексному анализу полисахаридов растительного происхождения, контроля качества лекарственных препаратов и БАД, содержащих данную группу БАВ.

Ключевые слова: полисахариды, контроль качества, фармакопейный анализ, монокомпонентный анализ, структурный анализ.

В настоящее время возрастает интерес ученых к полисахаридам (ПС) природного, в особенности растительного происхождения, как к классу БАВ благодаря их биологической активности и потенциальной возможности применения в качестве активной фармацевтической субстанции. Растительные ПС обладают такими фармакологическими свойствами как противовоспалительное, антиоксидантное, противоопухолевое, гепатопротекторное и т.д. [1, 2], что обуславливает их использование в фармацевтической отрасли. Так, очищенные ПС входят в состав широкого спектра БАД, а также некоторых лекарственных препаратов. Сумма полисахаридов побегов *Solanum tuberosum* зарегистрирована в РФ в качестве лекарственного препарата в различных лекарственных формах и используется в качестве противовирусного средства [3]. Более того, существует значительное число БАД, в состав которых входят пектины, инулин, апетоманнан, β -глюканы и т.д. [4], которые направлены на коррекцию пищевого рациона или поддержание ряда физиологических функций организма.

Хотя для целей анализа ПС в составе лекарственного растительного сырья (ЛРС) предложен ряд аналитических подходов (в т.ч. фармакопейных), вопрос об исследовании ПС как отдельной фармацевтической субстанции остается открытым. Для исследования ПС, как отдельной группы БАВ, используют спектральные (ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия), хроматографические и электрофоретические методы. Важно учитывать, что некоторые из них могут дать информацию о монокомпонентном составе ПС и/или типе гликозидных связей, другие, например, гель-проникающая хроматография – о молекулярной массе фракций и т.д. Это ведет к необходимости осуществления выбора исходя из целей анализа, т.е. тех характеристик, которые будут свидетельствовать о подлинности, чистоте субстанции и содержании действующего вещества в лекарственном средстве.

Цель работы – рассмотреть современные подходы к анализу лекарственных препаратов и БАД, содержащих полисахариды.

Задачи исследования:

1. Изучить фармакопейные методы анализа ПС (ГФ РФ, ЕФ);
2. Проанализировать и описать способы гидролиза и определения мономерного состава ПС;
3. Рассмотреть методы анализа, характеризующие структуру ПС;
4. Изучить способы оценки молекулярной массы и молекулярно-массового распределения ПС;
5. Провести сравнение методов по их направленности, эффективности, возможности применения в рутинном анализе.

В качестве источников информации для данного обзорного исследования использовались: научная литература, электронные поисковые системы (Google, академия Google), электронные базы данных (e-Library, Pubmed, Cyberleninka, Scopus), а также современная нормативная документация и Государственные реестры РФ.

Фармакопейные методы анализа полисахаридов. Анализ и контроль качества лекарственных средств, содержащих полисахаридные фракции, основывается на их физико-химических свойствах. ГФ РФ предлагает применение гравиметрического и спектрофотометрического методов анализа лекарственных средств растительного происхождения [5]. Однако метод гравиметрии предполагает предварительное извлечение ПС из объекта растительного происхождения, что не имеет применения в случае с индивидуальными субстанциями ПС. Также он является достаточно длительным и трудоемким. Спектрофотометрия также может быть проведена после извлечения ПС и, в свою очередь, основана на кислотном гидролизе с последующим измерением оптической плотности окрашенного продукта реакции гидролитически полученного моносахарида с пикриновой кислотой либо с резорцином и кислотой хлористоводородной 30 %. Например, инулин в лекарственных формах и ЛРС может быть определен спектрофотометрически по реакции с резорцином [6]. Однако оба этих метода обладают относительно низкой чувствительностью и специфичностью, поэтому в настоящее время ведется активная работа по их модификации, а также поиску альтернативных подходов. В одном из исследований проводилась валидация модернизированной фармакопейной методики спектрофотометрического количественного определения суммы ПС в таблетках, содержащих сухие экстракты *Astragalus mongholicus* и *Inula helenium* L. [7].

Европейская фармакопея 10.0 издания включает в себя много статей касающихся анализа полисахаридных вакцин бактериального и синтетического происхождения, включая их чистоту и количественную оценку иммунохимическим методом по сравнению со стандартным образом полисахарида.

Анализ мономерного состава полисахаридов. Для определения монокомпонентного состава ПС предварительно проводится гидролиз. Возможен подбор различных условий в зависимости от конкретного объекта исследования. Используются кислотный (трифторуксусной или серной кислотами) [8, 9, 10, 11], ферментативный (например, пектиназой) гидролиз [12], метанолиз [13]. Проводилось изучение и физических методов деполлимеризации ПС, таких как микроволновое [9], ультразвуковое облучение [14], индуцированная деградация электрическим полем [15] и динамическая микрофлюидизация под высоким давлением [16]. Тем не менее, за исключением микроволновых методов, не существует исследований, касающихся гидролиза полисахаридов для определения состава моносахаридов.

Дальнейший качественный и количественный анализ гидролизатов проводят с использованием различных физико-химических методов анализа: высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым (HPLC-UV), рефрактометрическим (HPLC-RI), детектором заряженных аэрозолей (HPLC-CAD), а также сочетанием диодноматричного детектора, времяпролетного масс-анализатора и ионизации в электроспрее (HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MS); гидрофильная хроматография с масс-селективным и детектором светорассеяния (HPLC-ELSD-MS); анионообменная *хроматография* с импульсным амперометрическим детектированием (HPLC-PAAD); газожидкостная (GLC-FID) и газовая хроматография с пламенно-ионизационным (GC-FID) и масс-селективным детектированием (GC-MS); тонкослойная хроматография (TLC) и высокоэффективная тонкослойная хроматография (HPTLC); капиллярный электрофорез в сочетании с ультрафиолетовым (CE-UV) и детектором лазерно-индуцированной флуоресценции (CE-LIF); мицеллярная электрокинетическая хроматография (МЕКС) и другие.

Хроматографические методы анализа весьма популярны и распространены в анализе моносахаридов. **ВЭЖХ** характеризуется высокой чувствительностью, селективностью и универсальностью; пригодностью одновременно для определения нейтральных, кислых и основных сахаров путем гибкой комбинации стационарных фаз и режимов детектирования. В обращеннофазовой ВЭЖХ распространены неподвижные фазы C18 (октадецил-силикагель), а в качестве подвижных фаз, как правило, используют соотношения ацетонитрил-аммония ацетат [10], ацетонитрил-фосфатный буфер [8], а также градиентный режим элюирования [17]. Выбор детекции основан на строении и физико-химических свойствах определяемых веществ. Схожее строение и отсутствие флуоресцентных и УФ функциональных групп моносахаров значительно затрудняет их обнаружение. Рефрактометрический детектор (RI) характеризуется универсальными и неразрушающими свойствами, при условии, что показатель преломления аналитов отличается от элюента [18]. Для УФ- и флуоресцентной детекции необходима трудоемкая пред- или постколоночная дериватизация хромофорами или флуорофорами. Следует учитывать, что чувствительность рефрактометрического детектора ниже, чем у УФ-детектора, тогда как флуориметрический детектор отличается более высокой чувствительностью [8, 18]. Процесс дериватизации является основным ограничением в анализе сахаров, в связи с чем возможно применение неспецифических ВЭЖХ-детекторов, например с детектором светорассеяния (ELSD) – для обнаружения моносахаридов с низкой летучестью [19] или CAD, обладающим большей чувствительностью и способностью обнаруживать электрические сигналы заряженных частиц [9]. Для сложных полисахаридов хорошим выбором является использование метода ВЭЖХ-МС с дериватизацией 1-фенил-3-метил-5-пиразолоном (PMP) [8, 19].

Анионообменная хроматография с амперометрическим детектором (HPLC-PAAD) широко используется в анализе мономерного состава ПС как удобная и многофункциональная технология [11]. Ряд преимуществ HPLC-PAAD способствуют распространению: небольшие количества образцов и относительно низкие требования к чистоте; возможность анализа без дериватизации; высокая эффективность и чувствительность, идентификация и количественное определение нескольких моносахаридов; широкий выбор коммерческого оборудования [20]. Количественное определение моносахаридов проводится с использованием коэффициентов отклика, рассчитанных по площадям пиков смешанных стандартных растворов [11]. Ограничения метода обнаруживаются в наложении пиков некоторых моносахаров, что является одной из основных проблем данной технологии [11]. Тогда как повышение эффективности путем снижения pH элюента приводило к разделению только части образцов, корректировка температуры колонки и использование ацетатного буфера привели к частичному улучшению неполного разделения [20].

Газовая хроматография уже давно известна как подход в определении сахаров с высокой чувствительностью и хорошим разделением в сочетании с широким кругом применимых детекторов [21, 22]. Для получения летучих продуктов используется дериватизация классическими агентами: ацетилирование, силирование и метилирование [21, 22, 23]. Определенный интерес представляет ГХ-МС метилированных производных, с помощью которой удастся получить информацию не только о мономерном составе ПС, но и о гликозидных связях между моносахаридами [23]. Методы ГХ обычно сочетаются с пламенно-ионизационным детектированием (ГХ-ПИД) [21] или масс-селективным детектированием (ГХ-МС) [22, 23]. В настоящее время совершенствование трудоемких процедур дериватизации и обработка сложных хроматограмм все еще являются преградами. Кроме того, для повышения точности ГХ важно добавление внутренних стандартов в аналиты на основе структурного сходства [21].

ТСХ и ее усовершенствованный вариант **ВЭТСХ** признаны быстрыми, наглядными и простыми процедурами для разделения широкого спектра образцов моносахаридов [24]. В ВЭТСХ, как и в классической ТСХ, образцы наносятся на тонкий слой сорбента, затем элюируются подвижной фазой (растворителями) и проявляются различными реагентами [25]. После высыхания пластинки пятна веществ оцениваются путем сравнения со стандартами. ВЭТСХ отличается меньшим размером частиц неподвижных фаз (менее 6 мкм) и сочетанием с аппаратным оформлением. Количественное

определение моносахаридов возможно с помощью сканирующей денситометрии [9]. Наиболее распространенной стационарной фазой в ВЭТСХ для определения моносахаридов является силикагель. Для улучшения разрешения моносахаридов пластинки обрабатывают буферными растворами [25]. Подвижные фазы состоят из смесей органических растворителей, уксусной кислоты и воды в различном соотношении [9, 24, 25, 26]. Проявляются пластинки такими реагентами как фениламин и о-фосфорная кислота [9, 24] или сульфаниламид и фталевая кислота [25].

Капиллярный электрофорез (КЭ) – это эффективный аналитический метод для разделения полярных молекул. Несмотря на ряд преимуществ, применение метода ограничивается отсутствием у многих ПС молекулярного заряда, ионизируемых молекул, а также хромофорных или флуорофорных групп. Разработаны как прямые, так и косвенные методы. Прямой КЭ-УФ является одним из первых методов обнаружения для анализа олигосахаридов. Недостатком этого подхода является низкая чувствительность, как правило, в диапазоне мМ [27, 28]. Для повышения чувствительности метода прямого КЭ применяется дериватизация хромофорами или флуорофорами и соответствующие детекторы. Для проведения КЭ анализа без дериватизации ПС можно использовать электролиты с рН выше рКа сахаров, способствующего ионизации сахаров, не имеющих кислых функциональных групп [29]. Использование боратного буфера является еще одним методом анализа как с дериватизацией, так и без неё, поскольку сахара способны вступать в комплекс с боратом и превращаться в анионы [29].

Мицеллярная электрокинетическая хроматография – это модификация КЭ, включающая введение мицелл поверхностно-активных веществ в рабочий буфер, что позволяет получить двухфазную хроматографическую систему [29]. Кроме того, капиллярный аффинный электрофорез (КАЭ) с использованием лектинов основан на высокоразрешающем разделении флуоресцентно меченных гликанов с помощью КЭ-ЛИФ [29].

Информация о всех существующих подходах изучение многомерного состава полисахаридов структурирована в таблице 1.

Таблица 1 – Методы анализа моносахаридного состава различных фракций растительных полисахаридов

Метод	Дериватизация	Преимущества	Ограничения метода	Ист.
HPLC-UV	Пред-колоночная, РМР	Относительно высокая чувствительность	Повышенные требования к чистоте образцов и ПФ; Длительность и трудоемкость дериватизации	8, 9
HPLC-RI	-	Низкие затраты и относительная простота эксплуатации	Недостаточная чувствительность; термоллабильность, несовместимость с градиентным элюированием	18
HPLC-CAD	-	Быстрота анализа	Неудовлетворительный линейный диапазон	9
HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MS	Пред-колоночная, РМР	Высокая чувствительность	Потребность в оборудовании; сложность процедуры	10
HPLC-ELSD-MS	-	Хорошее разрешение и форма пиков	Повышенная интенсивность фона	11
HPLC-PAD	-	Высокая чувствительность и селективность	Малоэффективное разделение некоторых сахаров; Нестабильная базовая линия; Высокое значение рН элюента; Длительное градиентное элюирование	11
GLC-FID	Ацетилирование	Широкий линейный диапазон; Высокая специфичность	Длительная и трудоемкая дериватизация; Сложность обработки хроматограмм; Необходимость внутренних стандартов	11
GC-FID	Предколоночная, этерификация	Универсальность	Трудоемкая пробоподготовка; низкое разрешение сахаров	21
GC-MS	Ацетилирование	Высокая специфичность, эффективность и чувствительность	Длительность и трудоемкость дериватизация	22
TLC	Обработка пластинок	Простота метода; Параллельный анализ нескольких образцов	Только качественный анализ; Низкая воспроизводимость и точность; Длительное время разработки; плохое разрешение	26
HPTLC	Обработка пластинок реактивом	Автоматизация; Скорость, простота, воспроизводимость	Только качественный/полу-количественного анализа, Риск окисления аналита	9
CE-UV	-/пред-колоночная, РМР	Высокое разрешение; малые количества образцов	Низкая чувствительность; Не подходит для сахаров без заряженных и легко ионизируемых кислотных групп	27, 28
CE-LIF	аминирование	Относительная простота; линейность	Длительность и трудоемкость дериватизации	29
МЕКС	-	Анализ при рН, близком к нейтральному	Взаимодействие ПАВ с белками и липидами в сложных смесях	29

Изучение структуры ПС. Гель-проникающая хроматография в сочетании с рефрактометрическим детектором может быть использована для определения однородности полисахарида, а также для расчета молекулярной массы [22].

Полисахариды разной массы могут двигаться с разной скоростью в гелевой колонке; таким образом, при использовании соответствующей скорости потока элюируются различные компоненты образца ПС. В этом методе, если появляется одиночный и симметричный пик, компонент обычно считается однородным ПС. При использовании геля с небольшими пустотами возможно удаление таких примесей, как мелкие молекулы и неорганические соли [11, 22].

Часто на первом этапе используется анионообменная хроматография [11], что потенциально эффективно для разделения вязких полисахаридов, склонных к адгезии.

Ещё один перспективный метод анализа ПС – спектроскопия ядерного магнитного резонанса (**ЯМР**). ЯМР упрощает этапы анализа полисахаридов и предоставляет информацию о ПС, включая идентификацию моносахаридов, подтверждение альфа- или бета-аномерии, тип гликозидной связи и последовательность повторяющихся единиц полисахаридной цепи. Например, сигнал концевой группы в спектре ^1H -ЯМР полисахаридов появляется между 4,5 и 5,5 ppm. За исключением аномерных сигналов, все пики других протонов в полисахариде появляются при 3,0-4,0 ppm, хотя обширное перекрывание пиков делает анализ очень трудным, особенно для гетерополисахаридов. Большинство пиков в спектре ^{13}C -ЯМР полисахаридов появляются между 60 и 110 ppm [30]. По сравнению со спектром ^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР имеет широкий диапазон значений смещения, и только некоторые сигналы перекрываются. Сигнал углерода концевой группы очень важен для вывода о типе полисахаридного остатка в молекулах полисахаридов. Кроме того, интеграция сигнала концевой группы в спектре ^{13}C -ЯМР может быть использована для исследования типа полисахаридного остатка. В настоящее время двумерный ЯМР (например, HSQC и HMBSC) является основным методом анализа структур моносахаридов и типов гликозидных связей [30, 31].

С помощью **ИК-спектроскопии** проводят идентификацию выделенных ПС и их монокомпонентов. Наиболее информативной спектральной областью в анализе ПС является 1800-800 см⁻¹. Многие ПС растительного происхождения были определены с помощью ИК-спектроскопии в сочетании с многомерным анализом. Было установлено, что полосы при 1075, 1440-1450, 1616 и 1740 см⁻¹ характерны для пектина, а полосы при 895, 1035-1041 и 1160-1163 см⁻¹ – для целлюлозы [32]. В другом исследовании [33], в котором 58 полисахаридов клеточной стенки из разных источников были проанализированы с помощью ИК-спектроскопии, были определены ключевые волновые числа для различных полисахаридов. Полоса при 988 см⁻¹ была отнесена к целлюлозе, а полосы при 1740 и 1600 см⁻¹ были отнесены к пектину. Полоса при 1035 см⁻¹ была характерна для ксиланосодержащих гемицеллюлоз, а полосы при 1065 и 807 см⁻¹ были использованы для идентификации маннозосодержащих гемицеллюлоз. Другие полисахариды также могут быть идентифицированы с помощью ИК-спектроскопии. Несколько полисахаридных пищевых добавок, включая крахмал, β -глюкан, галактан, глюкоманнан, пектин и каррагинан, были охарактеризованы с помощью ИК-спектров [33]. Сложность ИК-спектров и трудность точной интерпретации ограничивают применение данного метода в анализе полисахаридов. Несмотря на эти ограничения, очевидно, что ИК-спектроскопия играет важную роль в изучении структуры ПС. Кроме того, комбинирование ИК-спектроскопии с другими методами значительно расширило ее область применения.

Заключение. В связи с востребованностью на фармацевтическом рынке лекарственных средств, содержащих ПС, возрастает необходимость в совершенствовании методов их контроля качества. На данный момент в РФ существует только проект фармакопейной статьи для определения суммы ПС в ЛРС и лекарственных средствах из ЛРС – эти методы не позволяют определить мономерный состав и провести полноценный качественный анализ. Поэтому актуальной является разработка и валидация новых методик, которые будет возможно внедрить в практику контрольно-аналитических лабораторий. ИК-спектроскопия уже давно зарекомендовала себя как быстрый и эффективный метод подтверждения подлинности фармацевтических субстанций и лекарственных средств и, несмотря на сложности в интерпретации спектральных данных, может быть применима для анализа ПС. Хроматографические методы анализа полисахаридных фракций весьма перспективны, однако малоэффективны без подбора индивидуальных условий, пробоподготовки и детекторов, поэтому использование их в контроле качества ПС требует разработки и валидации методик для каждого отдельного объекта. Прочие описанные выше методы (капиллярный электрофорез, ЯМР) дают информацию о свойствах ПС, более полезных в исследовательских работах и изучении новых объектов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

76.31.31 Фармакогнозия

76.31.35 Фармхимия

61.00.00 ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ. ХИМИЧЕСКАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Mohanta B., Sen D. J., Mahanti B., Nayak A. K. Antioxidant potential of herbal polysaccharides: An overview on recent researches // *Sensors International*. 2022. Vol. 3. DOI: 10.1016/j.sintl.2022.100158
2. Nai J., Zhang C., Shao H., Li B., Li H., Gao L., et al. Extraction, structure, pharmacological activities and drug carrier applications of *Angelica sinensis* polysaccharide // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021. N 183. P. 2337-2353. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.05.213
3. Безопасность лекарственных средств // Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rsmnizdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 16.02.2023)
4. Реестр продукции, прошедшей государственную регистрацию // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. URL: <http://fp.crc.ru/gosregfr/?type=max> (дата обращения 16.02.2023)

5. Кахраманова С., Боков Д., Самылина И. Количественное определение полисахаридов в лекарственном растительном сырье // Фармация. 2020. N 8. С. 5–12. DOI: 10.29296/25419218-2020-08-01
6. Bokon D. O., Karabeshkin D. I., Samylyna I. A., Potanina O. G., Krasnyuk I. I. (junior), Malinkin A. D. [et al.] Pharmacopoeial Analysis of Inulin-Containing Medicinal Plant Raw Materials and Drugs // Pharmacognosy Journal. 2020. N 12(2). P. 415-421. DOI: 10.5530/pj.2020.12.64
7. Цэнэigmaа С. [и др.] Валидация методики количественного определения полисахаридов в таблетках «Иммунос» // Инновационные технологии в фармацевтике. 2021. N 8. С. 139-143
8. Deng Y., Huang L., Zhang C., Xie P., Cheng J., Wang X., et al. Novel polysaccharide from *Chaenomeles speciosa* seeds: Structural characterization, α -amylase and α -glucosidase inhibitory activity evaluation // International Journal of Biological Macromolecules. 2020. Vol. 153. P. 755-766. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.03.057
9. Deng Y., Xie J., Luo Z., Li S., Zhao J. Synergistic immunomodulatory effect of complex polysaccharides from seven herbs and their major active fractions // International Journal of Biological Macromolecules. 2020. Vol. 165. P. 530-541. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.199
10. Guo N., Bai Z., Jia W., Sun J., Wang W., Chen S., et al. Quantitative Analysis of Polysaccharide Composition in *Polyporus umbellatus* by HPLC–ESI–TOF–MS // Molecules. 2019. Vol. 24(14). P. 25-26. DOI: 10.3390/molecules24142526
11. Ognyanov M., Remoroza C., Schols H. A., Georgiev Y. N., Petkova N. T., Krystyan M. Structural, rheological and functional properties of galactose-rich pectic polysaccharide fraction from leek // Carbohydrate Polymers. 2020. Vol. 229. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115549
12. Hu T., Zou Y., Li E., Liao S., Wu H., Wen P. Effects of enzymatic hydrolysis on the structural, rheological, and functional properties of mulberry leaf polysaccharide // Food Chemistry. 2021. Vol. 355. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.129608
13. Abid Y., Joulak I., Ben Amara C., Casillo A., Attia H., Gharsallaoui A. [et al.] Study of interactions between anionic exopolysaccharides produced by newly isolated probiotic bacteria and sodium caseinate // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2018. Vol. 167. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.04.046
14. Hammi K. M., Hammami M., Rihouey C., Le Cerf D., Ksouri R., Majdoub H. Ultrasonication of Polysaccharides from Tunisian *Zizyphus lotus* Fruit: Emulsifying Capacities, Rheological Properties and Antioxidant activities // Chemistry Africa. 2020. Vol. 3(3). P. 667-678. DOI: 10.1007/s42250-020-00117-8
15. Li D., Yang N., Tao Y., Xu E., Jin Z., Han Y. [et al.] Induced electric field intensification of acid hydrolysis of polysaccharides: Roles of thermal and non-thermal effects // Food Hydrocolloids. 2020. Vol. 101. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2019.105484
16. Liu H., Bai W., He L., Li X., Shah F., Wang Q. Degradation mechanism of *Saccharomyces cerevisiae* β -D-glucan by ionic liquid and dynamic high pressure microfluidization // Carbohydrate Polymers. 2020. Vol. 241. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116123
17. Wandee Y., Uttapap D., Mischnick P. Yield and structural composition of pomelo peel pectins extracted under acidic and alkaline conditions // Food Hydrocolloids. 2019. Vol. 87. P. 237-244. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2018.08.017
18. Vázquez-Rodríguez B., Santos-Zea L., Heredia-Olea E., Acevedo-Pacheco L., Santacruz A., Gutiérrez-Urbe J. A. [et al.] Effects of phlorotannin and polysaccharide fractions of brown seaweed *Silvetia compressa* on human gut microbiota composition using an in vitro colonic model // Journal of Functional Foods. 2021. Vol. 84. DOI: 10.1016/j.jff.2021.104596
19. Guo Y., Wang L., Li L., Zhang Z., Zhang J., Zhang J. [et al.] Characterization of polysaccharide fractions from *Allii macrostemonis bulbis* and assessment of their antioxidant // LWT. 2022. Vol. 165. DOI: 10.1016/j.lwt.2022.113687
20. Vennard T. R., Ruosch A. J., Wejrowski S. M., Ellingson D. J. Sugar Profile Method by High-Performance Anion-Exchange Chromatography with Pulsed Amperometric Detection in Food, Dietary Supplements, Pet Food, and Animal Feeds: First Action 2018.16 // Journal of AOAC International. 2020. Vol. 103(1). P. 89-102. DOI: 10.5740/jaoacint.19-0193
21. Gu J., Zhang H., Zhang J., Wen C., Ma H., Duan Y. [et al.] Preparation, characterization and bioactivity of polysaccharide fractions from *Sagittaria sagittifolia* L. // Carbohydrate Polymers. 2020. Vol. 229. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115355
22. Khan B. M. [et al.] Pumpkin polysaccharides: Purification, characterization and hypoglycemic potential // International journal of biological macromolecules. 2019. Vol. 139. P. 842-849. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.08.053
23. Dammak M. I., Salem Y. B., Belaid A., Mansour H. B., Hammami S., Le Cerf D. [et al.] Partial characterization and antitumor activity of a polysaccharide isolated from watermelon rinds // International Journal of Biological Macromolecules. 2019. Vol. 136. P. 632-641. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.06.110
24. Deng Y., Han B., Hu D., Zhao J., Li S. Qualitation and quantification of water soluble non-starch polysaccharides from *Pseudostellaria heterophylla* in China using saccharide mapping and multiple chromatographic methods // Carbohydrate Polymers. 2018. Vol. 199. P. 619-627. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.06.063
25. Bayar N., Friji M., Kammoun R. Optimization of enzymatic extraction of pectin from *Opuntia ficus indica* cladodes after mucilage removal // Food Chemistry. 2018. Vol. 241. P. 127-134. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.08.051
26. Hamed M., Bougatef H., Karoud W., Krichen F., Haddar A., Bougatef A. [et al.] Polysaccharides extracted from pistachio external hull: Characterization, antioxidant activity and potential application on meat as preservative // Industrial Crops and Products. 2020. Vol. 148. DOI: 10.1016/j.indcrop.2020.112315
27. Тринеева О. В., Сливкин А. И. Изучение углеводного комплекса плодов облепихи крушиновидной различными методами // Вестник воронежского государственного университета. Серия: химия. Биология. Фармация. 2020. N 2. С. 91-98.
28. Гудкова А. А. [и др.]. Изучение углеводного состава синюхи голубой (*Polemonium caeruleum* L.) // Химия растительного сырья. 2021. N 3. С. 107-114. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2021038795>
29. Deng Y., Zhao J., Li S. Quantitative estimation of enzymatic released specific oligosaccharides from *Herichium erinaceus* polysaccharides using CE-LIF // Journal of Pharmaceutical Analysis. 2023. Vol. 13(2). P. 201-208. DOI: 10.1016/j.jpha.2022.11.004

30. Yao H., Wang J., Yin J., Nie S., Xie M. A review of NMR analysis in polysaccharide structure and conformation: Progress, challenge and perspective // Food Research International. 2021. Vol. 143. DOI: 10.1016/j.foodres.2021.110290
31. Kang X., Kirui A., Dickwella Widanage M. C., Mentink-Vigier F., Cosgrove D. J., Wang T. Lignin-polysaccharide interactions in plant secondary cell walls revealed by solid-state NMR // Nat Commun. 2019. Vol. 10(1). P. 347. DOI: 10.1038/s41467-018-08252-0
32. Canteri M. H., Renard C. M., Le Bourvellec C., Bureau S. ATR-FTIR spectroscopy to determine cell wall composition: Application on a large diversity of fruits and vegetables // Carbohydrate Polymers. 2019. Vol. 212. P. 186-196. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.02.021
33. Hong T., Yin J., Nie S., Xie M. Applications of infrared spectroscopy in polysaccharide structural analysis: Progress, challenge and perspective // Food Chemistry: X. 2021. Vol. 12. DOI: 10.1016/j.fochx.2021.100168

SUMMARY

APPROACHES TO THE ANALYSIS AND QUALITY CONTROL OF PLANT POLYSACCHARIDES AS A BASIS FOR MEDICINES AND DIETARY SUPPLEMENTS

Komova S.I., 5th year student (ORCID: 0000-0002-4484-6265);

Surbeeva E.S., 2nd year postgraduate student (ORCID: 0000-0002-7005-2477)

Supervisor: **Terninko I.I.**, Doctor of Pharmacy, Associate Professor, Head of TL (CQCM),

Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry (ORCID: 0000-0002-2942-1015)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: sofya.komova@spcpcu.ru

The review covers the issues of qualitative and quantitative analysis of polysaccharides of plant origin, quality control of drugs and dietary supplements containing polysaccharides. Possibilities and requirements for their introduction into the practice of control and analytical laboratories are described and evaluated. Infrared spectroscopy, HPLC and GC were singled out as the most perspective methods for polysaccharides quality control.

Keywords: *polysaccharides, quality control, pharmacopoeial analysis, monocomponent analysis, structural analysis.*

REFERENCES

- Mohanta B., Sen D. J., Mahanti B., Nayak A. K. Antioxidant potential of herbal polysaccharides: An overview on recent researches // Sensors International. 2022. Vol. 3. DOI: 10.1016/j.sintl.2022.100158
- Nai J., Zhang C., Shao H., Li B., Li H., Gao L., et al. Extraction, structure, pharmacological activities and drug carrier applications of *Angelica sinensis* polysaccharide // International Journal of Biological Macromolecules. 2021. N 183. P. 2337-2353. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.05.213
- Bezopasnost lekarstvennyh sredstv // Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (Accessed: 16.02.2023) (in Russ.)
- Reestr produkcii, proshedshej gosudarstvennuyu registraciyu // Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka. Available at: <http://fp.crc.ru/gosregfr/?type=max> (Accessed: 16.02.2023) (in Russ.)
- Kahramanova S., Bokov D., Samylina I. Quantitative determination of polysaccharides in medicinal plant materials // Pharmacy. 2020. N 8. P. 5–12. DOI: 10.29296/25419218-2020-08-01
- Bokov D. O., Karabeshkin D. I., Samylina I. A., Potanina O. G., Krasnyuk I. I. (junior), Malinkin A. D. [et al.] Pharmacopoeial Analysis of Inulin-Containing Medicinal Plant Raw Materials and Drugs // Pharmacognosy Journal. 2020. N 12(2). P. 415-421. DOI: 10.5530/pj.2020.12.64
- Tsetsegmaa S. [et al.] Validation of the method of quantitative determination of polysaccharides in Immunos tablets // Innovative technologies in pharmacy. 2021. N 8. P. 139-143 (in Russ.)
- Deng Y., Huang L., Zhang C., Xie P., Cheng J., Wang X., et al. Novel polysaccharide from *Chaenomeles speciosa* seeds: Structural characterization, α -amylase and α -glucosidase inhibitory activity evaluation // International Journal of Biological Macromolecules. 2020. Vol. 153. P. 755-766. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.03.057
- Deng Y., Xie J., Luo Z., Li S., Zhao J. Synergistic immunomodulatory effect of complex polysaccharides from seven herbs and their major active fractions // International Journal of Biological Macromolecules. 2020. Vol. 165. P. 530-541. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.199
- Guo N., Bai Z., Jia W., Sun J., Wang W., Chen S., et al. Quantitative Analysis of Polysaccharide Composition in *Polyporus umbellatus* by HPLC–ESI–TOF–MS // Molecules. 2019. Vol. 24(14). P. 25-26. DOI: 10.3390/molecules24142526
- Ognyanov M., Remoroza C., Schols H. A., Georgiev Y. N., Petkova N. T., Krystyan M. Structural, rheological and functional properties of galactose-rich pectic polysaccharide fraction from leek // Carbohydrate Polymers. 2020. Vol. 229. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115549
- Hu T., Zou Y., Li E., Liao S., Wu H., Wen P. Effects of enzymatic hydrolysis on the structural, rheological, and functional properties of mulberry leaf polysaccharide // Food Chemistry. 2021. Vol. 355. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.129608
- Abid Y., Joulak I., Ben Amara C., Casillo A., Attia H., Gharsallaoui A. [et al.] Study of interactions between anionic exopolysaccharides produced by newly isolated probiotic bacteria and sodium caseinate // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2018. Vol. 167. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.04.046

14. Hammi K. M., Hammami M., Rihouey C., Le Cerf D., Ksouri R., Majdoub H. Ultrasonication of Polysaccharides from Tunisian *Zizyphus lotus* Fruit: Emulsifying Capacities, Rheological Properties and Antioxidant activities // *Chemistry Africa*. 2020. Vol. 3(3). P. 667-678. DOI: 10.1007/s42250-020-00117-8
15. Li D., Yang N., Tao Y., Xu E., Jin Z., Han Y. [et al.] Induced electric field intensification of acid hydrolysis of polysaccharides: Roles of thermal and non-thermal effects // *Food Hydrocolloids*. 2020. Vol. 101. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2019.105484
16. Liu H., Bai W., He L., Li X., Shah F., Wang Q. Degradation mechanism of *Saccharomyces cerevisiae* β -D-glucan by ionic liquid and dynamic high pressure microfluidization // *Carbohydrate Polymers*. 2020. Vol. 241. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116123
17. Wandee Y., Uttapap D., Mischnick P. Yield and structural composition of pomelo peel pectins extracted under acidic and alkaline conditions // *Food Hydrocolloids*. 2019. Vol. 87. P. 237-244. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2018.08.017
18. Vázquez-Rodríguez B., Santos-Zea L., Heredia-Olea E., Acevedo-Pacheco L., Santacruz A., Gutiérrez-Urbe J. A. [et al.] Effects of phlorotannin and polysaccharide fractions of brown seaweed *Silvetia compressa* on human gut microbiota composition using an in vitro colonic model // *Journal of Functional Foods*. 2021. Vol. 84. DOI: 10.1016/j.jff.2021.104596
19. Guo Y., Wang L., Li L., Zhang Z., Zhang J., Zhang J. [et al.] Characterization of polysaccharide fractions from *Allii macrostemonis* bulb and assessment of their antioxidant // *LWT*. 2022. Vol. 165. DOI: 10.1016/j.lwt.2022.113687
20. Vennard T. R., Ruosch A. J., Wejrowski S. M., Ellingson D. J. Sugar Profile Method by High-Performance Anion-Exchange Chromatography with Pulsed Amperometric Detection in Food, Dietary Supplements, Pet Food, and Animal Feeds: First Action 2018.16 // *Journal of AOAC International*. 2020. Vol. 103(1). P. 89-102. DOI: 10.5740/jaoacint.19-0193
21. Gu J., Zhang H., Zhang J., Wen C., Ma H., Duan Y. [et al.] Preparation, characterization and bioactivity of polysaccharide fractions from *Sagittaria sagittifolia* L. // *Carbohydrate Polymers*. 2020. Vol. 229. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115355
22. Khan B. M. [et al.] Pumpkin polysaccharides: Purification, characterization and hypoglycemic potential // *International journal of biological macromolecules*. 2019. Vol. 139. P. 842-849. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.08.053
23. Dammak M. I., Salem Y. B., Belaid A., Mansour H. B., Hammami S., Le Cerf. D. [et al.] Partial characterization and antitumor activity of a polysaccharide isolated from watermelon rinds // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. Vol. 136. P. 632-641. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.06.110
24. Deng Y., Han B., Hu D., Zhao J., Li S. Qualitation and quantification of water soluble non-starch polysaccharides from *Pseudostellaria heterophylla* in China using saccharide mapping and multiple chromatographic methods // *Carbohydrate Polymers*. 2018. Vol. 199. P. 619-627. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.06.063
25. Bayar N., Friji M., Kammoun R. Optimization of enzymatic extraction of pectin from *Opuntia ficus indica* cladodes after mucilage removal // *Food Chemistry*. 2018. Vol. 241. P. 127-134. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.08.051
26. Hamed M., Bougatef H., Karoud W., Krichen F., Haddar A., Bougatef A. [et al.] Polysaccharides extracted from pistachio external hull: Characterization, antioxidant activity and potential application on meat as preservative // *Industrial Crops and Products*. 2020. Vol. 148. DOI: 10.1016/j.indcrop.2020.112315
27. Trineeva O. V., Slivkin A. I. The study of the carbohydrate complex of buckthorn buckthorn fruits by various methods // *Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2020. N 2. P. 91-98. (in Russ.)
28. Gudkova A. A. [et al.] The study of the carbohydrate composition of blue cyanosis (*Polemonium caeruleum* L.) // *Chemistry of plant raw materials*. 2021. N 3. P. 107-114. doi.org/10.14258/jcprm.2021038795 (in Russ.)
29. Deng Y., Zhao J., Li S. Quantitative estimation of enzymatic released specific oligosaccharides from *Hericium erinaceus* polysaccharides using CE-LIF // *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2023. Vol. 13(2). P. 201-208. DOI: 10.1016/j.jpha.2022.11.004
30. Yao H., Wang J., Yin J., Nie S., Xie M. A review of NMR analysis in polysaccharide structure and conformation: Progress, challenge and perspective // *Food Research International*. 2021. Vol. 143. DOI: 10.1016/j.foodres.2021.110290
31. Kang X., Kirui A., Dickwella Widanage M. C., Mentink-Vigier F., Cosgrove D. J., Wang T. Lignin-polysaccharide interactions in plant secondary cell walls revealed by solid-state NMR // *Nat Commun*. 2019. Vol. 10(1). P. 347. DOI: 10.1038/s41467-018-08252-0
32. Canteri M. H., Renard C. M., Le Bourvellec C., Bureau S. ATR-FTIR spectroscopy to determine cell wall composition: Application on a large diversity of fruits and vegetables // *Carbohydrate Polymers*. 2019. Vol. 212. P. 186-196. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.02.021
33. Hong T., Yin J., Nie S., Xie M. Applications of infrared spectroscopy in polysaccharide structural analysis: Progress, challenge and perspective // *Food Chemistry: X*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.1016/j.fochx.2021.100168

УДК 615.322

**ВИДЫ РОДА ВЕРБЕЙНИК – *LYSIMACHIA* L.:
ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ**

Крипак Е.М., асп. 1 курса (ORCID: 0000-0002-3551-5632)

Руководитель: **Жохова Е.В.**, канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-9763-096X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: kripak.ekaterina@pharminnotech.com

Виды рода вербейник – *Lysimachia* L. сем. *Primulaceae* распространены по всему миру. Растения этого рода широко применяются в народной медицине многих стран. В настоящее время ведется активный поиск природных компонентов

с выраженной биологической активностью. Особой популярностью в качестве источника их получения пользуется растительное сырье. Несомненный интерес представляют растения с накопленным эмпирическим опытом использования при различных патологических состояниях, в том числе, представители рода вербейник. В данной работе составлен обзор видов рода вербейник, произрастающих на территории России, а также проведен прогноз *in silico* биологической активности выделенных соединений из наземной части вербейника обыкновенного.

Ключевые слова: *вербейник обыкновенный, Lysimachia vulgaris L., PASSonline, in silico, биологическая активность.*

Биологическая активность и области применения лекарственного сырья зависят от его действующих веществ, поэтому иметь представление о химическом составе сырья достаточно значимая задача. Вербейник обыкновенный – *Lysimachia vulgaris L.* в народной медицине используется как противоязвенное, противовоспалительное, кровоостанавливающее и вяжущее средство, кроме этого, он применялся как инсектицид и красильное вещество. В предыдущих исследованиях нами был выделен ряд флавоноидов из наземной части вербейника обыкновенного: кверцетин-3-О-β-D-глюкопиранозид (изокверцетин), мирицетин-3-О-β-D-глюкопиранозид, мирицетин-3-О-рутинозид, кемпферол-3-О-рутинозид (никотифлорин), лютеолин, кверцетин, рутин [1].

Целью нашей работы является обобщение информации по степени изученности видов рода вербейник, произрастающих на территории России, и прогностическая оценка биологической активности выделенных соединений из наземной части вида вербейника обыкновенного методом *in silico*.

Задачи работы:

1. Провести литературный обзор исследовательских статей о видах рода вербейник, произрастающих на территории России, и представить обобщенные данные о их применении в народной медицине, доказанных биологических активностях и выделенных из них вторичных метаболитов.

2. Провести прогнозирование биологической активности методом *in silico* в отношении выделенных индивидуальных соединений вербейника обыкновенного.

Материалы и методы. Для прогнозирования активности применяли Интернет-ресурс (компьютерную программу) PASSonline. На выходе были получены результаты в виде значений вероятностей активности P_a (наличие активности) и P_i (отсутствие активности), при этом результат считается значимым, если $P_a > P_i$. Формулы в формате «.mol» получали с помощью программного обеспечения ACD/ChemSketchFreeware.

Результаты и обсуждение. Род *Lysimachia L.* относится к семейству *Primulaceae* и включает около 200 видов. Род распространен в основном в умеренном и субтропическом поясах северного полушария и некоторых тропических горных районах. Представителей этого рода можно встретить в Европе, Африке, Австралии и Южной Америке. Большинство известных видов встречается в Восточной Азии, особенно много обитает в Китае: около 140 видов. *Lysimachia spp.* применяются в традиционной и народной медицине народов Китая, Индии, Турции, России и других стран. В настоящее время активно исследуется химический состав этих растений и их фармакологические свойства. По данным многочисленных исследований, как показано в таблице 1, можно сказать, что основными действующими веществами рода вербейник являются флавоноиды, фенолы и сапонины, а фармакологическая активность и использование в традиционной и народной медицине очень разнообразны. Кроме этого, некоторые виды имеют свое хозяйственное значение как пищевые культуры, инсектициды и красильные средства.

Таблица 1 – Характеристика видов рода вербейник, произрастающих на территории России

Вид	Применение в традиционной и народной медицине, хозяйственное назначение	Доказанная биологическая активность	Выделенные группы соединений
Вербейник даурский <i>-Lysimachia davurica</i> Ledeb.[2-3]	Гипотоническое.	Экстракт проявляет акарицидную активность в отношении клеща домашней птицы <i>Dermanyssus gallinae</i> De Geer. Выделенные сапонины проявляют цитотоксичность в отношении человеческих клеток рака яичника.	Сапонины, фенолы, флавоноиды, органические кислоты.
Вербейник кистецветный (кизляк кистецветный) <i>-Lysimachia thyrsoflora L.</i> [4]	Декоративное растение.	Экстракт проявляет цитотоксическое действие на линии клеток меланомы человека.	Тритерпеновые сапонины, флавоноиды.
Вербейник ландышный (вербейник гусиная шея) <i>-Lysimachia clethroides</i> Duby [5-11]	Заболевания сердечно-сосудистой системы, отеки, боли в горле, гепатит, желтуха, опухоли. Противовоспалительное средство.	Экстракт проявляет противовоспалительный, гипогликемический, гепатопротекторный, противоопухолевый, антибактериальный эффекты. Экстракт проявляет цитотоксичность в отношении линии человеческих клеток рака толстой кишки, человеческих клеток гепатомы, человеческих клеток рака желудка, человеческих эпителиальных клеток рака легкого, человеческих клеток амеланотической меланомы, миелоидного лейкоза человека. На модели эндотелиальной дисфункции экстракт способствует релаксации сосудов, снижает окислительный стресс. Выделенный гликозид ванилиновой кислоты ингибирует альдозоредуктазу, что может быть значимо при лечении гипергликемических патологий.	Карбоновые кислоты и их гликозиды, флавоноиды, тритерпеновые сапонины, фенолы.

Вид	Применение в традиционной и народной медицине, хозяйственное назначение	Доказанная биологическая активность	Выделенные группы соединений
Вербейник монетчатый - <i>Lysimachia nummularia</i> L. [12-13]	Диарея, цистит, цинга, судороги, ревматизм, стоматит, раны, кровохарканье, дизентерия, меноррагии, молочница, опухоли. Красильное средство. Инсектицид.	Экстракт проявляет антиоксидантный эффект. Выделенный нуммуларозид имеет цитотоксический эффект в отношении линии человеческих клеток рака предстательной железы.	Флавоноиды, сапонины, терпеноиды.
Вербейник муточатый - <i>Lysimachia verticillaris</i> Spreng. [14]	Бронхит, кашель, раны. Отхаркивающее, жаропонижающее средство.	Экстракт ингибирует ацетилхолинэстеразу, бутирилхолинэстеразу, что может быть использовано для лечения нейродегенеративных заболеваний, и тирозиназу, которая участвует в образовании меланом.	Фенольные кислоты, флавоноиды.
Вербейник обыкновенный - <i>Lysimachia vulgaris</i> L. [15-18]	Язвы, лихорадка, диарея, кровотечения. Противовоспалительное, болеутоляющее, отхаркивающее, вяжущее средство. Употребляется в пищу в качестве чая и овоща. Инсектицид. Красильное средство.	Экстракт проявляет противогрибковый, антибактериальный, противоопухолевый, антиоксидантный, противовоспалительный, обезболивающий, жаропонижающий эффекты. На модели неалкогольной жировой болезни печени экстракт снижает накопление липидов в печени.	Бензохиноны, флавоноиды, фенольные кислоты, сапонины, дубильные вещества.
Вербейник реснитчатый - <i>Lysimachia ciliata</i> L. [7]	Декоративное растение.	Экстракт и митоксантрон оказывают синергическое цитостатическое действие на линию клеток рака предстательной железы человека. Выделенный десглюкоанагаллозид В проявляет цитотоксический эффект в отношении линии человеческих клеток рака предстательной железы и ослабляет инвазивный потенциал раковых клеток.	Тритерпеновые сапонины.
Вербейник точечный - <i>Lysimachia punctata</i> L. [7, 19-20]	Вяжущее средство при диарее и кровохарканье.	Выделенный эмбеллин проявляет цитотоксическое действие в отношении линии мышечных клеток меланомы и саркомы. Экстракт цветков и эфирное масло являются аттрактантами для пчел.	Бензохиноны, ароматические альдегиды, монотерпеноиды, сесквитерпеноиды, жирные кислоты, фенольные соединения, алифатические спирты, алифатические сложные эфиры.
Вербейник Фортюна - <i>Lysimachia fortunei</i> Maxim. [21]	Стимуляция кровообращения при застоях крови. Простуда, ревматизм.	Экстракт проявляет цитотоксичность в отношении линии клеток рака печени человека.	Алканы, органические кислоты, сложные эфиры, тритерпеновые сапонины.

Согласно прогностической оценке PASSonline флавоноиды, выделенные из наземной части вербейника обыкновенного, среди возможных эффектов имеют антиоксидантный, противовоспалительный, кровоостанавливающий, ангиопротекторный, кардиопротекторный, сосудорасширяющий, противоопухолевый, противогрибковый, слабительный, антисеборейный, согласно таблице 2. Это позволяет предположить их эффективность в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, грибковых и опухолевых болезней. По данным *in silico* для рутин, никотинофлорина, мирицетин-3-О-рутинозида спрогнозировано наибольшее количество возможных видов биологической активности, а для лютеолина – наименьшее. При этом, средняя вероятность проявления активности для суммы предложенных соединений максимальна для кардиопротекторного, кровоостанавливающего, противоопухолевого и антиоксидантного эффектов [22-23].

Таблица 2 – Противовоспалительная и антиоксидантная активность флавоноидов наземной части вербейника обыкновенного

Эффект	Индивидуальное вещество (Pa)
Антиоксидантный	Изокверцетин (0,936) Кверцетин (0,872) Лютеолин (0,817) Мирицетин-3-О-рутинозид (0,941) Рутин (0,923)

Эффект	Индивидуальное вещество (Ра)
Противовоспалительный	Мирицетин-3-О-рутинозид (0,752) Никотифлорин (0,748) Рутин (0,728)
Кровоостанавливающий	Изокверцетин (0,987) Кверцетин (0,771) Мирицетин (0,988) Мирицетин-3-О-рутинозид (0,994) Никотифлорин (0,984) Рутин (0,993)
Ангиопротекторный	Изокверцетин (0,947) Кверцетин (0,824) Лютеолин (0,737) Мирицетин (0,940) Мирицетин-3-О-рутинозид (0,978) Никотифлорин (0,942) Рутин (0,980)
Кардиопротекторный	Изокверцетин (0,984) Кверцетин (0,833) Мирицетин (0,989) Мирицетин-3-О-рутинозид (0,993) Никотифлорин (0,983) Рутин (0,988)
Сосудорасширяющий	Мирицетин (0,784) Мирицетин-3-О-рутинозид (0,755) Никотифлорин (0,737) Рутин (0,740)
Противоопухолевый	Изокверцетин (0,965) Кверцетин (0,757) Мирицетин (0,975) Мирицетин-3-О-рутинозид (0,987) Никотифлорин (0,953) Рутин (0,983)
Противогрибковый	Мирицетин-3-О-рутинозид (0,791) Мирицетин (0,726) Никотифлорин (0,717) Рутин (0,784)
Слабительный	Изокверцетин (0,901) Мирицетин (0,872) Никотифлорин (0,887) Рутин (0,776)
Антисеборейный	Кверцетин (0,835) Лютеолин (0,787)

Заключение. В результате нашей работы, составленной по литературным источникам характеристики видов рода вербейник, произрастающим на территории России, была собрана информация по их применению в традиционной и народной медицине. Было выявлено, что основными веществами, проявляющими биологическую активность, являются флавоноиды, сапонины и фенольные кислоты.

Нами была дана прогностическая оценка возможных видов биологической активности выделенных ранее из наземных частей вербейника обыкновенного флавоноидов: изокверцетина, мирицетин-3-О-рутинозида, никотифлорина, лютеолина, кверцетина, рутина. Таким образом показано, что представители рода вербейник являются перспективными источниками биологически активных веществ с широким спектром действия и необходимо максимально полно изучить химическое разнообразие соединений, входящих в их состав.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.11. Современное состояние и перспективы развития

76.31.31. Фармакогнозия

ЛИТЕРАТУРА

1. Фитохимическое изучение травы вербейника обыкновенного (*Lysimachia vulgaris* L.): выделение и установление структуры вторичных метаболитов / Е. М. Крипак [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. Т. 11. N 4. С. 170–176. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-170-176>
2. Triterpenoid saponins from *Lysimachia davurica* / В. Liang [et al.] // Chemical and pharmaceutical bulliten. 2006. Vol. 54(10). P. 1380-1383. doi: 10.1248/cpb.54.1380.

3. Yellow loosestrife (*Lysimachia vulgaris* var. *davurica*) ameliorates liver fibrosis in db/db mice with methionine- and choline-deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis / Yang-Ju Son [et al.] // *BMC complementary medicine and therapies*. 2021. Vol. 21(1). P. 44. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03212-6>
4. Cholinesterase and Tyrosinase Inhibitory Potential and Antioxidant Capacity of *Lysimachia verticillaris* L. and Isolation of the Major Compounds / U. Özgen [et al.] // *Turkish journal of pharmaceutical sciences*. 2020. Vol. 17(5). P. 528-534. doi: 10.4274/tjps.galenos.2019.71598
5. Cytotoxic activity of embelin from *Lysimachia punctata* / I. Podolak [et al.] // *Fitoterapia*. 2005. Vol. 76(3-4). P. 333-335. doi: 10.1016/j.fitote.2005.02.006. PMID: 15890461.
6. Evaluation of antibacterial, antitumor, antioxidant activities and phenolic constituents of field-grown and in vitro-grown *Lysimachia vulgaris* L. / A. B. Yildirim [et al.] // *African journal of traditional, complementary and alternative medicines*. 2017. Vol. 14(2). P. 177-187. doi: 10.21010/ajtcam.v14i2.19
7. *Lysimachia clethroides* extract promote vascular relaxation via endothelium-dependent mechanism / Jung-Ok Lee [et al.] // *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2010. Vol. 55(5). P. 481-488. doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181d7066f.
8. Bioactive carboxylic acids from *Lysimachia clethroides* / Dong Liang [et al.] // *Journal of Asian natural products research*. 2013. Vol. 15(1). P. 59-66. doi.org/10.1080/10286020.2012.745855.
9. Contribution of individual flavonoids in *Lysimachia* species to the antioxidant capacity based on HPLC-DPPH assay / A. Toth [et al.] // *Natural product research*. 2018. Vol. 32(17). P. 2058-2061. doi.org/10.1080/14786419.2017.1359176.
10. *Lysimachia clethroides* Duby extract attenuates inflammatory response in Raw 264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide and in acute lung injury mouse model / Do-Wan Shim [et al.] // *Journal of ethnopharmacology*. 2013. Vol. 150(3). P. 1007-15. doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.056.
11. Effects of Flavonoids in *Lysimachia clethroides* Duby on the Activities of Cytochrome P450 CYP2E1 and CYP3A4 in Rat Liver Microsomes / Zhi-Juan Zhang [et al.] // *Molecules*. 2016. Vol. 21(6). P. 738. doi.org/10.3390/molecules21060738.
12. Growth inhibitory and apoptosis inducing by effects of total flavonoids from *Lysimachia clethroides* Duby in human chronic myeloid leukemia K562 cells / Yan-li Liu [et al.] // *Journal of ethnopharmacology*. 2010. Vol. 131(1). P. 1-9. doi.org/10.1016/j.jep.2010.04.008.
13. Cytotoxic triterpenoid saponins from *Lysimachia clethroides* / Dong Liang [et al.] // *Journal of natural products*. 2011. Vol. 74(10). P. 2128-2136. doi.org/10.1021/np2004038.
14. A new ultra-high pressure liquid chromatography method for the determination of antioxidant flavonol aglycones in six *Lysimachia* species / A. Toth [et al.] // *Natural product research*. 2016. Vol. 30(20). P. 2372-2377. doi.org/10.1080/14786419.2016.1174233.
15. Isocoumarins and Benzoquinones with Their Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression Inhibitory Activities from Dried Roots of *Lysimachia vulgaris* / Pisey Pel [et al.] // *ACS Omega*. 2022. Vol. 50(7). P. 47296–47305. doi.org/10.1021/acsomega.2c06660.
16. A new ultra-high pressure liquid chromatography method for the determination of antioxidant flavonol aglycones in six *Lysimachia* species / A. Toth [et al.] // *Natural product research*. 2016. Vol. 30(20). P. 2372-2377. doi.org/10.1080/14786419.2016.1174233.
17. A new cytotoxic triterpene saponin from *Lysimachia nummularia* L. / Irma Podolak [et al.] // *Carbohydrate research*. 2013. Vol. 30(20). P. 16-20. doi.org/10.1016/j.carres.2013.04.005.
18. Flower scent of floral oil-producing *Lysimachia punctata* as attractant for the oil-bee *Macropis fulvipes* / S. Dötterl [et al.] // *Journal of chemistry ecology*. 2007. Vol. 33(2). P. 441-445. doi.org/10.1007/s10886-006-9237-2.
19. The influence of LTS-4, a saponoside from *Lysimachia thyrsoiflora* L., on human skin fibroblasts and human melanoma cells / Agnieszka Galanty [et al.] // *Cellular and molecular biology letters*. 2008. Vol. 13(4). P. 585-598. doi.org/10.2478/s11658-008-0013-x.
20. Reduction of Hepatic Lipogenesis by Loliolide and Pinoresinol from *Lysimachia vulgaris* via Degrading Liver X Receptors / Sun Young Kim [et al.] // *Journal of agricultural and food chemistry*. 2019. Vol. 67(45). P. 12419-12427. doi.org/10.1021/acs.jafc.9b01488.
21. Volatiles of *Lysimachia paridiformis* Var. *Stenophylla*, *Lysimachia fortunei* and *Lysimachia chikungensis* by HS-SPME-GC-MS / Jin-Feng Wei [et al.] // *Journal of traditional, complementary and alternative medicines*. 2014. Vol. 11(3). P. 70-75. doi.org/10.4314/ajtcam.v11i3.10.
22. PASSonline // Establishment of the Russian Academy of Medical Sciences Research Institute of Biomedical Chemistry named after V. N. Orekhovich RAMS. Available at: way2drug.com/passonline.html (Accessed: 28.02.2023).
23. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes // Kanehisa Laboratories. Available at: <https://www.kegg.jp/kegg/pathway.html> (Accessed: 28.02.2023).

SUMMARY

SPECIES OF THE GENUS *LYSIMACHIA* L.: PROSPECTS FOR STUDY AND USE IN MEDICINEKripak E.M., 1st year postgraduate student (ORCID: 0000-0002-3551-5632)

Supervisor: Zhokhova E.V., candidate of pharmaceutical sciences, associate professor (ORCID: 0000-0002-9763-096X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: kripak.ekaterina@pharminnotech.com

Species of the genus loosestrife (*Lysimachia* L.) fam. Primulaceae are distributed throughout the world. Plants of this genus are widely used in traditional medicine in many countries. Currently, an active search is underway for natural components with pronounced biological activity. Especially popular as their source is vegetable raw materials, including plants of the loosestrife genus. This paper provides a review of the studied species of the loosestrife genus growing on the territory of Russia, as well as a prediction of the *in silico* biological activity of isolated compounds from the herb of the yellow loosestrife.

Keywords: *Yellow loosestrife, Lysimachia vulgaris, PASSonline, in silico, biological activity.*

REFERENCES

1. Phytochemical study of loosestrife herb (*Lysimachia vulgaris* L.): isolation and determination of the structure of secondary metabolites / E. M. Kripak [et al.] // Drug development and registration. 2022. V. 11(4). P. 170–176. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-170-176> (in Russ).
2. Triterpenoid saponins from *Lysimachia davurica* / B. Liang [et al.] // Chemical and pharmaceutical bulliten. 2006. Vol. 54(10). P. 1380-1383. doi: 10.1248/cpb.54.1380.
3. Yellow loosestrife (*Lysimachia vulgaris* var. *davurica*) ameliorates liver fibrosis in db/db mice with methionine- and choline-deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis / Yang-Ju Son [et al.] // BMC complementary medicine and therapies. 2021. Vol. 21(1). P. 44. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03212-6>
4. Cholinesterase and Tyrosinase Inhibitory Potential and Antioxidant Capacity of *Lysimachia verticillaris* L. and Isolation of the Major Compounds / U. Özgen [et al.] // Turkish journal of pharmaceutical sciences. 2020. Vol. 17(5). P. 528-534. doi: 10.4274/tjps.galenos.2019.71598
5. Cytotoxic activity of embelin from *Lysimachia punctata* / I. Podolak [et al.] // Fitoterapia. 2005. Vol. 76(3-4). P. 333-335. doi: 10.1016/j.fitote.2005.02.006. PMID: 15890461.
6. Evaluation of antibacterial, antitumor, antioxidant activities and phenolic constituents of field-grown and *in vitro*-grown *Lysimachia vulgaris* L. / A. B. Yildirim [et al.] // African journal of traditional, complementary and alternative medicines. 2017. Vol. 14(2). P. 177-187. doi: 10.21010/ajtcam.v14i2.19
7. *Lysimachia clethroides* extract promote vascular relaxation via endothelium-dependent mechanism / Jung-Ok Lee [et al.] // Journal of cardiovascular pharmacology. 2010. Vol. 55(5). P. 481-488. doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181d7066f.
8. Bioactive carboxylic acids from *Lysimachia clethroides* / Dong Liang [et al.] // Journal of Asian natural products research. 2013. Vol. 15(1). P. 59-66. doi.org/10.1080/10286020.2012.745855.
9. Contribution of individual flavonoids in *Lysimachia* species to the antioxidant capacity based on HPLC-DPPH assay / A. Toth [et al.] // Natural product research. 2018. Vol. 32(17). P. 2058-2061. doi.org/10.1080/14786419.2017.1359176.
10. *Lysimachia clethroides* Duby extract attenuates inflammatory response in Raw 264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide and in acute lung injury mouse model / Do-Wan Shim [et al.] // Journal of ethnopharmacology. 2013. Vol. 150(3). P. 1007-15. doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.056.
11. Effects of Flavonoids in *Lysimachia clethroides* Duby on the Activities of Cytochrome P450 CYP2E1 and CYP3A4 in Rat Liver Microsomes / Zhi-Juan Zhang [et al.] // Molecules. 2016. Vol. 21(6). P. 738. doi.org/10.3390/molecules21060738.
12. Growth inhibitory and apoptosis inducing by effects of total flavonoids from *Lysimachia clethroides* Duby in human chronic myeloid leukemia K562 cells / Yan-li Liu [et al.] // Journal of ethnopharmacology. 2010. Vol. 131(1). P. 1-9. doi.org/10.1016/j.jep.2010.04.008.
13. Cytotoxic triterpenoid saponins from *Lysimachia clethroides* / Dong Liang [et al.] // Journal of natural products. 2011. Vol. 74(10). P. 2128-2136. doi.org/10.1021/np2004038.
14. A new ultra-high pressure liquid chromatography method for the determination of antioxidant flavonol aglycones in six *Lysimachia* species / A. Toth [et al.] // Natural product research. 2016. Vol. 30(20). P. 2372-2377. doi.org/10.1080/14786419.2016.1174233.
15. Isocoumarins and Benzoquinones with Their Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression Inhibitory Activities from Dried Roots of *Lysimachia vulgaris* / Pisey Pel [et al.] // ACS Omega. 2022. Vol. 50(7). P. 47296–47305. doi.org/10.1021/acsomega.2c06660.
16. A new ultra-high pressure liquid chromatography method for the determination of antioxidant flavonol aglycones in six *Lysimachia* species / A. Toth [et al.] // Natural product research. 2016. Vol. 30(20). P. 2372-2377. doi.org/10.1080/14786419.2016.1174233.
17. A new cytotoxic triterpene saponin from *Lysimachia nummularia* L. / Irma Podolak [et al.] // Carbohydrate research. 2013. Vol. 30(20). P. 16-20. doi.org/10.1016/j.carres.2013.04.005.
18. Flower scent of floral oil-producing *Lysimachia punctata* as attractant for the oil-bee *Macropis fulvipes* / S. Dötterl [et al.] // Journal of chemistry ecology. 2007. Vol. 33(2). P. 441-445. doi.org/10.1007/s10886-006-9237-2.

19. The influence of LTS-4, a saponoside from *Lysimachia thyrsoiflora* L., on human skin fibroblasts and human melanoma cells / Agnieszka Galanty [et al.] // Cellular and molecular biology letters. 2008. Vol. 13(4). P. 585-598. doi.org/10.2478/s11658-008-0013-x.
20. Reduction of Hepatic Lipogenesis by Loliolide and Pinoresinol from *Lysimachia vulgaris* via Degrading Liver X Receptors / Sun Young Kim [et al.] // Journal of agricultural and food chemistry. 2019. Vol. 67(45). P. 12419-12427. doi.org/10.1021/acs.jafc.9b01488.
21. Volatiles of *Lysimachia paridiformis* Var. *Stenophylla*, *Lysimachia fortunei* and *Lysimachia chikungensis* by HS-SPME-GC-MS / Jin-Feng Wei [et al.] // Journal of traditional, complementary and alternative medicines. 2014. Vol. 11(3). P. 70-75. doi.org/10.4314/ajtcam.v11i3.10.
22. PASSonline // Establishment of the Russian Academy of Medical Sciences Research Institute of Biomedical Chemistry named after V. N. Orekhovich RAMS. Available at: way2drug.com/passonline.html (Accessed: 28.02.2023).
23. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes // Kanehisa Laboratories. Available at: https://www.kegg.jp/kegg/pathway.html (Accessed: 28.02.2023).

УДК 57.2788

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Кузьмина Ю.С., студ. 4 курса

Руководители: Орехова И.А., к. б. н., доцент (ORCID: 0000-0003-4078-7023, Researcher ID: I-5507-2018),

Щеголев А.Е., к.х.н., доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: yuliya.kuzmina@spcru.ru

В статье представлены результаты проведенного анализа изучения биологической активности некоторых кремнийорганических соединений, а также сравнительная характеристика методов исследования биологической активности наиболее важных соединений кремния. Определены основные направления проявления воздействия кремнийорганических соединений на организм человека, а также другие объекты живой природы, например, зерновые культуры, животных.

Ключевые слова: биологическая активность, кремнийорганические соединения, силаны, силатраны, методы определения биологической активности, перекисное окисление липидов.

В настоящее время подтверждена высокая биологическая активность и безопасность ряда кремнийорганических соединений. Малоизученными в этой области являются силаны – соединения кремния с водородом общей формулы $\text{Si}_n\text{H}_{2n+2}$. Для оценки проявлений биологической активности и выбора оптимального метода ее изучения необходимо провести сбор и анализ литературных данных о кремнийорганических соединениях, их свойствах, подходах к экспериментальной работе с соединениями кремния.

Целью данного исследования является поиск и анализ литературных данных о биологической активности кремнийорганических соединений, а также сравнительная характеристика методов исследования биологической активности наиболее важных Si-органических соединений.

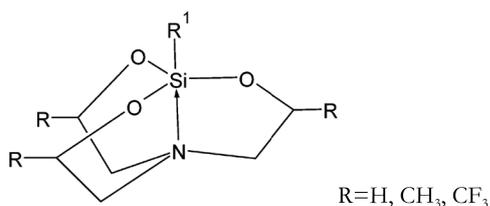
В соответствии с поставленными задачами настоящего исследования:

- 1) охарактеризованы виды биологической активности кремнийорганических соединений
- 2) изучены основные методы определения биологической активности
- 3) выбрана методика определения влияния кремнийорганических соединений на перекисное окисление липидов, наиболее пригодная для осуществления в химической лаборатории.

Значительный интерес к химии кремнийорганических соединений вызван прежде всего тем, что среди них найден ряд веществ, обладающих высокой и специфической биологической активностью [1]. Одной из наиболее изученных является группа силатранов, которые являются первыми представителями устойчивых внутрикомплексных органических производных пентакоординированного кремния и весьма подробно изучены разнообразными физическими методами. Строение силатранов $\text{R-Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$, изучено методами определения дипольных моментов, ИК, УФ, ЯМР, ЯКР-спектроскопии, массспектрометрии, рентгеновской дифракции, квантовохимических расчетов. Показано, что в молекулах силатранов межатомное расстояние $\text{N}\dots\text{Si}$ составляет 2.1-2.5 Å, что значительно меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атома кремния и азота (3.5 Å). Это является убедительным доказательством существования взаимодействия между этими атомами. При этом связь $\text{N}\rightarrow\text{Si}$ направлена внутрь силатранового остова. Именно благодаря трансаннулярной (сквозной кольцевой) связи $\text{N}\rightarrow\text{Si}$ силатраны имеют уникальную трициклическую «атрановую» структуру [2].

Удивительная биологическая активность силатранов обнаружена М.Г. Воронковым, Я.Я. Балткайсом и Г.И. Зелчаном еще несколько десятилетий назад и до сих пор привлекает широкое внимание. В дальнейшем было обнаружено, что многие силатраны, содержащие алифатический заместитель R, практически не токсичны и обладают широким спектром полезного биологического действия на все живые организмы [3].

Биологическую активность силатранов $N(CH_2CH_2O)_3Si-R$ связывают с наличием донорно-акцепторной связи $N \rightarrow Si$, приводящей к образованию необычной компактной трициклической структуры и высоким дипольным моментом их молекул.



Строение молекулы силатрана.

За счет образования водородных связей липидов и белков с атомами кислорода и диполь-дипольного взаимодействия происходит хемосорбция молекулы силатрана на поверхности клеточных мембран, а затем и проникновение силатрана или его метаболитов в саму клетку. Таким образом, исследования биологической активности силатранов привели к созданию новых лекарственных препаратов и средств химизации сельского хозяйства: адаптогенов, стимуляторов роста и продуктивности животных, птиц, насекомых и растений [4].

Из нетоксичных силатранов наиболее изучены 1-(хлорметил)силатран – мивал (от начальных букв имен своих авторов – Михаил Воронков и Валерий Дьяков) и 1-(этоксисилатран – мигуген. Указанные соединения обладают широким спектром биологического действия и наиболее исследованный в этом плане –1-хлорметилсилатран (мивал).

Таблица – Биологическая активность силатранов

Вид биологической активности	Мивал	Мигуген
Иммуностимуляция	+	-
Активация противосвертывающей системы	+	-
Регенерационная	-	+
Проллиферативно-репаративная	+	+
Пилоготропная	+	+
Стимуляция роста и продуктивности растений и микроорганизмов	+	+
Адаптогенность	+	+
Ингибиторы окисления (антиоксидантная)	+	-
Стабилизация мембран	+	-
Антигемолитическая	+	-

Одним из наиболее интересных проявлений биологического действия мивала, мигугена и некоторых их аналогов является способность значительно ускорять биосинтез белка и нуклеиновых кислот, а следовательно, и все процессы, с которыми он связан, и в частности развитие и регенерацию соединительной и эпителиальной тканей. Способность ряда силатранов быть удобными донорами кремния, а точнее ортокремниевой кислоты $Si(OH)_4$, а также интенсифицировать биосинтез белка и нуклеиновых кислот привела к изучению возможности их использования для лечения ран, ожогов и язв. По данным гистологических исследований, при лечении ран силатранами наблюдается более ранняя фибробластическая реакция, формирование коллагеновых волокон и дифференцировка соединительной ткани. Силатраны стимулируют развитие грануляционнофиброзной ткани в раневых дефектах путем интенсификации и пролиферации клеток и повышения их биосинтетической активности. Благодаря этому усиливается накопление в ткани соединительнотканых биополимеров и формирование оптимальных структурных свойств ткани. Силатраны обладают стимулирующим действием на общий белковый синтез и биосинтез коллагена в хрящевой ткани куриных эмбрионов. Наиболее эффективным из них является 1-(метил)силатран. Этот эффект, вероятно, связан с непосредственным влиянием силатранов на аппарат клеток, синтезирующих белок. Многолетние эксперименты позволили установить, что некоторые силатраны, особенно 1-(этоксисилатран)-, 1-(изопропокси)- и 1-(хлорметил)силатран эффективно интенсифицируют рост шерсти у некоторых видов животных, не вызывая никаких побочных эффектов. Это позволило передать изученные препараты для клинических исследований как средства против преждевременного выпадения волос. 1-(Этоксисилатран) обладает широким спектром адаптогенного действия, т.е. помогает организму приспособляться к неблагоприятным условиям существования. В частности, он повышает устойчивость животных к интенсивным физическим нагрузкам, к недостатку кислорода на больших высотах и к низким температурам. Представляется весьма перспективным изыскание среди данного класса соединений новых типов психотропных средств. И действительно, уже простейшие замещенные силатраны усиливают наркотическое действие гексобарбитала. Они дают обезболивающий и седативный (успокаивающий) эффект. Достаточно активным в этом отношении является даже 1-(метил)силатран. Синтезированы силатраны, оказывающие благоприятное влияние на расстроенные центральную нервную систему и психику (нейротропный и психотропный эффекты). Введение ряда силатранов (10^{-3} - 10^{-9} мкг/мл) вызывает изменение функциональной активности клеток крови. Мивал тормозит агрегацию тромбоцитов крови, вызванную АДФ [5].

Механизм мембраностабилизирующего действия 1-(хлорметил)силатрана заключается в его способности увеличивать отрицательный заряд мембран за счет адсорбции соединения в липидной фазе мембран и изменять ее вязкостно-упругие свойства.

Этоксисилатран обладает избирательным действием на грибы и бактерии. Может использоваться как эффективный ингибитор и/или стимулятор жизнедеятельности микроорганизмов. Способен ингибировать или наоборот стимулировать рост грибов и бактерий.

Силатраны проявляют выраженный противоопухолевый эффект, *in vitro* ингибируя способность опухолевых клеток к инвазии, *in vivo* задерживая рост опухоли и продлевая жизнь животных. Зависимость этого эффекта от строения силатранов и природы заместителя X позволяет надеяться найти среди них и их структурных аналогов соединения, перспективные в качестве нетоксичных противоопухолевых средств. Этоксисилатраны стимулируют образование коллагена, интенсифицируют развитие соединительнотканной стромы и эффективно тормозят рост опухолевой паренхимы без ущерба для здоровья органов и тканей [6].

Ряд работ различных авторов посвящено использованию силатранов в сельском хозяйстве, а именно, в растениеводстве. Кроме стимулирующего действия, проявляющегося на урожайности растений, обработка посевного и посадочного материала сельскохозяйственных культур также приводила к повышению стрессоустойчивости к неблагоприятным факторам внешней среды – заморозкам и высоким температурам. Интересным направлением использования кремнийорганических соединений в растениеводстве является использование их в комбинации с микроэлементами для создания микроудобрений хелатного типа. Для таких комбинированных препаратов показано, что внесение их в почву способствует синтезу в апикальных меристемах проростков пшеницы, в первую очередь ауксинов, а затем в развивающихся листьях гиббереллинов. Повышение активности фитогормонов, в свою очередь, активизирует синтез ДНК, РНК, деятельность ферментов, что приводит к стимуляции деления, роста и дифференциации клеток, т.е. процессов, лежащих в основе морфогенеза [7].

Изучена биологическая активность полимерных силатранов по отношению к различным сортам пшеницы. При этом было установлено, что энергия прорастания семян в присутствии полимерных силатранов была выше контроля, и увеличивалась с увеличением содержания силатрана в полимере [8].

В литературных источниках описан ряд методов изучения биологической активности силатранов. Например, тестируют противогрибковую активность силатрансодержащих полимеров в отношении фитопатогенных грибов *Verticillium dahliae*. Степень ингибирования роста колоний грибов определяли как отношение диаметра колонии, выросшей в присутствии силатрансодержащих соединений, к диаметру колонии, выросшей на питательной среде без этих соединений. Во всех биологических экспериментах использовали $4,5 \times 10^{-7}$ моль Λ^{-1} силатрана, поскольку было показано, что эта концентрация является оптимальной для выявления физиологической активности силатранов. Данный эксперимент требует наличие определенного вида грибов, а также большое количество времени, так как требуется измерение диаметра выросшей колонии [8].

В исследовании Истратова изучали влияние полимеров на онтогенез растений используя полимерные и низкомолекулярные силатраны, проводили лабораторные испытания их биологической активности по отношению к пшенице сорта «Яровая Харьковская 46». Использовали следующую методику: в большие чашки Петри на нескольких слоях фильтровальной бумаги, увлажненной дистиллированной водой (контроль) или водным раствором исследуемых полимеров, помещали по 20 семян. Проращивание семян проводили в климат камере при температуре 25°C и тусклом свете в дневное время, повторность опытов – пятикратная. На пятый день определяли энергию прорастания и длину корневой системы проростков. Исследование характеризуется значительной продолжительностью и требует наличия определенных материалов и оборудования [9].

Изучение противоопухолевой активности силатранов проводили на лабораторных животных. Например, противоопухолевое действие 1-(хлор-метил)силатрана (ХМС) при пероральном введении изучено на белых беспородных крысах. При введении ХМС здоровым крысам в дозе 100 мкг/кг с интервалом в 72 часа признаки токсичности отсутствуют. ХМС не оказывает существенного влияния на комплементарную активность сыворотки крови, а количество лейкоцитов периферической крови после 5-ти введений увеличилось в 1.5 раза, удерживаясь на этом уровне до окончания введения вещества. Многократное введение животным ХМС в определенной дозе тормозит рост карциномы Герена на 31,3%, а саркомы 45 лишь на 14%. Введение ХМС крысам с карциномой Герена в более поздние сроки после перевивки опухоли не предотвращает рост новообразований и последующую гибель животных. Тем не менее, продолжительность жизни животных, которым вводили препарат, увеличивается на 6,3 дня по сравнению с контролем. Таким образом, силатраны проявляют выраженный противоопухолевый эффект, *in vitro* ингибируя способность опухолевых клеток к инвазии, *in vivo* задерживая рост опухоли продлевая жизнь животных. Такое исследование предполагает наличие лабораторных животных, условий для их содержания, а также характеризуется значительной продолжительностью [6].

Одним из методов изучения биологической активности в исследовании Каплана представлено влияние силатранов на функциональную активность тромбоцитов. Инкубация тромбоцитов 1-хлорметилсилатраном вызывает существенное ингибирование АДФ-индуцированной агрегации. В опытах на лимфоцитах изучена устойчивость клеток к агрессивным факторам среды. В роли агрессивных факторов использовали механическое, температурное и химическое раздражение. Установлено повышение толерантности лимфоцитов к разрушению при использовании доз силатранов 10–3–10–9 М/мл [10]

Одним из важных механизмов повреждения клеточных мембран является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ). На моделях липосом, полученных из яичного желтка, показано антиокислительное действие 1-(хлор-метил)си-

латрана в диапазоне концентраций 10^{-6} – 10^{-8} М. Авторы предполагают, что силатраны не являются истинными ингибиторами свободно-радикальных процессов, а воздействуют на процессы ПОЛ опосредованно путем изменения мембранной структуры в сторону ее стабилизации. Данная экспериментальная методика предполагает использование прибора с хемилюминисцентным детектором или фотометра, а также необходимо проводить экстрагирование липидов из клеток с использованием смесей органических растворителей [11].

В литературных данных представлено исследование токсического действия силатранов, содержащих ароматические заместители, на лабораторных животных. Свойства 1-фенилсилатрана изучены на белых мышах при внутрибрюшинном введении. Уже в дозах порядка 0.1-0.25 мг/кг данное соединение вызывает выраженное двигательное возбуждение животного, нередко сопровождающееся изменением положения хвоста, типичным для действия морфина. Одновременно у мышей наблюдается выраженная одышка. В несколько больших дозах (0.35 мг/кг) 1-фенилсилатран после описанных явлений вызывает приступы клонико-тонических судорог. Под влиянием доз около 0,4 мг/кг такой судорожный эффект часто завершается смертью животных [12].

Способность силатранов стимулировать биосинтез белка вызвала интерес к изучению их влияния на рост, развитие и шелкопродуктивность тутового и дубового шелкопряда, поскольку шелковая нить, выделяемая гусеницами, имеет белковую природу. Изучалось влияние мивала и мигугена. Общее действие препаратов оценивалось по весу гусениц, их выживаемости и плодовитости, а также по основному показателю продуктивности тутового шелкопряда – весу коконов, оболочек. Полученные результаты свидетельствуют, что все изученные силатраны проявляют стимулирующее действие на гусениц тутового шелкопряда.

Также на животных было установлено, что мивал интенсифицирует биосинтез ДНК, РНК и белка в быстро развивающихся клетках. Например, в клетках печени. Влияние мигугена на восстановление регенерирующей печени крыс изучено на белых крысах-самцах, у которых удалялось 2/3 этого органа. Оперированным животным ежедневно вводилась терапевтическая доза (100 мг/кг) мигугена. Контрольные животные получали соответствующий объем физиологического раствора. Протекание процесса регенерации контролировалось по весу печени. Установлено, что мигуген интенсифицирует восстановление веса печени, увеличивая ее прирост на 11-12% и оказывает благоприятное влияние на печень и общее состояние организма [13].

Анализ доступности, достоинств и недостатков различных методов определения биологической активности, проведенный в настоящем исследовании, позволил определить наиболее пригодной для выполнения в условиях нашей лаборатории методику определения влияния силатранов на процессы перекисного окисления липидов. Процессы перекисного окисления липидов в биологических мембранах протекают в определенных условиях и последовательности, в конечном итоге приводят к их деградации. Таким образом, информацию о структурных изменениях, лежащих в основе распада мембран, можно получить при изучении кинетики ПОЛ с точки зрения определения механизма их защитного действия на биологические мембраны [14].

Исследование может быть проведено на моделях липосом. Показано антиокислительное действие 1-(хлор-метил) силатрана в диапазоне концентраций 10^{-6} – 10^{-8} М.

Для проведения эксперимента необходимо экстрагировать липиды из животной или растительной ткани. При использовании животной ткани наиболее эффективной экстракции можно добиться с использованием однофазной системы растворителей – хлороформ–метанол–вода (1:2:0,8). Полученный экстракт разбавляют одним объемом воды и хлороформа. Образующаяся при этом двухфазная система имеет следующий вид: нижний слой – раствор хлороформа – представляет собой практически свободный от загрязнений липидный экстракт. В верхний слой – смесь воды и метанола (1:0,9) – переходят водорастворимые нелипидные примеси.

При использовании растительной ткани для извлечения липидов из фотосинтезирующих (например, листья шпината) и нефотосинтезирующих (например, морковь) растительных тканей для инактивации ферментов анализируемый материал гомогенизируют в смеси хлороформ – метанол [15].

К липидной эмульсии добавляют 0,2 мл 1×10^{-2} М раствора исследуемого антиоксиданта (маннит, глутатион, α -токоферол (или инол). Реакцию перекисного окисления липидов запускают добавлением 0,2 мл 2×10^{-2} М раствора FeSO_4 и 0,2 мл 0,2 М раствора H_2O_2 (реакция Фентона).

Параллельно готовят две контрольных пробирки для проверки:

- перекисного окисления липидов в отсутствие антиоксиданта (к липидной эмульсии добавляют растворы FeSO_4 и H_2O_2 , а вместо раствора антиоксиданта – дистиллированную воду);
- самопроизвольного или автоокисления липидов (к липидной эмульсии вместо растворов антиоксиданта, FeSO_4 и H_2O_2 добавляют дистиллированную воду).

Пробирки помещают в термостат и выдерживают при температуре 37°C в течение 24 ч. Затем к 0,5 мл содержимого каждой пробирки последовательно вносят:

- 0,5 мл 1%-ного раствора тритона X-100;
- 0,2 мл 0,6 М раствора HCl ;
- 0,8 мл 0,06 М раствора 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК) в 50%-ном этаноле с 1% тритона X-100.

Пробирки нагревают в кипящей водяной бане в течение 10 мин. Затем их охлаждают при температуре 15°C на протяжении 30 мин. Для стабилизации окраски после охлаждения пробирок к смеси добавляют 0,2 мл 5 мМ раствора трилона Б и 5 мл 96%-ного этанола.

Измеряют экстинкцию растворов при 532 нм в кюветках ($l = 0,5$ см) на фотоэлектроколориметре против контрольной пробы, содержащей растворы тритона X-100, HCl и 1%-ный раствор тритона X-100 в 50%-ном этаноле вместо раствора ТБК.

Каждое определение проводят 3 раза и за результат измерения принимают среднее арифметическое значение экстинкции.

Сравнивают между собой интенсивности окрашивания растворов, содержащих разные антиоксиданты и без них и рассчитывают количество малонового диальдегида в каждой пробе, используя коэффициент молярной экстинкции окрашенного триметинового комплекса:

$$C = \frac{E_{532}}{\epsilon l}$$

где C_{MA} – молярная концентрация малонового диальдегида, М;

E_{532} – поглощение или экстинкция раствора при 532 нм;

Σ – коэффициент молярной экстинкции триметинового комплекса, равный $1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$;

l – толщина кюветы, см.

Делают вывод о степени окисленности липидов и влиянии антиоксидантов на интенсивность перекисного окисления.

Выбор метода экстракции во многом зависит от химической природы липидов. Для предотвращения окисления кратных связей процесс экстракции рекомендуется вести в атмосфере инертного газа с использованием растворителей, свободных от перекисных соединений. Рекомендуемая температура экстракции не должна превышать комнатную. Экстракты липидов не упаривают досуха, а полученный сухой остаток сразу же растворяют в подходящем растворителе.

При экстракции липидов существует вероятность их деградации под действием собственных ферментов, поэтому для инактивации липаз и фосфатаз к экстрагенту добавляют спирт (метиловый или изопропиловый). Однако смеси растворителей, содержащих спирт, извлекают наряду с липидами и не липидные компоненты (сахара, аминокислоты, минеральные соли). В этом случае от не липидных компонентов экстракты липидов очищают при помощи колоночной хроматографии, диализа или промывкой водой [16].

Заключение. Был проведен анализ литературных данных о биологической активности кремнийорганических соединений. Установлено, что кремнийорганические соединения, в том числе силаны, могут проявлять следующие виды биологической активности: противоопухолевой, антиоксидантной, пилотропной, регенерационной, стабилизации мембран, адаптогенной.

На основании найденной в литературе информации можно предположить, что силаны обладают широкой биологической активностью и являются перспективными для исследований соединениями. Также проведена сравнительная характеристика методов исследования биологической активности наиболее важных Si-органических соединений. На основании анализа методик, представленных в литературе, выбрана наиболее приемлемая в условиях нашей химической лаборатории методика на основе изучения кинетики перекисного окисления липидов с точки зрения определения механизма защитного действия соединений кремния на биологические мембраны. Планируется проведение анализа с использованием данной методики.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.21.29 Элементоорганические соединения

34.05.17 Методы биологических исследований

ЛИТЕРАТУРА

- Андрианов К. А. Кремнийорганические соединения. Москва : ГНТИХЛ, 1955. 520 с.
- Садоркин В. Ф., Пестунович В. А., МГ Воронков Физическая химия силатранов // *Uspekhi khimii*. 1980. Т. 49. С. 789.
- Воронков М. Г., Зелчан Г. И., Лукевиц Э. Я. Кремний и жизнь. 2-е изд. Рига: Зинатне, 1978.
- Адамович С. Н. Атраны и ионные комплексы в дизайне биологически активных соединений : дис. // Иркутский ин-т химии им. А. Е. Фаворского СО РАН. Иркутск, 2014.
- Зеленков В. Н., Потапов В. В. Биологическая активность соединений кремния. Часть 1. Природные и синтетические кремнийсодержащие соединения. Медико-биологические аспекты (обзор литературы) // *Вестник РАЕН*. 2016. Т. 16. N 2. С. 3-12.
- Воронков М. Г., Барышок В. П. Противоопухолевая активность силатранов (обзор) // *Химико-фармацевтический журнал*. 2004. Т. 38. N 1. С. 5-10.
- Воронков М. Г., Барышок В. П. Силатраны в медицине и сельском хозяйстве. 2005.
- Istratov V. V., Vasnev V. A., Markova G. D. Biodegradable and Biocompatible Silatrane Polymers // *Molecules*. 2021. Vol. 26(7). 2021. P. 1893 <https://doi.org/10.3390/molecules26071893>
- Истратов В. В., Андреева Е. В., Васнев В. А. Полимерные силатраны и их биологическая активность // *Научный форум : Медицина, биология и химия*. 2018. С. 6-13.
- Каплан Е. Я. [и др.]. Некоторые аспекты механизма действия 1-(этоксид) силатрана // Тез. докл. III Всесоюз. конф. «Биологически активные соединения кремния, германия, олова и свинца». Иркутск, 1980. С. 75.
- Воронков М. Г., Барышок В. П. Влияние силатранов на физиологические функции животных и птиц // *Российский Химический Журнал*. 2005. Т. 49. N 3. С. 86.
- Воронков М. Г., Дьяков В. М. Силатраны. Новосибирск : Наука, 1978. 208 с.
- Мансурова Л. А. Влияние силатранов на пролиферативно-репаративную функцию соединительной ткани: Автореферат диссертации на соискание уч. ст. канд. биол. наук. Иркутск, 1980.

14. Бурлакова Е. Б., Храпова Н. Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // Успехи химии. 1985. Т. 54. N 9. С. 1540-1558.
15. Вострикова Н. А., Кузнецова О. А., Куликовский А. В. Методические аспекты извлечения липидов из биологических матриц // Теория и практика переработки мяса. 2018. Т. 3. N 2. С. 4-21. <https://doi.org/10.21323/2414-438X-2018-3-2-4-21>
16. Некрасов Э. В. Методы анализа перекисного окисления липидов в медико-биологических исследованиях // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. N. 46. С. 98-108.

SUMMARY

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF METHODS
FOR DETERMINING THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF ORGANOSILICON COMPOUNDS**

Kuzmina Yu.S., 4th year student

Advisor: **Orekhova I.A.**, candidate of biological sciences, docent (ORCID: 0000-0003-4078-7023, Researcher ID: I-5507-2018),

Schegolev A.Y., candidate of chemical sciences, docent
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: yuliya.kuzmina@spcpu.ru

The article presents the results of the analysis of the study of the biological activity of some organosilicon compounds, as well as comparative characteristics of methods for studying the biological activity of the most important silicon compounds. The main directions of the manifestation of the effects of organosilicon compounds on the human body, as well as other objects of wildlife, for example, cereals, animals, are determined.

Keywords: *biological activity, organosilicon compounds, silanes, silatrans, methods for determining biological activity, lipid peroxidation.*

REFERENCES

1. Andrianov K. A. organosilicon compounds. Moscow: GNTIHL, 1955. 520 p. (in Russ)
2. Sadorkin V. F., Pestunovich V. A. MG Voronkov Physical chemistry of silatranes // Uspekhi khimii. 1980. Vol. 49. P. 789. (in Russ).
3. Voronkov M. G., Zelchan G. I., Lukevits E. Ya. Silicon and life. 2nd ed. Riga: Zinatne, 1978. (in Russ).
4. Adamovich S. N. Atrans and ionic complexes in the design of biologically active compounds: dis. // Irkutsk Institute of Chemistry named after A. E. Favorsky SB RAS. 2014. Irkutsk. (in Russ).
5. Zelenkov V. N., Potapov V. V. Biological activity of silicon compounds. Part 1. Natural and synthetic silicon-containing compounds. Medico-biological aspects (literature review) // Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences. 2016. Vol. 16(2). P. 3-12. (in Russ).
6. Voronkov M. G., Baryshok V. P. Antitumor activity of silatranes (review) // Chemical and Pharmaceutical Journal. 2004. Vol. 38(1). P. 5-10. (in Russ).
7. Voronkov M. G., Baryshok V. P. Silatrans in medicine and agriculture. 2005. (in Russ)
8. Istratov V. V., Vasnev V. A., Markova G. D. Biodegradable and Biocompatible Silatrane Polymers // Molecules. 2021. Vol. 26(7). 2021. P. 1893 <https://doi.org/10.3390/molecules26071893>
9. Istratov V. V., Andreeva E. V., Vasnev V. A. Polymer silatranes and their biological activity // Scientific forum : Medicine, biology and chemistry. 2018. P. 6-13. (in Russ).
10. Kaplan E. Ya. [et al.]. Some aspects of the mechanism of action of 1-(ethoxy) silatrane // Proc. report III All-Union. Conf. "Biologically active compounds of silicon, germanium, tin and lead". Irkutsk, 1980. P. 75. (in Russ).
11. Voronkov M. G., Baryshok V. P. Influence of silatranes on the physiological functions of animals and birds // Russian Chemical Journal. 2005. Vol. 49(3). P. 86. (in Russ).
12. Voronkov M. G., Dyakov V. M. Silatrans. Novosibirsk : Nauka, 1978. 208 p. (in Russ).
13. Mansurova L. A. Influence of silatranes on the proliferative-reparative function of connective tissue Abstract of the dissertation for the competition uch. Art. cand. biol. Sciences. Irkutsk, 1980 (in Russ).
14. Burlakova E. B., Khrapova N. G. Lipid peroxidation of membranes and natural antioxidants //Advances in Chemistry. 1985. Vol. 54(9). P. 1540-1558. (in Russ).
15. Vostrikova N. L., Kuznetsova O. A., Kulikovskiy A. V. Methodological aspects of lipid extraction from biological matrices // Theory and practice of meat processing. 2018. Vol. 3(2). P. 4-21. <https://doi.org/10.21323/2414-438X-2018-3-2-4-21> (in Russ).
16. Nekrasov E. V. Methods for the analysis of lipid peroxidation in biomedical research //Bulletin of physiology and pathology of respiration. 2012. N 46. P. 98-108. (in Russ).

УДК 61:615.074

ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКОЙ ПОДВИЖНОСТИ ПРЕПАРАТА КВ-R7943 МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Кулеева Ю.Ю., студ. 2 курса

Руководитель: Михайлова Н.В., кандидат химических наук, доцент
Институт медицинского образованияФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Российская Федерация
E-mail: ulak200317@gmail.com

В данном исследовании проведено изучение электрофоретической подвижности препарата КВ-R7943 в различных ведущих электролитах. Осуществлен поиск оптимальных условий определения препарата КВ-R7943 методом капиллярного электрофореза, которые могут быть положены в основу методики его количественного определения в тканях и биологических жидкостях.

Ключевые слова: капиллярный электрофорез, КВ-R7943, электрофоретическая подвижность, методика определения, нейропатическая боль, натрий-кальциевый обменник.

КВ-R7943 является селективным блокатором натрий-кальциевого обменника (NCX). NCX оказывает значимое влияние на ионную проводимость ионотропных рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDAR), участвующих в патогенезе нейропатического болевого синдрома. Благодаря опосредованному воздействию NCX на NMDAR возможно использование селективных блокаторов NCX, в частности КВ-R7943, для купирования нейропатической боли [1].

На данный момент проводятся исследования по изучению фармакокинетических свойств КВ-R7943. Уже существуют работы по исследованию фармакокинетических характеристик препарата КВ-R7943 методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием [1]. Этот метод является эффективным, но в то же время достаточно дорогостоящим и сложным в реализации. Поэтому для упрощения дальнейшего изучения распределения КВ-R7943 в тканях и биологических жидкостях является целесообразным изучение возможности использования альтернативного метода.

В качестве альтернативного метода был выбран капиллярный электрофорез, который обладает высокой эффективностью разделения, чувствительностью и селективностью. Важными преимуществами метода является малый расход исследуемого материала, высокая скорость анализа, простота использования и низкая себестоимость анализа.

Целью настоящей работы является изучение электрофоретической подвижности КВ-R7943, которое может быть положено в основу методики его количественного определения методом капиллярного электрофореза в тканях и биологических жидкостях. Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- 1) Измерить электрофоретическую подвижность КВ-R7943 и оценить эффективность его разделения в растворах разных ведущих электролитов;
- 2) Изучить влияние следующих факторов на электрофоретическую подвижность: температурный режим анализа (t, °C), прикладываемое во время разделения напряжение (U, кВ).
- 3) Осуществить выбор оптимальных условий для идентификации КВ-R7943 методом капиллярного электрофореза.

Материалы и методы. Объектом исследования является препарат КВ-R7943 в виде кристаллического порошка. КВ-R7943 – CAS 182004-65-5, метилсульфонат 2-[2-[4-(4-нитробензилокси)фенил]этил]изотиомочевинны (Taizhou Crene Biotechnology Co., Ltd, China). Молекулярная масса 427,5. Формула представлена на рисунке 1 [3].

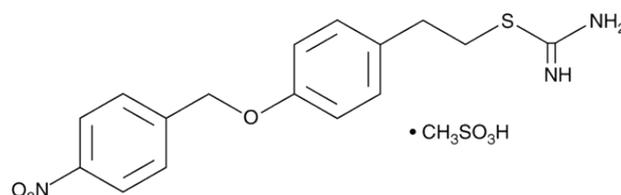


Рисунок 1. Химическая формула КВ-R7943

Определяемый препарат представляет собой соль метилсульфоновой кислоты, поэтому поиск и идентификация осуществлялись для катиона 2-[2-[4-(4-нитробензилокси)фенил]этил]изотиомочевинны.

Известно, что КВ-R7943 хорошо растворим в органических растворителях, таких как диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид. Растворимость КВ-R7943 в этих растворителях приблизительно 30 мг/мл [3]. Для растворения препарата был взят 1 мл ДМСО. Концентрация исходного раствора препарата КВ-R7943 в растворителе ДМСО составила 3,5 мг/мл.

Рабочие растворы препарата КВ-R7943 имели концентрацию 7–140 мкг/мл.

Приготовление растворов осуществлялось с помощью дозатора thermo scientific с варьируемым объемом дозирования 100–1000 мкл, дозатора thermo scientific с варьируемым объемом дозирования 10–100 мкл, пластиковых пробирок с крышками вместимостью 1,5 мл производства компании Eppendorf.

В работе использовали систему капиллярного электрофореза «Капель-105М», производства НПП АФ «Люмэкс», снабженную кварцевым капилляром с внешним полиимидным защитным покрытием (внутренний диаметр 75 мкм, внешний 365 мкм). Для регистрации электрофореграмм осуществляли прямое УФ – детектирование (190–380 нм) непосредственно в капилляре. Для сбора и обработки данных использовалось специализированное программное обеспечение «Эльфوران».

В качестве фоновых электролитов были взяты следующие буферные растворы: фталевый рН=4,01 (С=50 мМ); боратный рН=9,18 (С=10 мМ); фосфатный рН=6,86 (С=25 мМ).

Детектирование проводилось при длинах волн, соответствующих максимальному поглощению КВ-R7943, – 223 и 269 нм [3].

Результаты и обсуждение. Проведен капиллярный электрофорез раствора КВ-R7943 с концентрацией 70 мкг/мл в 3 буферных растворах: фталевом, фосфатном, боратном. Детектирование проводилось при длине волны 269 нм.

При использовании в качестве ведущего электролита фталевого буферного раствора не наблюдалось четкого идентификационного пика. При использовании фосфатного буферного раствора в качестве ведущего электролита эффективность электрофоретического разделения выше, чем в случае боратного буфера. Об этом свидетельствует большее число теоретических тарелок, рассчитанное по формуле:

$$N = 5,54 \times \left(\frac{t_m}{w_{1/2}} \right)^2$$

где t_m – время миграции аналита,

$w_{1/2}$ – ширина пика на половине высоты.

Электрофоретическая подвижность больше в боратном буферном растворе. Электрофоретическая подвижность рассчитана по формуле:

$$\mu_{эф} = \frac{L_{общ} \times L_{эфф}}{t_m \times U}$$

где $L_{общ}$ – общая длина капилляра,

$L_{эфф}$ – эффективная длина капилляра,

t_m – время миграции аналита,

U – разность потенциалов.

Сравнение фосфатного и боратного буферного раствора представлено в таблице 1. В качестве оптимального ведущим электролитом был выбран фосфатный буферный раствор на основании значительно более высокой эффективности разделения.

Таблица 1 – Сравнение результатов измерения КВ-R7943 в концентрации 70 мкг/мл в фосфатном и боратном буферном растворе при равных условиях

	Боратный буферный раствор, рН=9,18 (С=10 мМ)	Фосфатный буферный раствор, рН=6,86 (С=25 мМ)
Электрофоретическая подвижность ($\mu_{эф}$), см ² /мин*кВ	39,8	23,2
Число теоретических тарелок (N)	38575	370100

Детектирование проводилось при двух длинах волн – 223 и 269 нм. При детектировании на 269 нм на электрофореграмме отчетливо наблюдался один пик. При детектировании на 223 нм на электрофореграмме после первого пика появлялся второй неизвестный пик (рис. 2). Первый пик по времени миграции соответствовал пику на электрофореграмме с детектированием на 269 нм, поэтому был сделан вывод, что он принадлежит КВ-R7943. Было предположено, что второй пик принадлежит ДМСО, так как при длине волны 223 нм он способен поглощать свет [2]. Для подтверждения данной гипотезы был проведен капиллярный электрофорез водного раствора ДМСО при тех же условиях. На полученной электрофореграмме проявился четкий пик с временем миграции, соответствующим второму пику на рисунке 2.

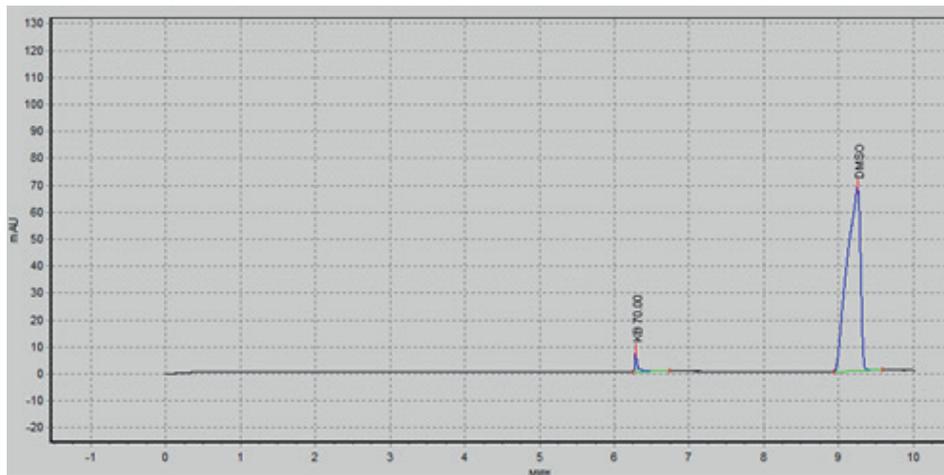


Рисунок 2. Электрофореграмма препарата KB-R7943 с растворителем ДМСО. Концентрация раствора 70 мкг/мл. Фосфатный буферный раствор pH=6,86 (C=25 мМ); $\lambda=223$ нм; $t=20^\circ\text{C}$; $U=20$ кВ

Выбор в качестве оптимальной длины волны 223 нм связан с более высокой чувствительностью, определяемой большим угловым коэффициентом градуировочного графика. Градуировочные графики представлены на рисунке 3.

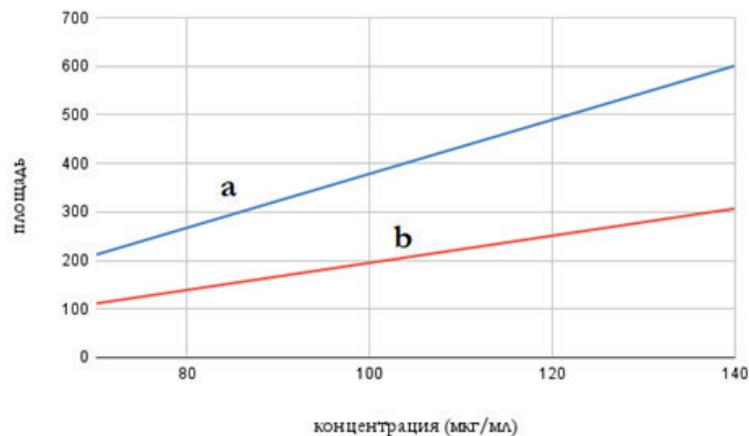


Рисунок 3. Графики зависимости площади пика на электрофореграмме от концентрации препарата KB-R7943 при длине волны а) 223 нм; б) 269 нм

В ходе исследования было изучено влияние следующих факторов на электрофоретическую подвижность: температурный режим анализа (t , $^\circ\text{C}$) и прикладываемые во время разделения напряжение (U , кВ). Температура оказывает влияние на вязкость электролита, процессы химического равновесия и сольватации. Прикладываемое напряжение – на скорость и направление ЭОП и электромиграции ионов, градиент температуры в капилляре.

В качестве оптимальной была выбрана температура $+20^\circ\text{C}$, характеризующаяся меньшим изменением профиля пика, чем при более высокой температуре.

В качестве оптимального напряжения было выбрано напряжение равное 20 кВ, поскольку при увеличении напряжения до 25 кВ и его снижении до 15 кВ происходит увеличение времени миграции аналита.

На основании изучения электрофоретической подвижности были выбраны следующие условия проведения анализа препарата KB-R7943 методом зонного капиллярного электрофореза, представленные в таблице 2.

Таблица 2 – Условия, выбранные в качестве оптимальных для измерения препарата KB-R7943 методом зонного капиллярного электрофореза

Буфер	Фосфатный буферный раствор (C = 25 мМ, pH = 6,68)
Проба	модельный раствор KB-R7943
Капилляр	Лэфф/Лобц = 50/60 см, ID = 75 мкм
Ввод пробы	30 мбар* (5с)
Напряжение	20 кВ
Детектирование	223 нм
Температура	$+20^\circ\text{C}$

Заключение. В данном исследовании измерена электрофоретическая подвижность KB-R7943 и оценена эффективность его разделения в растворах разных ведущих электролитов. Изучено влияние температурного режима анализа и прикладываемого во время разделения напряжения. На основе полученных результатов были выбраны оптимальные условия для идентификации KB-R7943 методом капиллярного электрофореза, а именно: фосфатный буферный раствор pH = 6,68; $\lambda=223$ нм; $t=20^\circ\text{C}$; $U=20$ кВ.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Изучение распределения препарата KB-R7943 в органах и отделах мозга крыс после внутривенного введения при помощи жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором / В. Ж. Дашиева, М. А. Бородин, М. В. Беляков [и др.] // Сборник трудов XXV научной школы-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии : Материалы школы-конференции, Москва, 27–28 октября 2021 года. Москва : Общество с ограниченной ответственностью «Квант Медиа», 2021. С. 79-83. DOI 10.24412/cl-36601-2021-1-79-83.

2. Исследования оптических спектров диметилсульфоксида (CH₃)₂SO / Е. Е. Майоров, А. А. Константинова, А. И. Шаламай [и др.] // Известия Тульского государственного университета. Технические науки. 2019. N 7. С. 212-223.

SUMMARY

STUDY OF ELECTROPHORETIC MOBILITY OF KB-R7943 BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS

Kuleeva Yu.Yu., 2nd year student

Scientific advisers: **Mikhailova N.V.**, Candidate of Chemical Sciences, associate professor

Institute of Medical Education

Almazov National Medical Research Centre

197341, St. Petersburg, Akkuratova str., 2, Russian Federation

E-mail: ulak200317@gmail.com

In this study, the electrophoretic mobility of KB-R7943 in various leading electrolytes was studied. The search for optimal conditions for the determination of the drug KB-R7943 by capillary electrophoresis has been carried out, which can be used as the basis for the method of its quantitative determination in tissues and biological fluids.

Keywords: *capillary electrophoresis, KB-R7943, electrophoretic mobility, determination procedure, neuropathic pain, sodium-calcium exchanger.*

REFERENCES

1. The study of kb-r7943 distribution in organs and departments of the brain in rats after intravenous administration using liquid chromatography with a mass spectrometric detector / V. Zh. Dashieva, M. A. Borodin, M. V. Belyakov [et al.] // Proceedings of the XXV scientific school-conference of young scientists on the physiology of higher nervous activity and neurophysiology : Materials of the school-conference, Moscow, October 27-28, 2021. Moscow : Kvant Media Limited Liability Company, 2021. P. 79-83. DOI 10.24412/cl-36601-2021-1-79-83. (in Russ).

2. Studies of optical spectra of dimethyl sulfoxide (CH₃)₂SO / E. E. Mayorov, A. A. Konstantinova, L. I. Shalamai [et al.] // Izvestiya Tula State University. Technical sciences. 2019. N 7. P. 212-223. (in Russ).

УДК 544.77.022.84

ВЛИЯНИЕ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ И УЛЬТРАЗВУКОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПРОЦЕСС НАБУХАНИЯ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ

Лебедев А.А., студ. 3 курса

Руководитель: **Васильева П.А.**, асп. 3 года обучения

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: andrej.lebedev@spcru.ru

Исследовали процесс набухания плодов софоры японской с различным размером частиц. Изучили влияние ультразвука на процесс набухания. Были построены графики зависимости степени набухания от размера частиц, определена максимальная степень набухания для каждого случая.

Ключевые слова: *плоды софоры японской, степень набухания, ультразвук, размер частиц.*

В современном мире фитопрепараты играют важную роль в фармацевтической отрасли [1]. Повсеместно широкое применение растительного материала в качестве исходного сырья для производства лекарственных средств в медицине

происходит благодаря уменьшению побочного действия при использовании препарата, низкой стоимости исходного сырья и обширному спектру действия. Немаловажным фактором развития этого направления является доверие потребителей. Современный покупатель доверяет больше препаратам растительного происхождения, нежели синтетического. Изучение процессов набухания частиц в разных условиях является важной составляющей для улучшения экстракции флавоноидов.

Цель работы. Изучение процесса набухания плодов софоры японской с разным размером частиц и при воздействии ультразвука.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использовались плоды Софоры японская.

Плоды софоры японской измельчали и просеивали с помощью сит размером 5, 2,1 и 0,5 миллиметров.

Набухание софоры японской определяли по увеличению объёма сырья в цилиндре на 10 мл и погрешностью 0,2 мл в течение 10, 20, 30, 40, 60, 90 и 120 минут. Затем рассчитали степень набухания при различных условиях по формуле:

$$a = \frac{V - V_0}{V_0}$$

где V – объём занимаемый софорой спустя время; V_0 – объём, занимаемый софорой в начале процесса.

Результаты и обсуждение. На рис. 1 представлена зависимость степени набухания частиц софоры японской от времени. Из графика видно, что кривая резко увеличивается в первые 30-40 минут, а затем выходит на насыщение.

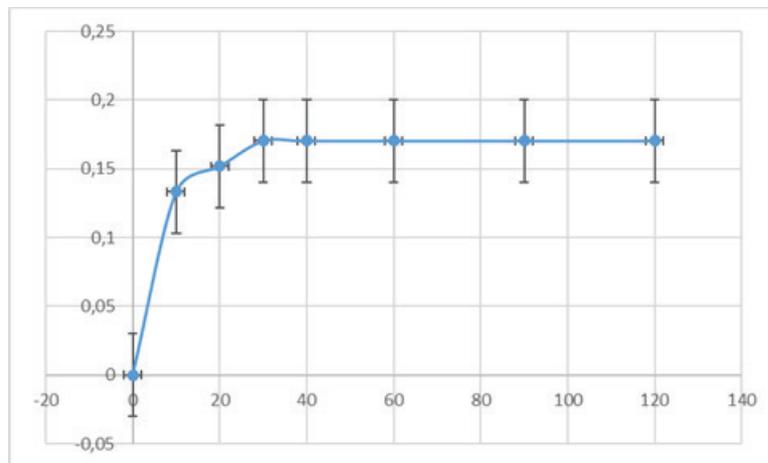


Рисунок 1. Кривая степени набухания софоры от времени при размере частиц 0,05-0,1 см

На рисунке 2 видно, что максимальное значение в рамках опыта было достигнуто только на 120 минуте.

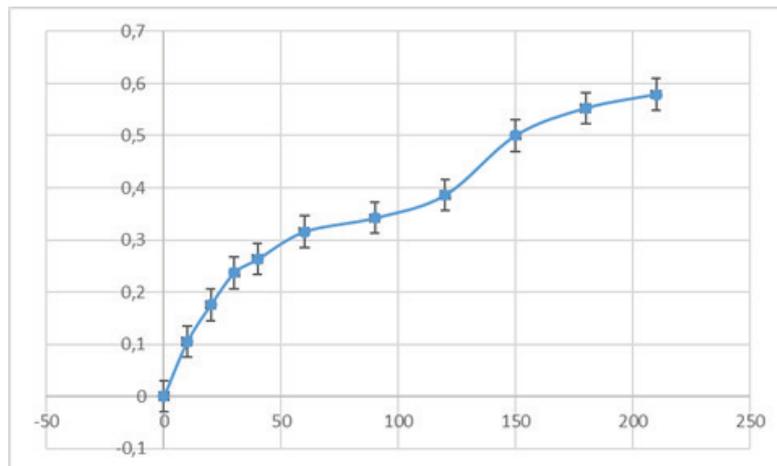


Рисунок 2. Кривая набухания софоры от времени при размере частиц 0,2-0,5 см

На рисунке 3 видно, что кривая вышла на плато также через 30-40 минут, что и на рисунке 1.

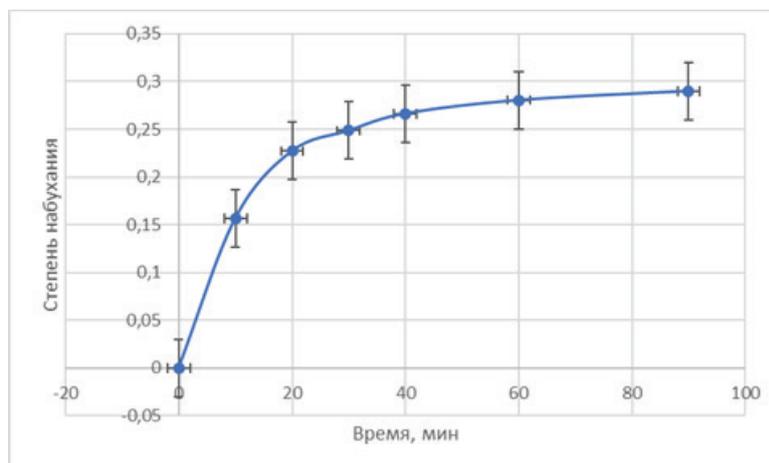


Рисунок 3. Кривая степени набухания в воде с размером частиц 0,1-0,2 см

На рисунке 4 в первые 20 минут набухание происходило просто в воде. Затем после 10 минут при ультразвуке значение резко увеличилось и сразу же вышло на постоянную величину.

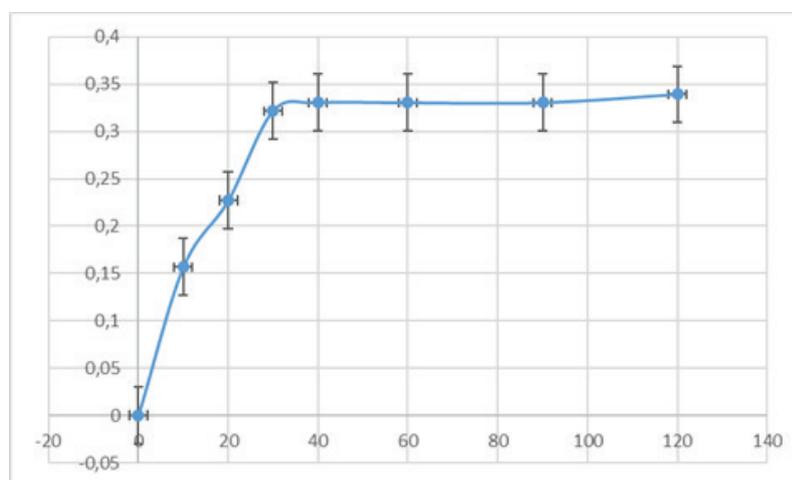


Рисунок 4. Кривая степени набухания при ультразвуке с размером частиц 0,1-0,2 см

Заключение. В работе установлено, что степень набухания сырья с маленьким размером частиц (0,05-0,1 см) в первые 30 минут стремительно увеличивается при набухании в воде, а затем выходит на плато. При сильном измельчении растительного сырья происходит разрушение клеток и в раствор переходят многие вещества, которые могут затруднять процесс набухания, образуя более вязкий раствор (например, слизи). При большом размере частиц набухание происходит более долго, в следствие того, что площадь контакта жидкости и стенок клетки увеличивается и вода поступает к ним более долго время. Поэтому было принято решение провести опыт дольше, чем 120 минут и было выявлено, что степень набухания больших частиц вышла на плато только на 150 минуте. Поэтому можно сделать вывод, что оптимальный размер частиц плодов софоры японской при набухании в воде оказался диаметр частиц 0,1-0,2 см. Так как при сравнении его с частицами меньшего диаметра, мы можем увидеть, что за то же время выхода кривой на плато, степень набухания у частиц с диаметром 0,1-0,2 см будет больше. Сопоставляя графики большого размера частиц и оптимального, видно, что степень набухания будет больше у крупных частиц. Но это значение достигается на 90 минут позднее, чем у оптимального 0,1-0,2 см.

При ультразвуке наблюдалось резкое увеличение степени набухания, после которого значение вышло на плато. Резкий выход кривой на постоянное значение может быть связан с разрушением структуры клеток ультразвуком. Также мы увидели помутнение раствора, что может объясняться экстракцией флавоноидов из клеток плодов софоры японской.

ЛИТЕРАТУРА

1. Flavonoids: chemistry, biochemistry, and applications / Ed. O. M. Andersen, K. R. Markham. Boca Raton : CRC Press Taylor & Francis Group, 2006. 1197 p.
2. Лобанова А. А. Будаева В. В., Сакович Г. В. Исследование биологически активных флавоноидов в экстрактах из растительного сырья // Химия растительного сырья. 2004. № 1. С. 47-52.
3. Феськова Е. В., Леонтьев В. Н., Игнатовец О. С., Адамцевич Н. Ю., Бесараб А. Ю. Условия экстракции и идентификации флавоноидов, стимулирующих регенерацию тканей // Труды БГТУ. Серия 2 : Химические технологии, биотехнология, геоэкология. 2019. № 1. 2019. С. 49-53.

4. Софора японская (*sophora japonica* L.) - перспективный источник получения субстанции изофлавоновой природы / О. Л. Сайбель, А. И. Радимич, В. И. Шейченко // Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии : сборник тезисов докладов пятой Междисциплинарной конференции, Судак, 15-18 сентября 2019 года. Судак: Издательство Перо, 2019. С. 215.

5. Изучение физико-химических характеристик дисперсий растительного сырья на основе плодов софоры японской, влияющих на процесс экстракции / П. А. Васильева, И. Б. Дмитриева, А. С. Чухно, Д. И. Нестерова, П. А. Чеботова // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине : сборник научных трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 02–03 декабря 2021 года. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, 2021. С. 48-56.

SUMMARY

THE EFFECT OF PARTICLE SIZE AND ULTRASONIC ACTION ON THE SWELLING PROCESS OF JAPANESE SOPHORA

Lebedev A.A., 3rd year student

Scientific advisor: **Vasilyeva P.A.**, third year PhD student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popova Street, 14, Russian Federation

E-mail: andrej.lebedev@spcpcu.ru

The process of swelling of Japanese sophora fruits with different particle sizes was investigated. The effect of ultrasound on the swelling process was studied. Graphs of the dependence of the degree of swelling on the particle size were constructed, the maximum degree of swelling for each case was determined.

Keywords: *fruits of Sophora japonica, degree of swelling, ultrasound, particle size.*

REFERENCES

1. Flavonoids: chemistry, biochemistry, and applications / Ed. O. M. Andersen, K. R. Markham. Boca Raton : CRC Press Taylor & Francis Group, 2006. 1197 p. <https://doi.org/10.1201/9781420039443>

2. Lobanova A. A., Budaeva V. V., Sakovich G. V. Study of biologically active flavonoids in extracts from plant materials // Chemistry of plant raw materials. 2004. N 1. P. 47-52. (in Russ).

3. Feskova E. V., Leontiev V. N., Ignatovets O. S., Adamtsevich N. Yu., Besarab A. Yu. Conditions for extraction and identification of flavonoids that stimulate tissue regeneration // Proceedings of BSTU Series 2: Chemical technologies, biotechnology, geocology. 2019. N 1. 2019. P. 49-53. (in Russ).

4. Sophora japonica (*sophora japonica* L.) – a promising source of obtaining a substance of isoflavonic nature / O. L. Saibel, A. I. Radimich, V. I. Sheichenko // Molecular and biological aspects of chemistry, pharmaceuticals and pharmacology: collection of abstracts of the fifth Interdisciplinary conference, Sudak, September 15-18, 2019. Sudak : Pero Publishing House, 2019. P. 215. (in Russ).

5. Study of the physico-chemical characteristics of dispersions of vegetable raw materials based on the fruits of Sophora Japonica, affecting the extraction process / P. A. Vasilyeva, I. B. Dmitrieva, A. S. Chukhno, D. I. Nesterova, P. A. Chekotova // Modern achievements of chemical and biological sciences in preventive and clinical medicine: collection of scientific papers of the 2nd All-Russian scientific and practical conference with international participation, St. Petersburg, December 02-03, 2021. St. Petersburg : North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 2021. P. 48-56. (in Russ).

УДК 61:615.1(06)

ХИМИЧЕСКАЯ ДЕСТРУКЦИЯ БОРТЕЗОМИБА КАК ЭТАП УТИЛИЗАЦИИ И ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОТХОДОВ

Малявко Д.А., студ. 4 курса, 3,5 года обучения

Руководитель: **Лукашов Р.И.**, к.фарм.н., доцент

Кафедра фармацевтической химии

Белорусский государственный медицинский университет

220083, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, Республика Беларусь

E-mail: dnepr687@mail.ru

Данная научная работа направлена на исследование химической деструкции бортезомиба при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Актуальность данного исследования обусловлена широким применением цитостатических лекарственных препаратов в стационарах и необходимостью обеспечения безопасной утилизации остатков этих лекарственных средств. В работе исследовали различные концентрации щелочи, которые могут использо-

ваться для деструкции бортезомиба в условиях щелочного гидролиза с разрывом пиперазинового ядра. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии применен для контроля процесса деструкции и определения эффективности применяемых химических реагентов. Результаты исследования могут использоваться для разработки новых методов утилизации и обезвреживания остатков цитостатических лекарственных средств для снижения их негативного воздействия на окружающую среду и здоровье человека.

Ключевые слова: бортезомиб, цитостатики, гидроксид натрия, химическая деструкция, токсичность, ВЭЖХ.

В настоящее время онкологические заболевания являются одной из главных причин смертности в мире. Для их лечения широко применяются цитостатики – лекарственные средства, которые оказывают влияние на процесс деления и роста клеток раковой опухоли. Однако отходы цитостатических лекарственных препаратов могут представлять опасность для здоровых людей и окружающей среды. Существующие методы утилизации, такие как высокотемпературное сжигание, захоронение на специальных полигонах или пиролиз, не гарантируют полную безопасность экосистем, поскольку могут вызвать загрязнение воздуха, водоемов и почвы.

При этом отходы цитостатических лекарственных средств образуются постоянно (например, согласно схем лечения во флаконе остается неиспользованный объем раствора, часть раствора остается в иглах, капельницах и т.п.). Такие отходы до полугода могут накапливаться перед сжиганием и, соответственно, негативно влиять на медицинский персонал, поэтому возникает потребность в снижении их токсичности для персонала перед проведением термической деструкции.

Один из цитостатических препаратов, бортезомиб, используемый для лечения множественной миеломы и мантийноклеточной лимфомы, также представляет опасность для человека и окружающей среды, если попадет в сточные воды и затем в естественные экосистемы. Одним из возможных направлений снижения токсичности этого препарата является химическая деструкция, целью которой является получение менее токсичных продуктов либо продуктов с меньшей температурой плавления [1, 2].

Цель: Изучить возможность применения химической деструкции бортезомиба на этапе утилизации и обезвреживания его фармацевтических отходов.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся раствор бортезомиба ([[(1R)-3-метил-1-[[[(2S)-1-оксо-3-фенил-2-(пиразинилкарбонил)амино]пропил]амино]бутил]бороновая кислота, приготовлен из порошка для приготовления раствора для инъекций 2 мг.

В качестве деструктирующего реагента использовали различные концентрации гидроксида натрия: 0,1 М, 0,5 М и 1,0 М. Изучены следующие растворы бортезомиба в конечном разведении 1 к 50:

- 1) раствор бортезомиба (исходный раствор);
- 2) раствор бортезомиба с 0,1 М NaOH;
- 3) раствор бортезомиба с 0,5 М NaOH
- 4) раствор бортезомиба с 1 М NaOH.

После смешивания растворов бортезомиба и щелочи смесь помещали на водяную баню на 1 ч с температурой около 65 °С.

Контроль полноты деструкции и образования побочных продуктов проводили с помощью жидкостного хроматографа UltiMate3000 с флуориметрическим и диодноматричным детекторами. Хроматографическое разделение проводили на колонке PerfectSil C18 (4,6 × 250 мм, размер частиц 5 мкм). Подвижная фаза представляла собой смесь подвижной фазы А (вода/ацетонитрил/муравьиная кислота, 71,5:28,5:0,1, об./об./об.) и подвижной фазы В (метанол/вода/муравьиная кислота, 80:20:0,1, об./об./об.). Применяли градиентное элюирование по следующей программе: 0/100, 30/100, 45/0, 70/0 (время (мин)/%А) при скорости потока 1,0 мл/мин. Детекцию осуществляли при длине волны 270 нм. Объем инъекции составил 20 мкл. Температура колонки составила 35 °С [1]. Обработка данных проводилась в программе «Chromeleon 7».

Результаты и обсуждение. В структуру бортезомиба (рисунок 2) входят две амидные связи, которые разрушаются при щелочном или кислотном гидролизе. Предпочтительно использовать щелочной гидролиз, так как в результате его выполнения образуется соль, у аниона которой есть два резонансных состояния, в отличие от кислоты, потенциально образующейся при кислотном гидролизе. Поэтому для гидролиза исследуемого соединения выбрали растворы щелочи с разной концентрацией щелочи.

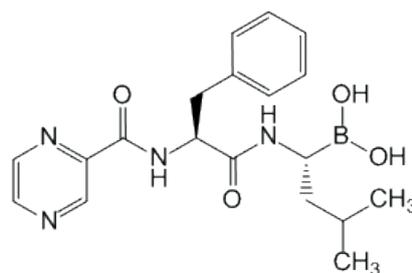


Рисунок 1. Структурная формула бортезомиба

Для исходного раствора и растворов после деструкции выполнили хроматографическое исследование методом ВЭЖХ. Основные хроматографические и спектральные характеристики бортезомиба и продуктов его деструкции представлены в таблице 1 и на рис. 3–6.

Таблица 1 – Хроматографические и спектральные характеристики бортезомиба и продуктов его деструкции

Название вещества	Время удерживания	Площадь хроматографического пика, mAU	Максимумы поглощения в спектрах
Бортезомиб	36,9	8,0552	212; 270
продукт деструкции 1 (0,1 М NaOH)	2,2	4,9706	197; 214
продукт деструкции 2 (0,1 М NaOH)	2,3	4,6349	196; 214
продукт деструкции 3 (0,1 М NaOH)	3,4	0,1531	214
продукт деструкции 4 (0,1 М NaOH)	49,2	0,6458	204; 250; 319
продукт деструкции 5 (0,1 М NaOH)	55,2	1,2565	202; 227; 276
продукт деструкции 6 (0,1 М NaOH)	57,3	0,6172	201; 223; 278
продукт деструкции 1 (0,5 М NaOH)	2,1	17,5109	200; 225
продукт деструкции 2 (0,5 М NaOH)	2,2	11,9264	221; 200
продукт деструкции 3 (0,5 М NaOH)	2,3	9,7130	200; 218
продукт деструкции 4 (0,5 М NaOH)	49,2	1,0273	197; 280
продукт деструкции 5 (0,5 М NaOH)	58,6	0,8962	203; 226; 276
продукт деструкции 6 (0,5 М NaOH)	61,9	0,9268	201; 220; 279
продукт деструкции 7 (0,5 М NaOH)	3,4	0,3288	216
продукт деструкции 1 (1,0 М NaOH)	2,1	2,6434	216
продукт деструкции 2 (1,0 М NaOH)	2,2	7,5910	217; 201
продукт деструкции 3 (1,0 М NaOH)	2,3	5,8139	219; 201
продукт деструкции 4 (1,0 М NaOH)	2,9	0,8308	201; 269
продукт деструкции 5 (1,0 М NaOH)	3,4	0,5650	215; 371; 555
продукт деструкции 6 (1,0 М NaOH)	49,2	1,2589	277; 197
продукт деструкции 7 (1,0 М NaOH)	58,6	1,0005	203; 226; 276
продукт деструкции 8 (1,0 М NaOH)	61,9	1,148	201; 219; 278

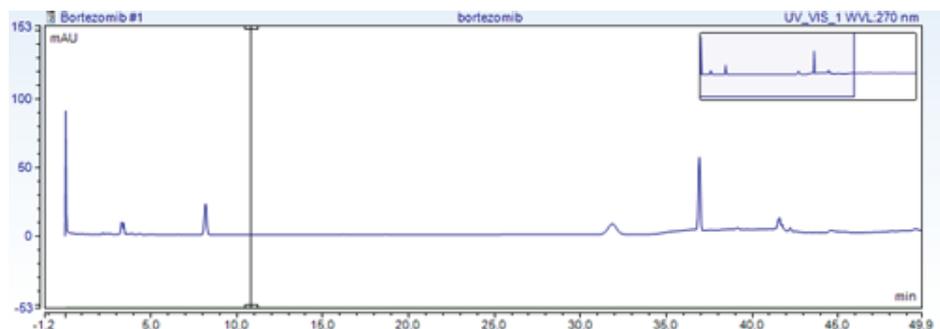


Рисунок 2. Хроматограмма исходного раствора бортезомиба

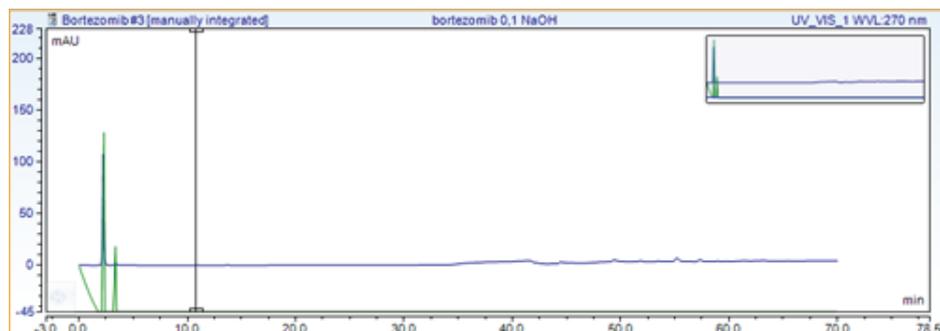


Рисунок 3. Хроматограмма раствора бортезомиба с 0,1 М NaOH

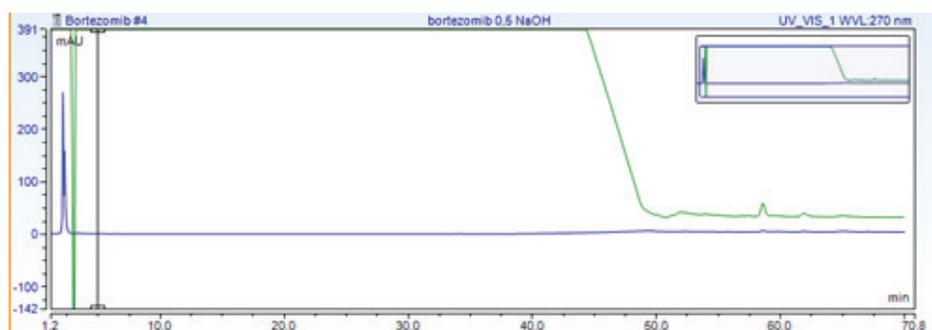


Рисунок 4. Хроматограмма раствора бортезомиба с 0,5 М NaOH

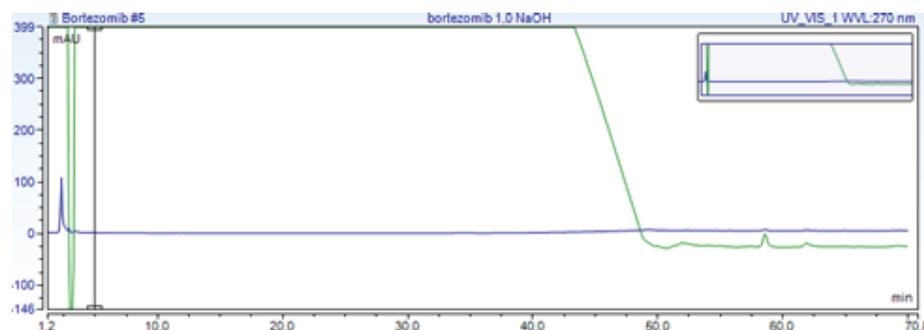


Рисунок 5. Хроматограмма раствора бортезомиба с 1,0 М NaOH

Из таблицы 1 и рисунков 3–6 видно, что при добавлении к бортезомибу гидроксида натрия различной концентрации хроматографический пик бортезомиба исчезал и появлялись дополнительные пики продуктов деструкции, что говорит о том, что произошла химическая деструкция и образовались продукты реакции. Предположительно происходит разрыв пиперазинового цикла и образуются более простые вещества, у которых сохраняется бензолное кольцо.

Как можно заметить из таблицы 1, большинство продуктов деструкции совпадают по времени удерживания, их количество варьирует от 6 до 8 в зависимости от концентрации щелочи.

В таблице 2 показано сравнение площади пиков продуктов деструкции.

Таблица 2 – Сравнение площадей хроматографических пиков продуктов деструкции при добавлении гидроксида натрия различной концентрации

Время удерживания	NaOH (0,1) Площадь хроматографического пика	NaOH (0,5) Площадь хроматографического пика	NaOH (1,0) Площадь хроматографического пика
2,1	-	17,5109 (100%)	2,6434 (15,2%)
2,2	4,9706 (41,7%)	11,9264 (100%)	7,5910 (63,7%)
2,3	4,6349 (47,7%)	9,7130 (100%)	5,8139 (59,9%)
3,4	0,1531 (27,1%)	0,3288 (58,2%)	0,5650 (100%)
49,2	0,6458 (51,3%)	1,0273 (81,6%)	1,2589 (100%)
58,6	-	0,8962 (89,6%)	1,0005 (100%)
61,9	-	0,9268 (80,7%)	1,148 (100%)

Из таблицы 2 видно, что продукты деструкции с временами удерживания 2,1; 2,2 и 2,3 мин имели наибольшую площадь при добавлении к бортезомибу NaOH (0,5 М); продукты деструкции с 3,4; 49,2; 58,6 и 61,9 мин – NaOH (1,0 М).

Заключение. Изменения в хроматографических характеристиках при проведении реакции бортезомиба с гидроксидом натрия (появление новых пиков, исчезновение хроматографического пика бортезомиба) указывает на протекание химической реакции, что в перспективе может быть использовано для химической деструкции данного цитостатика при утилизации и обезвреживании его отходов, т.к. резко снижается содержание основного цитотоксического вещества.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

1. Kamalzadeh Z., Babanezhad E., Ghaffari S., Ezhiyeh A. M., Mohammadnejad M., Naghibfar M., Bararjanian M., Attar H. Determination of Bortezomib in API Samples Using HPLC: Assessment of Enantiomeric and Diastereomeric Impurities. *Journal of Chromatographic Science*. 2017. Vol. 55(7). P. 697–705. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmx023>
2. World Health Organization : website Available at: <https://www.who.int/our-work> (Accessed: 28.02.2023).

SUMMARY

CHEMICAL DESTRUCTION OF BORTEZOMIB AS A STAGE OF UTILIZATION AND NEUTRALIZATION OF ITS PHARMACEUTICAL WASTE

Malyavko D.A., 4th year student, 3.5 years of study

Adviser: Lukashou R.I., Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

Department of Pharmaceutical Chemistry

Belarusian State Medical University

220083, Minsk, Dzerzhinsky Ave., 83, Republic of Belarus

E-mail: dnepr687@mail.ru

This scientific work is aimed at studying the chemical degradation of bortezomib using the high-performance liquid method. The relevance of this study is due to the widespread use of cytostatic drugs in hospitals and the need to ensure the safe disposal of the remains of these drugs. In this work, various concentrations of alkali were studied, which can be used for the degradation of bortezomib under conditions of alkaline hydrolysis with cleavage of the piperazine core. The method of high-performance liquid chromatography is used to control the degradation process and determine the effectiveness of the chemical reagents used. The results of the study can be used to develop new methods for the disposal and disposal of residues of cytostatic drugs to reduce their negative impact on the environment and human health.

Keywords: *bortezomib, cytostatics, sodium hydroxide, chemical degradation, toxicity, HPLC.*

REFERENCES

1. Kamalzadeh Z., Babanezhad E., Ghaffari S., Ezhiyeh A. M., Mohammadnejad M., Naghibfar M., Bararjanian M., Attar H. Determination of Bortezomib in API Samples Using HPLC: Assessment of Enantiomeric and Diastereomeric Impurities. *Journal of Chromatographic Science*. 2017. Vol. 55(7). P. 697–705. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmx023>
2. World Health Organization : website Available at: <https://www.who.int/our-work> (Accessed: 28.02.2023).

УДК 61:615.32

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ АЛЬФРЕДИИ ПОНИКШЕЙ (*ALFREDIA CERNUA* (L.) CASS.) И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДОМ *IN SILICO*

Мамонов М.А., студ. 5 курса

Руководитель: Жохова Е.В., канд. фарм. н., доц. (ORCID: 0000-0002-9763-096X, Researcher ID: AAR-7829-2020)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: mihail.mamonov@spccpu.ru

В статье представлены результаты фитохимического анализа травы альфредии поникшей (*Alfredia cernua* (L.) Cass.). На основании имеющихся литературных данных о выделенных индивидуальных соединениях проведено компьютерное прогнозирование их биологической активности методом *in silico*.

Ключевые слова: *альфредия поникшая, спектрофотометрия, флавоноиды, ВЭЖХ, выделение индивидуальных соединений, фитохимический анализ, in silico.*

Альфредия поникшая (*Alfredia cernua* (L.) Cass.) – многолетнее травянистое растение семейства Сложноцветные (*Asteraceae*) высотой до 3 м, произрастающее на высокотравных лугах и в разреженных пихтово-еловых лесах южной части Западной Сибири. На первый год жизни растения образуется розетка прикорневых листьев, на второй и последующие – цветочный побег. Стебли альфредии поникшей прямостоячие, в верхней части сильно ветвистые, слегка паутинистые, полые. Листья очередные, простые. Нижние стеблевые листья длинночерешковые, верхние – сидячие, сердцевидно-яйцевидной формы, заостренные, по краям выемчато-зубчатые; верхняя сторона листовой пластинки голая, зеленая, нижняя – беловолочная. Соцветия – корзинки, многочисленные, на верхушке ветвей, поникшие, диаметром 4-5 см. Листочки обертки линейные, с широким перепончатым светло-желтым зубчатным придатком. Все цветки в корзинке трубчатые с венчиком желтого цвета. Плоды – семянки 6-8 мм длиной, серые с коричневыми пятнами [1].

Альфредия поникшая является перспективным ноотропным средством растительного происхождения, обладающим при этом минимальным количеством побочных эффектов и низкой токсичностью. Однако, она имеет ограниченный ареал про-

израстания. Учитывая перспективность введения альфредии поникшей в медицинскую практику, актуальным является изучение возможности её интродуцирования в другие регионы страны. При этом, для сохранения фармакологического действия, качественный и количественный химический состав растения не должен подвергаться существенным изменениям.

Цель: фитохимический анализ травы альфредии поникшей и прогнозирование биологической активности индивидуальных соединений методом *in silico*.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи**:

- 1) Определение количественного содержания действующих веществ надземной части альфредии поникшей из разных мест произрастания;
- 2) Получение суммарного экстракта травы альфредии поникшей, разделение его на фракции, предварительная оценка состава фракций;
- 3) Прогнозирование биологической активности индивидуальных соединений, выделенных из альфредии поникшей, методом *in silico*.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись образцы альфредии поникшей: А – альфредии поникшей трава (изготовитель – ООО «Компания ХОРСТ», г. Барнаул, 2020 год), Б – альфредии поникшей трава (изготовитель – ООО «Компания ХОРСТ», г. Барнаул, 2021 год), В – альфредии поникшей трава (изготовитель – «Зеленая аптека», г. Барнаул, 2021 год), Г – альфредии поникшей трава (Новгородская область, 2022 год), Д – альфредии поникшей цветки (Новгородская область, 2022 год), Е – альфредии поникшей листья (Новгородская область, 2022 год), Ж – альфредии поникшей стебли (Новгородская область, 2022 год). Образцы А и Б были приобретены в аптечных организациях г. Санкт-Петербурга, образец В – у изготовителя. Образцы Г, Д, Е, Ж были заготовлены от растений 2-го года жизни, культивируемых на территории Новгородской области, и высушены воздушно-теньевым способом.

Определение содержания действующих веществ – флавоноидов, в пересчете на изокверцитрин и абсолютно сухое сырье – проводили методом дифференциальной спектрофотометрии по реакции с алюминия хлоридом в видимой области спектра [2]. Измерения осуществляли на спектрофотометре СФ-2000. Определение влажности сырья, необходимое для расчета содержания действующих веществ, проводили по методике, приведенной в ОФС 1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

Суммарный экстракт травы альфредии поникшей получали методом многократной мацерации при комнатной температуре, используя в качестве экстрагента этиловый спирт 95%. Масса сырья составила 1640 г, количество экстрагента – 7550 мл. Извлечение каждый раз упаривали до минимального объема с помощью установки для регенерации растворителей Hei-Vap Advantage ML/G3, отогнанный экстрагент вновь использовали для получения извлечения. Процесс повторяли до тех пор, пока очередное извлечение не стало почти бесцветным. Полученный суммарный экстракт разделили на 4 фракции: гексановую, дихлорметановую, бутанольную и водно-спиртовую методом жидкость-жидкостной экстракции с помощью делительной воронки.

Предварительную оценку состава фракций осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на приборе LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония), оснащенный диодно-матричным детектором, хроматографической колонкой SUPELCOSIL LC-18, 25 см x 4,6 мм с размером сорбента 5 мкм, при скорости потока элюента 1 мл/мин, температуре анализа 40 °С. Состав подвижной фазы: вода (компонент А), ацетонитрил (компонент В) с добавлением трифторуксусной кислоты 0,1%. Использовался градиентный метод элюирования – с А:В 5:95 до А:В 0:100. Анализ проводили согласно ОФС 1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

Прогнозирование биологической активности индивидуальных соединений, выделенных из травы альфредии поникшей, проводили с использованием интернет-ресурса PASS-online.

Результаты и обсуждение. Результаты определения содержания действующих веществ в исследуемых образцах приведены на рисунке 1.

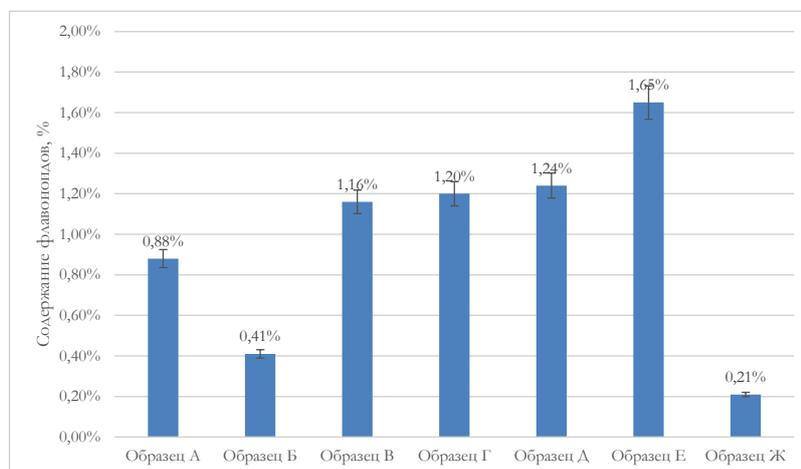


Рисунок 1. Результаты определения содержания флавоноидов в пересчете на изокверцитрин и абсолютно сухое сырье в исследуемых образцах

В ходе определения содержания флавоноидов в пересчете на изокверцитрин и абсолютно сухое сырье в исследуемых образцах получились следующие результаты: образец А – $0,88\% \pm 0,04\%$, образец Б – $0,41\% \pm 0,02\%$, образец В – $1,16\% \pm 0,06\%$, образец Г – $1,20\% \pm 0,06\%$, образец Д – $1,24\% \pm 0,06\%$, образец Е – $1,65\% \pm 0,08\%$, образец Ж – $0,21\% \pm 0,01\%$.

Как видно из полученных данных, наибольшее содержание суммы флавоноидов характерно для листьев альфредии поникшей, наименьшее – для стеблей. Сырье, приобретенное в аптечных организациях, отличается по содержанию флавоноидов более, чем в 2 раза, что может быть связано с неоднородностью состава (преобладание той или иной части растения в данной упаковке, например, при увеличении количества стеблей, содержание флавоноидов в образце травы будет ниже), с различными географическими условиями произрастания (различные районы заготовки), а также с различными погодными условиями год от года. Количественное содержание флавоноидов в траве альфредии поникшей, культивируемой на территории Новгородской области, сопоставимо со значениями сырья, заготовленного на территории Алтайского края.

Промежуточные результаты выделения индивидуальных соединений из травы альфредии поникшей представлены на рисунках 2, 3, 4 и 5 в виде хроматограмм гексановой, дихлорметановой, бутанольной и водно-спиртовой фракций суммарного экстракта соответственно.

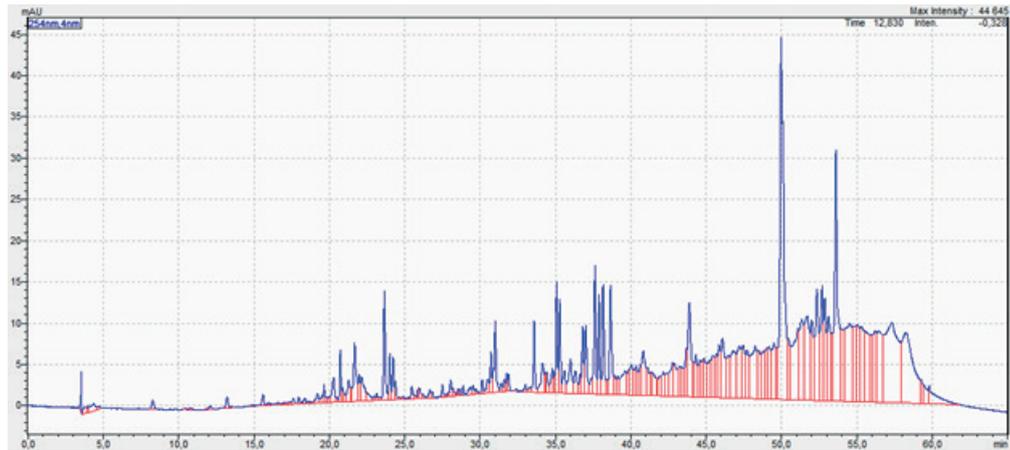


Рисунок 2. Хроматограмма гексановой фракции

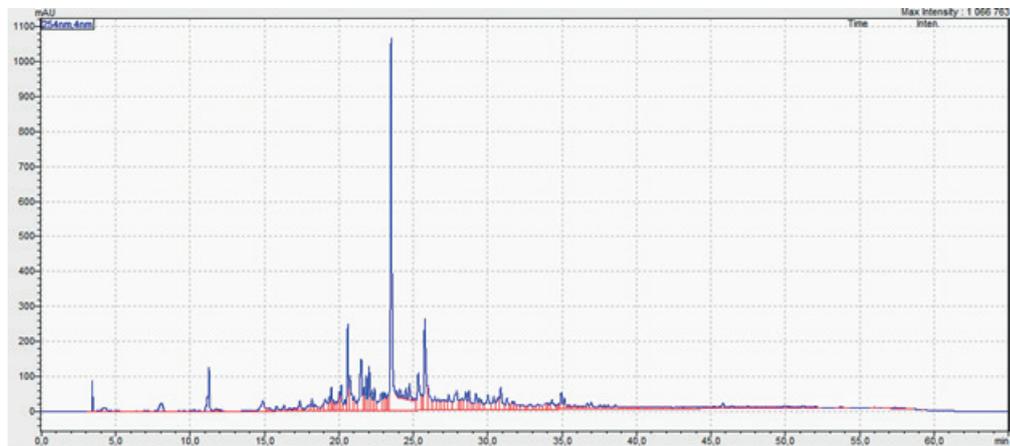


Рисунок 3. Хроматограмма дихлорметановой фракции

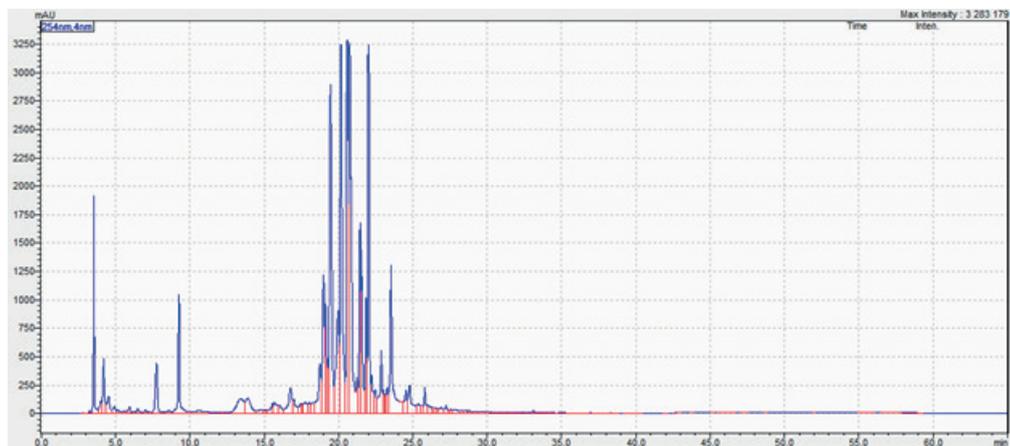


Рисунок 4. Хроматограмма бутанольной фракции

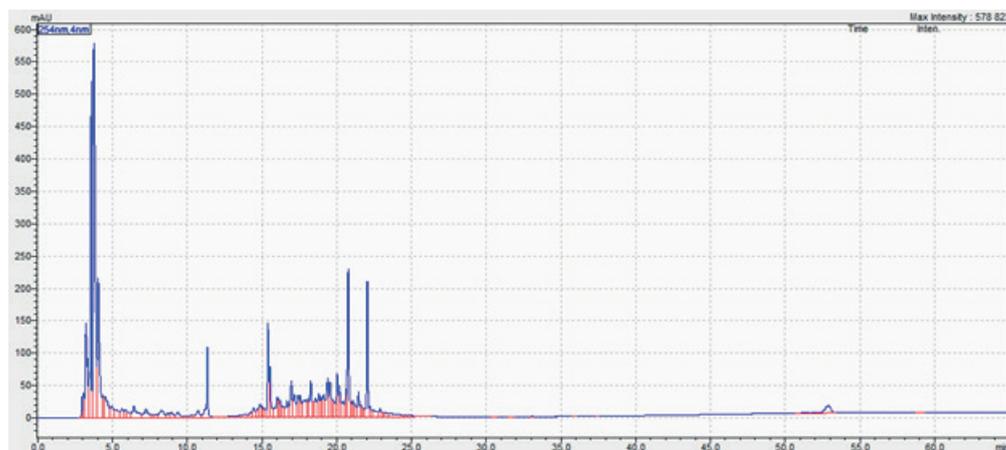


Рисунок 5. Хроматограмма водно-спиртовой фракции

Как видно из вышеприведенных рисунков, наиболее интересной с точки зрения выделения индивидуальных соединений (по количеству пиков на хроматограмме) является бутанольная фракция. Величину аналитического сигнала для оценки содержания веществ и сравнения их содержания между фракциями не стоит учитывать, так как объемы фракций (следовательно, и концентрация веществ) различны из-за некоторых рабочих моментов (выпаривание раствора до минимального объема, при котором вещества не выпадают в осадок, для удобства хранения; обмывание стенок выпарительной колбы и т.д.).

Результаты прогнозирования биологической активности индивидуальных соединений, выделенных из травы альфредии поникшей, методом *in silico*, представлены в таблице 2. Во внимание принимались виды активности, имеющие значение P_a (вероятность наличия данной активности) более 0,8. Данные о выделенных индивидуальных соединениях были взяты из литературных источников [3, 4, 5].

Таблица 1 – Виды биологической активности и вероятность их наличия у индивидуальных соединений, выделенных из травы альфредии поникшей, полученные с помощью ресурса PASS-online

Соединение	Вид активности	Значение P_a
Арктиин	Антиканцерогенная	0,891
	Антилейшманиозная	0,878
	Вазопротекторная	0,845
	Цитостатическая	0,830
Кемпферол	Антимутагенная	0,948
	Антигеморрагическая	0,894
	Антиоксидантная	0,856
	Антисеборейная	0,852
	Кардиопротекторная	0,814
	Вазопротекторная	0,807
Эскулетин	Антимутагенная	0,900
	Аналептическая	0,883
	Спазмолитическая (органы мочевыводящей системы)	0,877
	Антисеборейная	0,836
Таксифоллин	Антиоксидантная	0,938
	Антимутагенная	0,917
	Гемостатическая	0,906
	Антигеморрагическая	0,859
	Антигиперхолестеринемическая	0,858
	Гепатопротекторная	0,804
	Цитостатическая	0,802
Апигенин	Антимутагенная	0,921
	Вазопротекторная	0,891
	Антисеборейная	0,885
	Антигеморрагическая	0,837

Соединение	Вид активности	Значение Ра
Лютеолин	Антимутагенная	0,940
	Вазопротекторная	0,901
	Антисеборейная	0,873
	Антигеморрагическая	0,849
Изокверцитрин	Гемостатическая	0,987
	Кардиопротективная	0,984
	Антиканцерогенная	0,965
	Гепатопротекторная	0,961
	Вазопротекторная	0,947
	Антиоксидантная	0,913
	Слабительная	0,901
	Антилейшманиозная	0,893
	Антигеморрагическая	0,874
	Антигиперхолестеринемическая	0,871
	Цитостатическая	0,825
Лютеолин-7-глюкозид	Гемостатическая	0,979
	Вазопротекторная	0,976
	Кардиопротекторная	0,972
	Гепатопротекторная	0,932
	Антигиперхолестеринемическая	0,927
	Антилейшманиозная	0,922
	Слабительная	0,890
	Антиоксидантная	0,841
	Цитостатическая	0,832
α -амирин	Гепатопротекторная	0,926
	Антинеопластическая	0,901
	Противовоспалительная	0,889
	Антилейшманиозная	0,878
	Гипогликемическая	0,851
	Гастропротекторная	0,840
β -амирин	Гепатопротекторная	0,926
	Антинеопластическая	0,916
	Противовирусная (против вируса гриппа)	0,868
	Антиоцицептивная	0,855
	Противовоспалительная	0,843
β -ситостерин	Антигиперхолестеринемическая	0,960
	Гиполипидемическая	0,924
	Общеанестезирующая	0,881
	Гепатопротекторная	0,815
Хинная кислота	Антиоксидантная	0,830
	Противоэзematическая	0,838
	Антимутагенная	0,812
Хлорогеновая кислота	Холеретическая	0,920
	Антиканцерогенная	0,846
	Противоэзematическая	0,808
Кофейная кислота	Антимутагенная	0,845
	Антигипоксическая	0,836

Соединение	Вид активности	Значение Ра
Моретенол	Антинеопластическая	0,935
	Гепатопротекторная	0,900
	Антилейшманиозная	0,864
	Противоэксзematическая	0,823
Лулеол	Антинеопластическая	0,950
	Гепатопротекторная	0,907
	Антилейшманиозная	0,891

На основании данных, представленных в таблице 1, мы подсчитали, как часто встречается каждый вид активности и какую среднюю вероятность наличия он имеет.

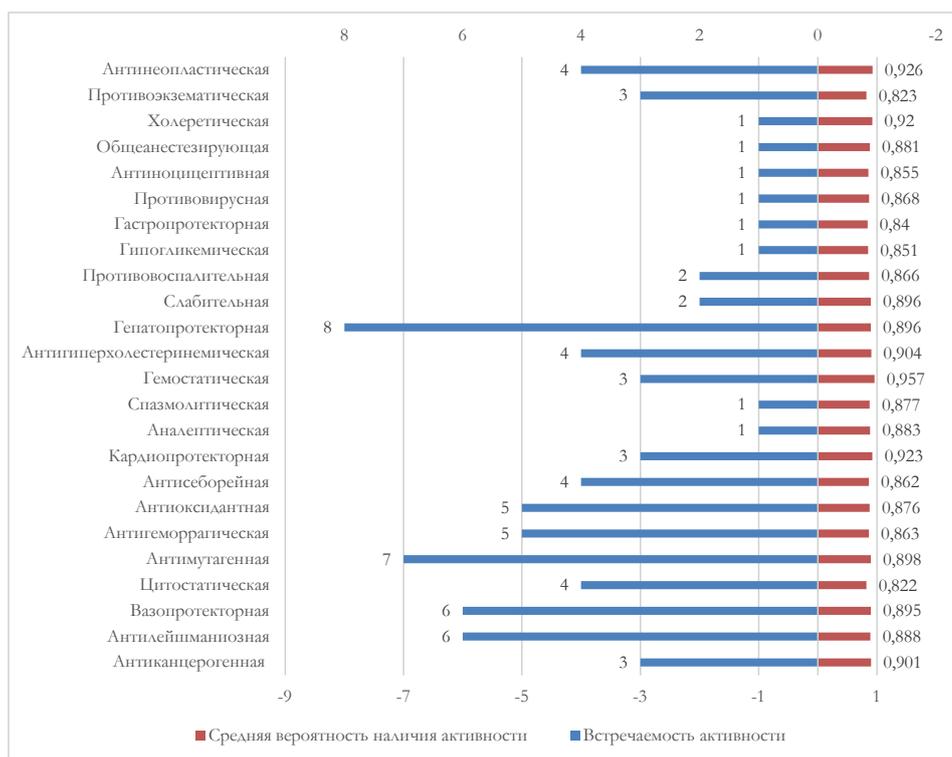


Рисунок 6. Встречаемость активностей и средняя вероятность их наличия у соединений, выделенных из травы альфредии поникшей

Как видно из вышеприведенного рисунка, наиболее часто встречающимися активностями являются гепатопротекторная (8), антимутагенная (7), вазопротекторная (6) и антилейшманиозная (6), однако же средняя вероятность наличия активности наиболее высока у гемостатической (0,957), антинеопластической (0,926), кардиопротекторной (0,923) и холеретической (0,920) видов активности. Таким образом, нельзя сделать однозначный вывод о том, что какой-то вид биологической активности превалирует над остальными по результатам анализа, однако, можно заключить, что имеет смысл проводить фармакологические испытания лекарственных препаратов на основе травы альфредии поникшей методами *in vitro* и *in vivo* по вышеперечисленным видам биологической активности.

Заключение. В данной работе нами был проведен фитохимический анализ травы альфредии поникшей – проведение оценки содержания действующих веществ в различных образцах сырья, а также приведены промежуточные результаты выделения индивидуальных соединений из травы альфредии поникшей, из которых видно, что наиболее интересной для дальнейшего изучения является бутанольная фракция суммарного экстракта.

Также нами было проведено прогнозирование биологической активности уже выделенных из травы альфредии поникшей индивидуальных соединений методом *in silico*, установлено, какие виды активности встречаются наиболее часто и какие имеют наибольшую среднюю вероятность наличия. Даны предположения о том, в каких направлениях следует проводить фармакологические испытания лекарственных препаратов на основе травы альфредии поникшей.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.23.39 Кумарины, флавоноиды, антоцианины и родственные соединения

76.31.31 Фармакогнозия

ЛИТЕРАТУРА

1. Кувачёва Н. В., Шилова И. В., Амелъченко В. П., Коломиец Н. Э., Пак А. И. Анатомическое строение надземной части альфредии поникшей // Фармация. 2006. N 6. С. 10-12.
2. Кувачёва Н. В., Шилова И. В. Стандартизация травы альфредии поникшей // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2011. N 5. С. 9-12.
3. Шилова И. В., Семёнов А. А., Кувачёва Н. В., Суслов Н. И., Мустафин Р. Н. Выделение, идентификация и ноотропная активность веществ хлороформной фракции экстракта альфредии поникшей // Химико-фармацевтический журнал. 2012. Т. 46. N 6. С. 36-41.
4. Шилова И. В., Кувачёва Н. В. Химическое исследование фракции альфредии поникшей, обладающей ноотропной активностью // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. Пятигорск, 2009. Т. 64. С. 127-127.
5. Амелъченко В. П., Шилова И. В., Кувачёва Н. В. Особенности развития и компонентный состав *Alfredia cernua* (Asteraceae) в условиях интродукции (г. Томск) // Растительные ресурсы. 2009. Т. 45. N 2. С. 23-30.

SUMMARY

PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF ALFREDIA CERNUA GRASS (*ALFREDIA CERNUA* (L.) CASS.) AND PREDICTION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF INDIVIDUAL COMPOUNDS BY THE *IN SILICO* METHOD

Mamonov M.A., 5th year student

Scientific supervisor: **Zhokhova E.V.**, candidat of pharmaceutical sciences, docent
(ORCID: 0000-0002-9763-096X, Researcher ID: AAR-7829-2020)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: mihail.mamonov@spcru.ru

The article presents the results of phytochemical analysis of *Alfredia cernua* grass (*Alfredia cernua* (L.) Cass.). Based on the available literature data on the isolated individual compounds, a computer prediction of their biological activity by the *in silico* method was carried out.

Keywords: *Alfredia cernua*, spectrophotometry, flavonoids, HPLC, isolation of individual compounds, phytochemical analysis, *in silico*.

REFERENCES

1. Kuvacheva N. V., Shilova I. V., Omelchenko V. P., Kolomiets N. E., Pak A. I. Anatomical structure of the aboveground part of *alfredia cernua* // Pharmacy. 2006. N 6. P. 10-12. (in Russ).
2. Kuvacheva N. V., Shilova I. V. Standardization of *alfredia cernua* grass // Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2011. N 5. P. 9-12. (in Russ).
3. Shilova I. V., Semenov A. A., Kuvacheva N. V., Suslov N. I., Mustafin R. N. Isolation, identification and nootropic activity of substances of the chloroform fraction of *alfredia cernua* extract // Chemical-pharmaceutical journal. 2012. Vol. 46(6). P. 36-41. (in Russ).
4. Shilova I. V., Kuvacheva N. V. Chemical research of *alfredia cernua* fraction with nootropic activity // Development, research and marketing of new pharmaceutical products: collection of scientific papers. Pyatigorsk, 2009. N 64. P. 126-127. (in Russ).
5. Amelchenko V. P., Shilova I. V., Kuvacheva N. V. Features of development and component composition of *Alfredia cernua* (Asteraceae) in conditions of introduction (Tomsk) // Plant resources. 2009. Vol. 45(2). P. 23-30. (in Russ).

УДК 665.527.72

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЭФИРНОГО МАСЛА ТРАВЫ ДУШИЦЫ С ЦЕЛЬЮ ПРОВЕДЕНИЯ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА

Марков А.А., студ. 4 курса, **Агаев М.М.**, студ. 4 курса

Руководители: **Ермаченко Р.Э.**, асс., **Басевич А.В.**, к.ф.н., доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: andrej.markov@spcru.ru

Разработана методика газохроматографического анализа эфирного масла травы душицы, проведен сравнительный анализ состава эфирного масла сырья различного происхождения по разработанной процедуре получения.

Ключевые слова: эфирное масло, трава душицы, газовая хроматография, пламенно-ионизационное детектирование, сравнительный анализ.

Наиболее значимым показателем при стандартизации эфирных масел является хроматографический профиль. Он отражает качественное и количественное содержание характерных компонентов эфирного масла.

Классическим методом анализа эфирных масел является газовая хроматография с пламенно-ионизационным детектированием. С целью установления хроматографического профиля эфирного масла, необходимо разработать методику анализа, обеспечивающую полное и эффективное разделение компонентов эфирного масла.

Основной проблемой установления подлинности эфирного масла является изменчивость качественного и количественного состава сырья в зависимости от географических условий его произрастания. Так, исследования показывают влияние широты, долготы, высоты над уровнем моря на количественное содержание эфирного масла в сырье и на его качественный состав [1, 2, 3].

Целью настоящей работы являлась разработка методики анализа эфирного масла травы душицы, полученного по оптимизированной технологии, и проведение сравнительного анализа эфирных масел, полученных из сырья различного происхождения.

В ходе проведения исследования были решены следующие задачи:

- Выбран метод получения эфирного масла;
- Выбраны условия проведения анализа;
- Установлен хроматографический профиль образцов полученного и коммерчески доступного эфирного масла.

Материалы и методы. *Растительное сырьё:*

- трава *Origanum vulgare*, собранная в районе Эсенъюрт провинции Стамбул, Турция, 97 м над уровнем моря;
- трава *Origanum vulgare*, собранная в деревне Зарос региона Ираклион, остров Крит, Греция, 340 м над уровнем моря;
- трава *Origanum dictamnus*, собранная в деревне Зарос региона Ираклион, остров Крит, Греция, 340 м над уровнем моря;
- трава *Origanum vulgare*, собранная в поселке городского типа Куйбышево Бахчисарайского района, республика Крым, Российская Федерация, 139 м над уровнем моря.

В процессе пробоподготовки полученное эфирное масло растворяли в ацетоне (CAS № 67-64-1), ч.д.а. производства АО «ЭКОС-1» по ГОСТ 2603-79

Получение эфирного масла: 20 г измельченного сырья подвергалось гидродистилляции с использованием аппарата Клевенджера при соотношении сырья и воды дистиллированной 1:12 и времени перегонки 120 минут по установленной процедуре [4].

Анализ эфирного масла: Анализ эфирного масла производился на аппаратно-программном комплексе на базе хроматографа Хроматек Кристалл-5000М, оснащенного пламенно-ионизационным детектором с колонкой HP-5MS (30 м x 0,25 мм x 0,25 мкм). Температура испарителя: 250°C, температура детектора: 300°C. Температурная программа термостата: 40°C – 5 минут, затем 40-130°C со скоростью 2,5°C/мин, затем выдержка 5 минут и 130-200°C со скоростью 15°C/мин и выдержка 5 минут. Объем инъекции – 1 мкл. Газ носитель – гелий, режим постоянного давления: 75 кПа.

Результаты и обсуждение. *Разработка методики анализа.* При разработке методики анализа в рамках настоящей работы, в качестве показателей эффективности разделения компонентов эфирного масла, использовались такие параметры, как асимметрия пика, разрешение и число теоретических тарелок.

За основу при разработке методики анализа, была взята методика [5]. Результаты, отражающие изменение эффективности разделения компонентов и асимметрии пиков в рамках настоящей разработки, приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Эффективность разделения компонентов и асимметрия пиков для различных методик

Методика 1[5]:			
Газ носитель – Гелий; Температурная программа: 40°C(3 мин) => 3°C/мин => 160°C => 10°C/мин => 200°C			
Наименование компонента	Асимметрия пика	Число теоретических тарелок	Разрешение
Лимонен	1,172	425584	5,886
Цимол	1,161	488378	2,161
γ-терпинен	1,111	583874	4,808
Транс-сабиненгидрат	1,241	582216	5,772
Борнеол	1,403	652376	3,594
Терпинен-4-ол	1,434	728123	1,524
Тимол	1,617	987982	1,108
Карвакрол	0,601	465200	4,456
Методика 2:			
Газ носитель – Гелий; Температурная программа: 40°C (5 мин) => 3°C/мин => 130°C (5 мин) => 15°C/мин => 200°C (5 мин)			
Лимонен	1,122	472289	6,03
Цимол	1,169	537493	2,05
γ-терпинен	1,062	629776	5,06
Транс-сабиненгидрат	1,241	771476	10,132

Борнеол	1,475	867367	5,695
Терпинен-4-ол	1,432	1012371	3,717
Тимол	1,500	982574	1,331
Карвакрол	0,621	561651	4,383
Методика 3:			
Газ носитель – Гелий; Температурная программа: 40°C (5 мин) => 2,5°C/мин => 130°C (5 мин) => 15°C/мин => 200°C (5 мин)			
Лимонен	1,103	452980	6,328
Цимол	1,140	471745	2,128
γ-терпинен	1,045	584264	4,636
Транс-сабиненгидрат	1,488	632384	12,257
Борнеол	1,697	575127	5,845
Терпинен-4-ол	1,339	782025	5,372
Тимол	1,306	1075665	3,316
Карвакрол	0,703	790400	5,913

Методика 3 удовлетворяет критериям оптимальности разделения компонентов эфирного масла травы душицы. Стоит отметить, что для дальнейших исследований эфирного масла травы душицы с целью установления количественного содержания компонентов, целесообразно использовать колонку с более полярным сорбентом, так как в составе эфирного масла преобладают полярные соединения (цимол, борнеол, терпинен-4-ол, тимол, карвакрол).

Хроматограмма эфирного масла травы душицы приведена на рисунке 1.

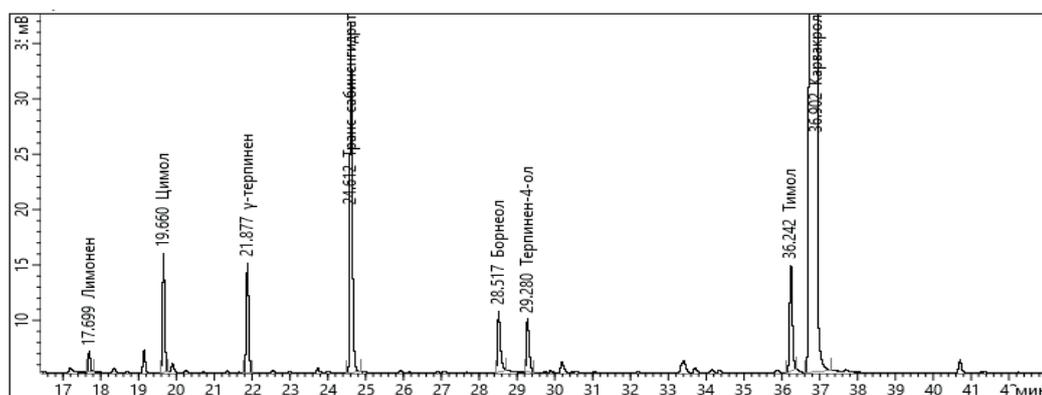


Рисунок 1. Хроматограмма эфирного масла травы душицы

Идентификация компонентов производилась при помощи индексов удерживания Ван ден Дула и Краца (1) по справочным данным, собранным на базе справочника NIST. Хроматограмма гомологического ряда n-алканов, полученная при использовании разработанной методики, приведена на рисунке 2.

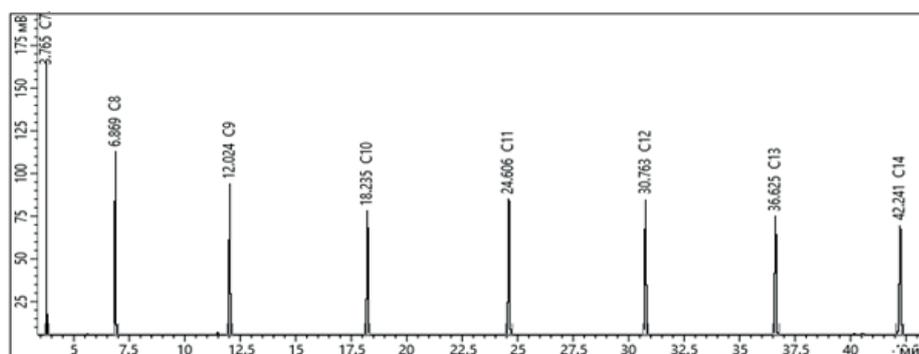


Рисунок 2. Хроматограмма гомологического ряда n-алканов C7-C14

$$I = 100 \cdot \left[\frac{t_{R(an)} - t_{R(z)}}{t_{R(z+1)} - t_{R(z)}} + z \right], \quad (1)$$

где $t_{R(an)}$, $t_{R(z)}$, $t_{R(z+1)}$ – времена удерживания исследуемого вещества и n-алканов с числом углеродных атомов z и $(z+1)$ соответственно.

Сравнительный анализ. По результатам полуколичественного определения содержания компонентов, были составлены хроматографические профили эфирного масла травы душицы различного происхождения (таблица 2).

Таблица 2 – Хроматографические профили эфирного масла травы душицы

<i>Origanum vulgare, Эссенбург, Турция</i>	
Наименование компонента	Содержание, %
Лимонен	0,31±0,05
Цимол	1,9±0,2
γ-терпинен	2,1±0,3
Транс-сабиненгидрат	4,0±0,4
Борнеол	0,95±0,04
Терпинен-4-ол	0,75±0,02
Тимол	1,53±0,04
Карвакрол	81,9±0,7
<i>Origanum vulgare, Зафос, Греция</i>	
Лимонен	0,4±0,2
Цимол	3,4±0,5
γ-терпинен	2,1±0,6
Транс-сабиненгидрат	0,3±0,1
Борнеол	1,56±0,05
Терпинен-4-ол	1,1±0,2
Тимол	0,31±0,08
Карвакрол	84±2
<i>Origanum dictamnus, Зафос, Греция</i>	
Лимонен	0,5±0,2
Цимол	13±2
γ-терпинен	10±3
Транс-сабиненгидрат	4,54±0,05
Борнеол	0,22±0,01
Терпинен-4-ол	1,1±0,2
Тимол	0,32±0,02
Карвакрол	59±3
<i>Origanum vulgare, н.п.т. Куйбышево, Россия¹</i>	
α-туйен	16,67
Лимонен	0,66
Цимол	1,29
β-оцимен	23,82
γ-терпинен	1,83
Транс-сабиненгидрат	7,80
Борнеол	0,37
Терпинен-4-ол	0,56
Тимол	0,51
Карвакрол	27,95

В сырье, произрастающем в более южных регионах, накапливается больше эфирного масла, и в частности карвакрола в процентном содержании. В то же время можно сказать, что накопление карвакрола более характерно для обыкновенной душицы, тогда как критская душица содержит также относительно большое количество цимола и γ-терпинена. Если рассматривать карвакрол как основное действующее вещество, то несмотря на меньший выход эфирного масла, душица обыкновенная, выращенная в тех же условиях представляет большую выгоду при получении из нее эфирного масла как действующего вещества.

¹ По результатам предварительных экспериментов, выход эфирного масла при использовании данного сырья оказался слишком мал. Во избежание повышения материалоемкости, дальнейшие исследования данного сырья не проводились.

При проведении сравнительного анализа, необходимо ориентироваться на технико-экономические показатели производства эфирного масла: в первую очередь на цену единицы массы сырья в пересчете на единицу готового продукта (карвакрола как основного действующего вещества эфирного масла травы душицы), так как фитохимическое производство является материалоёмким. Результаты расчетов приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Расчет технико-экономических показателей производства эфирного масла

Цена 1 кг сырья, руб.	Выход эфирного масла по массе, %	Содержание карвакрола, %	Стоимость 1 г карвакрола, руб.
<i>Origanum vulgare, Эссенъюрт, Турция</i>			
3000,00	1,55	81,9	236,31
<i>Origanum vulgare, Зафос, Греция</i>			
6666,67	1,85	84	429,00
<i>Origanum dictamnus, Зафос, Греция</i>			
20000,00	3,35	59	1011,89
<i>Origanum vulgare, пгт Куйбышево, Россия</i>			
480,00	0,14	27,95	1226,68

По результатам расчетов, можно сделать вывод, что в аспекте технико-экономических затрат наибольшую рентабельность производства обеспечит сырье, выращенное в провинции Эссенъюрт, Турция, так как оно обладает более низкой удельной стоимостью пересчете на 1 г карвакрола, по сравнению с остальным сырьем, а более высокий выход по массе по сравнению с сырьем, выращенном в пгт Куйбышево позволит значительно уменьшить материалоёмкость конечного производства.

Среди причин, от которых может зависеть содержание эфирного масла в единице массы сырья, следует отметить, как уже было сказано ранее, географические условия произрастания, а также особенности сбора и заготовки сырья.

Заключение. Разработана методика анализа эфирного масла травы душицы, на её основе получены хроматографические профили и проведен сравнительный анализ эфирного масла сырья из разных регионов произрастания. По результатам исследования, включающего оценку стоимости 1 грамма карвакрола, наибольший интерес для дальнейшего исследования представляет сырье, выращенное в провинции Эссенъюрт, Турция.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.47.31 Эфирные масла

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

31.19.00 Аналитическая химия

ЛИТЕРАТУРА

- Sanli A. Karadoğan T. Geographical Impact On Essential Oil Composition Of Endemick Kundmannia anatolica // African Journal of Traditional Complementary and Alternative Medicines. 2016. Vol. 14(1). P. 131–137. doi:10.21010/ajtcam.v14i1.14 2016.
- Kokkini S. Karousou R. Hanlidou E. Essential Oil Composition of Greek (*Origanum vulgare* ssp. *hirtum*) and Turkish (*O. onites*) Oregano: a Tool for Their Distinction // Journal of Essential Oil Research. 2004. Vol. 16(4). P. 334-338. doi: 10.1080/10412905.2004.9698735.
- Sezik E. Tumen G. [et al.]. Essential Oil Composition of Four *Origanum vulgare* Subspecies of Anatolian Origin // Journal of essential oil research. 1993. Vol. 5(4). P. 425-431. doi:10.1080/10412905.1993.9698253.
- Markov A. L. Agaev M. M. Basevich A. V. Ermachenkov R. E. Essential Oil Composition Of *Origanum vulgare* spp. *hirtum* By Gas Chromatography. The 5th Belt & Road International Conference on Traditional Medicine and 2021 Symposium on the Chinese Medicinal Materials, Huazhong Agricultural University. 2022. N 5. P. 125-126.
- Alissandrakis E. Tarantilis P. A. Harizanis P. C. Polissiou M. Comparison of the Volatile Composition in Thyme Honeys from Several Origins in Greece // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2007. Vol. 55(20). P. 8152–8157. doi:10.1021/jf071442y.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR ANALYSIS ESSENTIAL OIL OF OREGANO HERB FOR THE PURPOSE OF COMPARATIVE ANALYSIS

Markov A.L., 4th year student, Agaev M.M., 4th year student

Supervisors: Ermachenkov R.E., Assistant, Basevich A.V., PhD, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: andrej.markov@spcpcu.ru

Method for analysis of essential oil of oregano herb was developed, a comparative analysis of the composition of essential oil according to the developed production procedure has been carried out.

Keywords: essential oil, oregano herb, gas chromatography, flame-ionization detection, comparative analysis.

REFERENCES

1. Sanli A. Karadoğan T. Geographical Impact On Essential Oil Composition Of Endemick Kundmannia anatolica // African Journal of Traditional Complementary and Alternative Medicines. 2016. Vol. 14(1). P. 131–137. doi:10.21010/ajtcam.v14i1.14 2016.
2. Kokkini S. Karousou R. Hanlidou E. Essential Oil Composition of Greek (*Origanum vulgare* ssp. *hirtum*) and Turkish (*O. onites*) *Oregano*: a Tool for Their Distinction // Journal of Essential Oil Research. 2004. Vol. 16(4). P. 334-338. doi: 10.1080/10412905.2004.9698735.
3. Sezik E. Tumen G. [et al.]. Essential Oil Composition of Four *Origanum vulgare* Subspecies of Anatolian Origin // Journal of essential oil research. 1993. Vol. 5(4). P. 425-431. doi:10.1080/10412905.1993.9698253.
4. Markov A. L. Agaev M. M. Basevich A. V. Ermachenkov R. E. Essential Oil Composition Of *origanum vulgare* spp. *hirtum* By Gas Chromatography. The 5th Belt & Road International Conference on Traditional Medicine and 2021 Symposium on the Chinese Medicinal Materials, Huazhong Agricultural University. 2022. N 5. P. 125-126.
5. Alissandrakis E. Tarantilis P. A. Harizanis P. C. Polissiou M. Comparison of the Volatile Composition in Thyme Honeys from Several Origins in Greece // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2007. Vol. 55(20). P. 8152–8157. doi:10.1021/jf071442y.

УДК 440067

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ВОЛОСАХ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Мещерякова Ю.Н., студ. 4 курса, Шмакова Я.В., студ. 4 курса

Руководители: Малоеткина Т.С., канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

Афоница Р.Н., кандидат сельскохозяйственных наук, доцент,

Алтайский государственный педагогический университет

656099, Барнаул, пер. Ядринцева, 136, ауд. 216

E-mail: yuliya.meshcheryakova@spcru.ru, yana.shmakova@spcru.ru

Данная статья посвящена методам исследования незаменимым (эссенциальным) элементам в волосах живых организмов. Настоящее исследование дает лишь предварительные результаты, но оно подчеркивает важность изучения концентрации элементов из *s*-, *d*- и *p*-семейств в волосах живых организмов для улучшения здоровья и благополучия как людей, так и животных.

Ключевые слова: *незаменимые макро- и микроэлементы, элементы, методы исследования, волосы, пробоподготовка.*

В настоящее время в организме человека обнаружено 81 элемент из *s*-, *d*- и *p*-семейств. Они участвуют в построении опорных тканей, поддерживают гомеостаз организма, активируют биохимические процессы, воздействуют на ферментные и гормональные системы [1]. Жизненно необходимые элементы присутствуют в организме человека и животных в постоянных концентрациях (химический гомеостаз), снижение их или избыток наносит вред организму. Исследования, выполненные с использованием многоэлементного анализа волос, показали, что заболеваемость пациентов напрямую зависит от изменения концентрации в волосах химических элементов [2].

В последние годы для нормальной жизнедеятельности человека и животных, большое внимание уделяется сбалансированному питанию, которое способствует правильному протеканию обменных процессов в организме, в том числе и минеральному. Недостаток элементного состава восполняется с помощью различных кормовых добавок при кормлении животных или в виде витаминно-минеральных комплексов для человека. Объектом исследования элементов во многих работах являются волосы (шерсть). Изучаемые макро- и микроэлементы находятся в волосах лишь в следовых количествах и поэтому для их определения существует потребность в использовании высокочувствительных и высокопроизводительных методов анализа.

Целью работы является проведение литературного поиска по методам выделения, обнаружения и количественного определения макро- и микроэлементов в волосах живых организмах.

В соответствии с этой целью были поставлены следующие задачи:

- рассмотреть значение макро- и микроэлементов (K, Na, Ca, Mg, Fe, Zn, Cu, Si, Se) в организме, а также определение их «нормального содержания»;
- использование волос (шерсти) в качестве объектов исследования на макро- и микроэлементы;
- рассмотреть условия пробоподготовки;
- физико-химические методы, используемые для обнаружения и количественного определения незаменимых элементов при различных факторах влияния.

Человек получает макро и микроэлементы главным образом с водой, растительной и животной пищей. Недостаточное или избыточное поступление минеральных веществ в организм приводит к возникновению патологических состояний.

Значение макро- и микроэлементов организме. Недостаток **железа** в организме ведет к появлению железодефицитной анемии (малокровие), а избыток железа в организме может привести к дефициту меди, цинка, хрома и кальция. **Натрий и калий** были открыты вместе и оба важны для нормального роста и состояния организма. Они являются антагонистами, т.е. повышение содержания натрия приводит к уменьшению содержания калия. При дефиците **натрия** происходит нарушение усвоения углеводов, которое ведет к появлению невралгии и отчасти к понижению давления. Повышенное содержание натрия в волосах отражает, как правило нарушение водно-солевого обмена и вызывают дисфункцию коры надпочечников. Недостаток **калия** вызывает мышечные судороги, перебои в работе сердца, а избыток калия может привести к дефициту кальция, в некоторых случаях в виде исключения к почечной недостаточности. **Кальций** участвует во всех жизненных процессах организма, он играет определенную роль в нервно-мышечной возбудимости тканей и в нормальной ритмической работе сердца. Избыток кальция может приводить к дефициту цинка и фосфора и в то же время может препятствовать накоплению свинца в костной ткани. При недостатке кальция наблюдаются: тахикардия, аритмия и другие явления. Избыток **магния** оказывает в основном слабительный эффект (особенно сульфат магния), а также может приводить к дефициту кальция и фосфора. При снижении концентрации магния в крови, наблюдаются симптомы возбуждения нервной системы вплоть до судорог, а также к увеличению содержания кальция. Тесная связь **цинка** с гормонами и ферментами объясняет его влияние: на углеводный, жировой и белковый обмен веществ. При дефиците цинка наблюдается задержка роста, перевозбуждение нервной системы, быстрое утомление, бесплодие. Дефицит цинка приводит к усиленному накоплению железа, меди, кадмия, свинца. Избыток цинка нарушает минерализацию костей. **Медь** необходима для процессов образования гемоглобина и в этом смысле не подлежит замене другими элементами. При недостатке меди в организме наблюдаются: задержка роста, анемия, частичное облысение, потеря аппетита, понижение уровня гемоглобина, атрофия сердечной мышцы. Избыток приводит к дефициту цинка и молибдена, а также марганца. **Кремний**, после кислорода, самый распространенный элемент на земле. В организме человека кремний обнаружен во всех органах и тканях. При его недостатке могут наблюдаться: слабая деятельность лейкоцитов при инфекционном процессе, плохое заживление ран, снижение эластичности тканей и другие явления. Избыток кремний в организме ведет к таким заболеваниям как силикоз, фиброз легких, мочекаменная болезнь. Роль **селена** в организме еще мало изучена. Тем не менее, считается, что его присутствие в организме оказывает антиоксидантное действие, которое замедляет процессы старения. При дефиците селена в организме усиленно накапливаются мышьяк и кадмий, которые в свою очередь, усугубляют дефицит селена. Избыток селена может привести к дефициту кальция [3].

Из вышеперечисленных элементов видно, что и дефицит, и избыток жизненно необходимых элементов наносят вред организму. Наиболее ответственным моментом при оценке полученных результатов количественного содержания элементов в биообъекте остается сравнение их с некоторым **контрольным уровнем или так называемой физиологической нормой**. Во множестве публикаций приведены сведения о естественном (фоновом, контрольном, нормальном) содержании элементов в организме человека. Термины «естественное содержание», «норма», «фоновые значения», «контроль» являются эквивалентными и использованы в литературных источниках для описания области концентраций элементов, соответствующих нормальному гомеостазу [4].

Во многих литературных источниках под нормой понимается содержание элементов в биосубстратах здоровых людей, проживающих в сельской местности [2, 5, 6] или животных, питающихся на здоровых пастбищах [7]. На практике за норму принимается обычно либо среднее арифметическое значение концентрации элемента, рассчитанное для массива полученных экспериментальных данных о концентрациях в проанализированных образцах, либо интервал концентраций, который также определяется этим массивом данных.

Волосы (шерсть) как объект исследования на макро- и микроэлементы. Объектом исследования элементов во многих работах были **волосы (шерсть)**. Изучаемые соединения находятся в волосах лишь в следовых количествах и поэтому для их определения используют не только чувствительные спектральные методы анализа, но и различные способы, способствующие правильной пробоподготовки.

Волос на молекулярном уровне представляет собой «химически-ориентированную» полимерную структуру, содержащую ряд функциональных химических групп, способных связывать небольшие молекулы. Имеются данные о накоплении химических веществ в комплексе клеточных мембран. Также доказано участие в этом процессе пигмента волос- меланина. Волосы- одна из информативных тканевых структур человека. Вещества, единожды включившись в обменный процесс, не вступают в обратную связь с организмом, откладываются в них, оставляя как бы «архив» для анализа жизнедеятельности организма в интересующий исследователя промежуток времени. Сыворотка, слюна, моча не обладают этим свойством и вещества проходят в них как бы «транзитом» [8]. Волосы не требуют специального оборудования для хранения и транспортировки, могут храниться практически неограниченное время, не теряя своей информационной ценности. При этом следует учесть, что концентрация химических элементов в волосах значительно выше, чем в физиологических жидкостях традиционно используемых в клинической практике при проведении биохимических анализов, что позволяет существенно расширить набор химических элементов, доступных для аналитического определения [9]. В работе [2] была рассмотрена взаимосвязь между состоянием здоровья населения крупных административных образований и субъектов РФ и содержанием в волосах химических элементов. Исследования показали, что избыточное накопление токсических микроэлементов на фоне дефицита эссенциальных макро- и микроэлементов является отличительной чертой элементного статуса детей С-Петербурга, вызванного так называемого «синдрома мегаполиса» [2], а также детей- дошкольников в Ярославской области [6].

Условия пробоподготовки и физико-химические методы, используемые для обнаружения и количественного определения незаменимых элементов при различных факторах влияния. Поскольку определяемые соединения находятся в волосах лишь в следовых количествах, то это существенно увеличивает требования как к чувствительности

прибора, так и правильности **пробоподготовки** [10]. Пробоподготовка включает в себя отбор пробы, очистку и изолирование металлов. В своих исследованиях для **отбора** пробы одни авторы выбирали участок спины животного (ниже проекции лопаток) площадью 1 см^2 [5], другие около 10 см^2 [11,12,13] или $15 \times 15 \text{ см}$ [14] сразу за реберной дугой [12,14]. Обстриг шерсти весом $0.1-3,0 \text{ г}$. [5]; $0,25 \text{ г}$ [15]; не менее $0,4 \text{ г}$ [11]; около 20 г [13] производили с помощью медицинских ножниц из нержавеющей стали [5, 11]. Для дальнейшего анализа одни образцы волос помещались в специальные конверты, которые затем запечатывали и маркировали с указанием вида, пола, года рождения животного и датой взятия пробы [5], другие в герметичные полиэтиленовые [11, 12, 14] или в пластиковые [13, 16] пакеты, а некоторые [15] в стандартную пластиковую центрифужную пробирку объемом 50 мл . Отобранные образцы до анализа хранили в сухом и затененном месте [11, 12, 14], некоторые в сушильном шкафу на силикагеле [16].

Очень тщательную **очистку** волос проводили в работе [15]. На этом этапе каждый образец промывали четыре раза с использованием $0,5\%$ раствора Triton X-100, затем дважды промывали изопропанолом, четыре раза промывали водой, и, наконец, дважды промыли уксусом. После каждой промывки образцы сушили при комнатной температуре в течение 2 часов, а после последней стадии ополаскивания уксусом сушили в течение ночи при 55°C в сушильном шкафу. В работе [5] волосы помещали в стеклянные емкости с притертой крышкой заливали уксусом в объемном соотношении 3:1 при постоянном перемешивании в течение 1 часа, затем шерсть выдерживали в уксусе на протяжении 24 часов. После механической очистки волос [5], пробу несколько раз промывали водой и высушивали в течение 12 часов для определения сухого образца перед анализом. Для удаления грязи и жира образцы **промывали уксусом** и помещали на 15 мин в ультразвуковой очиститель [11, 12, 14]. Уксус удаляли декантацией, затем волосы дважды промывали дистиллированной водой и сушили в лабораторной печи при температуре не выше 50°C .

После соответствующей очистки образцы [11, 12, 14] подвергались изолированию **методом мокрой минерализации**: с применением $6,25 \text{ см}^3$ смеси $65\% \text{ HNO}_3$ и $30\% \text{ H}_2\text{O}_2$ в объемном соотношении 4:1 в микроволновой печи EthosPlus [12, 14] с использованием смеси $60\% \text{ HNO}_3$ и $40\% \text{ H}_2\text{O}_2$ в микроволновой печи Multiwave 3000 [11]. Микроволновые печи позволяли в автоматическом режиме контролировать температуру процесса минерализации [11, 12, 14]. В течение первых 10 мин температуру постепенно повышали до 190°C , а затем поддерживали при $190^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$. Время окисления в микроволновых печах составляло 20 мин. После завершения разложения, образцы количественно полностью переносили в 25-мл объемные колбы, доводили объем дистиллированной водой [12, 14] или в политетрафторэтиленовые сосуды [11] объемом 15 мл , заполняли до 15 мл деионизированной водой. Полученные растворы перемешивали встряхиванием в закрытых пробирках. В некоторых случаях [14] проводили разведение приготовленного гидролизата в два раза (25 мл гидролизата переносили в колбы вместимостью 50 мл , добавляли $0,4 \text{ мл HCl}$ и доводили до метки деионизированной водой).

Образцы в исследованиях [15, 13] подвергались процессу минерализации с использованием чистой азотной кислоты в микроволновых печах MARS-4 (США) [13] и MARS-6 (СЕМMathews) [15]. В работе [16] для каждого анализа к 1 г образца добавляли к 1 мл перекиси водорода и 3 мл азотной кислоты. Образцы сбраживали при 180°C во фторопластовых сосудах в герметичных контейнерах, чтобы избежать потери паров, поэтому объем полученного сбраживания не уменьшался. Для снижения потерь микроэлементов при пробоподготовке применяли метод мокрого озонирования [17] с использованием комплекса ТЭМОС-ЭКСПРЕСС (Томск). В этих исследованиях [17] масса навески шерсти составляла $0,3-0,5 \text{ г}$. Каждый образец (две повторности) озонировали в следующей последовательности: 1) в тигли с образцами шерсти добавляли 2 мл HNO_3 (конц.) и выпаривали до $0,5 \text{ мл}$ при температуре 135°C ; 2) добавляли по $0,5 \text{ мл HNO}_3$ (конц.) и H_2O_2 (30%), выпаривали при температуре 135°C несколько раз до однородной золы серого цвета; 3) озонировали пробы при температуре 450°C в течение 30 мин; 4) золу растворяли в $50 \text{ мл } 5\%$ раствора HNO_3 .

Для определения содержания химических элементов в объектах окружающей среды используют различные физико-химические методы анализа, которые широко используются для изучения различных факторов, влияющих на элементный состав организмов. Так, для изучения **влияния атмосферы на накопления тяжелых металлов** (Cd, Pb, Cu, Cr, Mn) в шерсти собак, содержащихся на придомовых территориях города Горно-Алтайска, проводили методом атомно-абсорбционного спектрального анализа («Квант-2», Москва). При сравнении полученных результатов, с показателями других регионов с различной экологической обстановкой, было установлено, что в вариационном диапазоне микроэлементный состав шерсти животных соответствовал среднему уровню.

Влияние **зимнего и летнего периодов** [5] на содержания микроэлементов и токсичных тяжелых металлов – Zn, Cu, Fe, Cd, Pb и As проводили в шерсти грызунов. Исследования выполнялись на атомно-абсорбционном спектрометре «КВАНТ-2АТ». Результаты анализов показали, что более высокие концентрации всех элементов наблюдались в летний период времени, что согласуется с уровнем потребления этих элементов из окружающей среды, с пищей, особенностями физиологических процессов.

При изучении [12] **влияния возраста и пола на содержание тяжелых металлов (Pb, Cd, Zn и Cu) в шерсти, печени и длиннейшей мышце поясницы европейской косули** использовали атомно-абсорбционную спектроскопию (F-AAS и электротермическую атомно-абсорбционную спектроскопию (ET-AAS)). Концентрации Zn и Cu были измерены с помощью атомно-абсорбционной спектроскопии (F-AAS), а концентрации Pb и Cd анализировались с помощью электротермической атомно-абсорбционной спектроскопии (ET-AAS). Результаты исследования показали, что с возрастом у самцов и самок косули, концентрация Zn (в мышцах) и Pb (в мышцах и печени) увеличивалась в следующей последовательности: 6-7 месяцев, <3-4 года, <5-6 лет, а вот концентрация Pb в шерсти, независимо от пола животных, уменьшалась с возрастом.

Исследования [15] состояли в том, чтобы определить **изменения в содержании микроэлементов в волосах лошадиной гривы с возрастом**. Данные исследования показали, что взаимосвязь между возрастом и концентрацией минералов в волосах не так сильна при оценке группы лошадей, представляющих более широкий возрастной диапазон, чем для более молодой группы лошадей. Однако **грива может служить индикатором воздействия микроэлементов и тяжелых металлов**, в частности свинца, уровень обнаружения которых в крови низкий.

При изучении **антропогенного воздействия** [11] на содержание отдельных тяжелых металлов (Al, Cr, Fe, Cu, Zn, As, Cd и Pb) в образцах волос молочных коров использовали ИСП-МС серии 7700 (Калифорния, США). Для определения микроэлементов и других составляющих использовался сертифицированный эталонный материал DORM-4 и многоэлементные калибровочные растворы класса ICP-MS приготовленные при различных уровнях концентрации от 1000 мг/л. Результаты исследования показали низкую концентрацию тяжелых металлов в шерсти исследуемых животных несмотря на то, что они паслись на пастбищах, подвергшимся антропогенному воздействию.

Содержание [13] микроэлементов (Cu, Cr, Ni, Pb и Zn) в волосах и коже серебристой лисицы (*Vulpes vulpes*) и песца (*Alopex lagopus*) определяли с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (ICP-OES). В этой работе изучали влияние двух ферм, расположенных на среднем западе Польши в разных местах: одна в **сельской местности, а другая в промышленном регионе**. Влияние местоположения ферм на концентрацию Cr, Cu, Zn, Sr и Ni в шерсти, а также Cr и Ni в коже, показало тенденцию к увеличению содержания этих элементов в промышленном регионе.

Исследования в работе [16] были посвящены изучению **влияния загрязненного района** на содержание тяжелых металлов в пищевой цепочке. Для эксперимента были отобраны: овцы в возрасте 2-3 лет: 15 пораженных овец с загрязненных пастбищ и 15 здоровых овец со здоровых пастбищ. Клинический осмотр показал, что все контрольные животные были здоровы. Для участия в эксперименте также были отобраны 40 человек-добровольцев в возрасте 20-30 лет. Двадцать из них проживали в загрязненном районе (у всех этих добровольцев наблюдались явные признаки анемии), другие 20 здоровых добровольцев жили на незагрязненной территории. Пробы воды, почвы и травы были отобраны в 48 местах, расположенных на расстоянии 50-30 000 м от цинкового завода. Концентрации Pb, Cd, Cu, Zn и марганца (Mn) определяли с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии (AA-640; Shimadzu Токио, Япония). Точность аналитических значений была подтверждена путем сравнения с сертифицированными концентрациями элементов в стандартных образцах Международного агентства по атомной энергии и Национального института стандартов. Результаты исследований показали, что в зараженной местности по всей пищевой цепочке наблюдались значительное повышение концентраций тяжелых металлов.

В работе [14] основная цель исследования состояла в том, чтобы проанализировать концентрации выбранных незаменимых и токсичных микроэлементов Zn, Cu, Cd и Pb в волосах спортивных и любительских верховых лошадей из конезаводов, расположенных в центральной Польше, а также измерить концентрацию тяжелых металлов в овсе, используемом в качестве основного компонента рациона лошадей, чтобы исследовать **взаимодействие между этими элементами в корме и шерсти**. Элементный анализ выполняли на электрохимическом анализаторе EcaFlow 150 GLP (Istran, Словакия) с электродом E-104L (работающим с EcaCell 104) и ссылкой на калибровочную кривую. Химический состав овса исследовали с помощью спектроскопии пропускания в ближней инфракрасной области (БИК). Среди всех элементов коэффициент вариации был самым высоким для Pb и Cu, а самым низким для Cd, независимо от исследуемой группы. Анализ шерсти выявил значительные различия между лошадьми для верховой езды, пони и спортивными лошадьми. Низкие концентрации токсичных металлов, включая свинец и кадмий, указывали на то, что лошади не подвергались чрезмерному воздействию этих элементов. Концентрации выбранных микроэлементов в овсе оказали значительное влияние на их содержание в волосах, что было подтверждено многочисленными взаимодействиями. Несмотря на то, что лошади использовались для разных целей и получали корма из разных источников, ни в одной из исследуемых групп не наблюдалось чрезмерного воздействия тяжелых металлов, что было подтверждено аналитическими данными. Концентрации тяжелых металлов, измеренные в представленном экспериментальном исследовании, не превышали допустимых концентраций, установленных для этих элементов.

Подобные исследования [18] также были посвящены изучению **влияния потребления минералов с пищей на минеральное содержание шерсти и сыворотки** здоровых лошадей. В работе была использована оптическая эмиссионная спектроскопия с индуктивно связанной плазмой. Многоэлементные стандартные растворы были получены от МВН (Лондон, Англия). Смешанный стандартный раствор, до желаемой концентрации, получали путем разбавления перед использованием. Все используемые химикаты, реагенты, деионизированная вода и лабораторная стеклянная посуда были аналитической чистоты. Результаты этого исследования показали исходные данные о минеральных элементах шерсти и сыворотки, которые могут быть полезны для ветеринаров и специалистов по питанию лошадей. В этой же работе было отмечено, **что волосы являются лучшим биологическим индикатором минерального статуса** у лошадей по сравнению с сывороткой.

Заключение. В обзорной статье рассмотрены значения макро-и микроэлементов (K, Na, Ca, Mg, Fe, Zn, Cu, Si, Se) в организме, а также варианты определения их «нормального содержания». Во многих литературных источниках под нормой понимается содержание элементов в биосубстратах здоровых людей, проживающих в сельской местности или животных, питающихся на здоровых пастбищах. В судебной-медицинской практике за норму принимается обычно либо среднее арифметическое значение концентраций, либо интервал концентраций элементов, рассчитанное для массива полученных экспериментальных данных о концентрациях в проанализированных образцах, который также определяется этим массивом данных

Волосы (шерсть) одна из информативных тканевых структур человека, они являются индикатором воздействия элементного состава на организм. Вещества, единожды включившись в обменный процесс, не вступают в обратную связь с организмом, откладываются в волосах, оставляя как бы «архив» для анализа. Для получения объективных результатов немаловажное значение имеет правильность пробоподготовки, которая включает в себя отбор пробы, очистку и изолирование металлов. Для изолирования металлов в основном применяется метод мокрой минерализация с использованием азотной кислоты. Физико-химические методы, используемые для обнаружения и количественного определения незаметных элементов, позволяют изучить влияние различных факторов на элементный состав организмов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.35.45 Клиническая токсикология

ЛИТЕРАТУРА

1. Матюшевский Л. А. Фармакология и применение препаратов кремния в животноводстве: автореф. дис. Краснодар, 2004. 60 с.
2. Детков В. Ю. Микроэлементозы и металлотоксикозы у детского населения Санкт-Петербурга и пути их снижения: автореф. дис. Санкт-Петербург, 2017. 52 с.
3. Микроэлементы и макроэлементы в питании человека // Администрация городского округа Лосино-Петровский: сайт. URL: <https://www.lospet.ru/upload/iblock> (Дата обращения: 10.02.2023)
4. Лузанова И. С., Светобов Д. Ю., Зорин Ю. В. Определение естественного содержания элементов в биообъектах человека (печень, почка, желудок) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой // Судебно-медицинская экспертиза 2014. N 1. С. 41-44.
5. Способ отбора и пробоподготовки проб шерсти грызунов для определения микроэлементного состава: пат. 2750749 Рос. Федерация. № 2020126630 / В. А. Остапенко, М. В. Степанова, А. В. Тимаков, Т. К. Тимакова. Заявл. 07.08.2020. Опубл. 02.07.2021.
6. Степанова, М.В. Содержание некоторых микроэлементов и токсичных тяжелых металлов в окружающей среде и биосубстратах детей-дошкольников на сельских и промышленных территориях (на примере Ярославской области): дис.. кандидата биологических наук. Оренбург, Ярославль. 2012. 267 с.
7. Shen X., Chi Y., Xiong K. The effect of heavy metal contamination on humans and animals in the vicinity of a zinc smelting facility // Plos One. 2019. Vol. 14(10). P. e0207423. DOI: 10.1371/journal.pone.0207423
8. Волосы как объект исследования при отравлениях солями тяжелых металлов / А. З. Павлова, Д. В. Богомолов, З. В. Ларев, А. Х. Аманмурадов // Судебно-медицинская экспертиза. 2012. Т. 55. N 6. С.25-29.
9. Информативность биосубстратов при оценке элементного статуса сельскохозяйственных животных (обзор) / А. В. Харламов [и др.] // Вестник мясного скотоводства. 2014. N 4 (87). С. 53-58.
10. Сучкова Е. В. Судебно-экспертное исследование волос человека и животных: монография. Москва: Юрлитинформ, 2015. С. 82.
11. Arfuso F, Monteverde V, Perillo L. Quantification of Some Heavy Metals in Hair of Dairy Cows Housed in Different Areas from Sicily as a Bioindicator of Environmental Exposure—A Preliminary Study // Animals: an Open Access Journal. 2021. N 11(8). P. 2268 DOI: 10.3390/ani11082268
12. Cygan-Szczegielniak D., Stasiak K. Effects of age and sex on the content of heavy metals in the hair, liver and the longissimuslumborum muscle of roe deer *Capreoluscapreolus* L // Environmental Science and Pollution Research International. 2021. Vol. 29(7). P. 10782–10790. DOI: 10.1007/s10534-007-9088-5
13. Filistowicz A. et al. Contents of Copper, Chromium, Nickel, Lead, and Zinc in Hair and Skin of Farm Foxes // Polish Journal of Environmental Studies. 2012. Vol. 21(4). P. 865-869.
14. Cygan-Szczegielniak D., Stasiak K. Concentration of Selected Essential and Toxic Trace Elements in Horse Hair as an Important Tool for the Monitoring of Animal Exposure and Health. // Animals. 2022. Vol. 12(19). P. 2665. DOI: 10.3390/ani12192665
15. Brummer-Holder M., Cassill B. D., Hayes S. H. Interrelationships between age and trace element concentration in horse mane hair and whole blood // Journal of Equine Veterinary Science. 2020. N 87. P. 102922 DOI: doi: 10.1016/j.jevs.2020.102922
16. Shen X., Chi Y., Xiong K. The effect of heavy metal contamination on humans and animals in the vicinity of a zinc smelting facility // Plos One. 2019. Vol. 14(10). P. e0207423 doi: 10.1371/journal.pone.0207423
17. Анализ содержания тяжелых металлов в шерсти животных городской среды республики Алтай / Е. А. Чанчаева [и др.] // Экология человека . 2020. N 12. С.11-17.
18. Ghorbani A., Mohit A., Kuhl H. D. Effects of dietary mineral intake on hair and serum mineral contents of horses // Journal of Equine Veterinary Science. 2015. Vol. 35(4). P. 295-300. DOI: 10.1016/j.jevs.2015.01.018

SUMMARY

METHODS OF RESEARCH OF MACRO- AND MICROELEMENTS IN HUMAN AND ANIMAL HAIR

Meshcheryakova Yu.N., 4th year student, Shmakova Ya.V., 4th year student

Supervisors: Maloletkina T.S., Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

Afonina R.N., Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor,

Altai State Pedagogical University

656099, Barnaul, lane. Yadrintseva, 136. room 216, Russian Federation

E-mail: yuliya.meshcheryakova@spcpcu.ru, yana.shmakova@spcpcu.ru

This article is devoted to irreplaceable (essential) research methods elements in the hair of living organisms. This study provides only preliminary results, but it emphasizes the importance of studying the concentration of elements from the s, d-u p-families in the hair of living organisms to improve the health and well-being of both humans and animals.

Keywords: *irreplaceable macro- and microelements, research methods, hair, sample preparation, «norm», deficiency, excess, influence.*

REFERENCES

1. Matyushevsky L. A. Pharmacology and application of silicon preparations in animal husbandry: abstract of the dissertation Krasnodar, 2004. 60 p. (In Russ)
2. Detkov V. Yu. Microelementoses and metallotoxicoses in the children's population of St. Petersburg and ways to reduce them: abstract of the dissertation. St. Petersburg, 2017. 52 p.
3. Trace elements and macronutrients in human nutrition // Administration of the Losino-Petrovsky urban district: website. Available at: <https://www.lospet.ru/upload/iblock/> (Accessed: 10.02.2023) (In Russ)
4. Luzanova I. S., Svetlovov D. Yu., Zorin Yu. V. Determination of the natural content of elements in human biological objects (liver, kidney, stomach) by inductively coupled plasma mass spectrometry // Forensic medical Examination. 2014. N. 1. P. 41-44. (In Russ)
5. Method of selection and sample preparation of rodent wool samples for determination of trace element composition: patent No. 2750749 Russian Federation, IPC G01N 33/48 / V. A. Ostapenko, M. V. Stepanova, A. V. Timakov, T. K. Timakova: No. 2020126630. Application 07.08.2020. Publ. 02.07.2021 (In Russ)
6. Stepanova M. V. The content of some trace elements and toxic heavy metals in the environment and biosubstrates of preschool children in rural and industrial areas (on the example of the Yaroslavl region): dis...Candidate of Biological Sciences. Orenburg, Yaroslavl, 2012. 267 p. (In Russ)
7. Shen X., Chi Y., Xiong K. The effect of heavy metal contamination on humans and animals in the vicinity of a zinc smelting facility // Plos One. 2019. Vol. 14(10). P. e0207423. DOI: 10.1371/journal.pone.0207423
8. Hair as an object of research in poisoning with salts of heavy metals / A. Z. Pavlova, D. V. Bogomolov, Z. V. Larev, A. H. Amanmuradov // Forensic medical examination. 2012. Vol 55(6). P. 25-29. (In Russ)
9. Informativeness of biosubstrates in assessing the elemental status farm animals (review) /A. V. Kharlamov [et al.] // Bulletin of beef cattle breeding. 2014. N 4 (87). P.53-58. (In Russ)
10. Suchkova E. V. Forensic examination of human and animal hair: monograph. Moscow: Yurlitinform, 2015. P. 82 (In Russ)
11. Arfuso F, Monteverde V, Perillo L. Quantification of Some Heavy Metals in Hair of Dairy Cows Housed in Different Areas from Sicily as a Bioindicator of Environmental Exposure—A Preliminary Study // Animals: an Open Access Journal. 2021. N 11(8). P. 2268 DOI: 10.3390/ani11082268
12. Cygan-Szczegielniak D, Stasiak K. Effects of age and sex on the content of heavy metals in the hair, liver and the longissimuslumborum muscle of roe deer *Capreoluscapreolus* L // Environmental Science and Pollution Research International. 2021. Vol. 29(7). P. 10782–10790. DOI: 10.1007/s10534-007-9088-5
13. Filistowicz A. et al. Contents of Copper, Chromium, Nickel, Lead, and Zinc in Hair and Skin of Farm Foxes // Polish Journal of Environmental Studies. 2012. Vol. 21(4). P. 865-869.
14. Cygan-Szczegielniak D, Stasiak K. Concentration of Selected Essential and Toxic Trace Elements in Horse Hair as an Important Tool for the Monitoring of Animal Exposure and Health. // Animals. 2022. Vol. 12(19). P. 2665. DOI: 10.3390/ani12192665
15. Brummer-Holder M., Cassill B. D., Hayes S. H. Interrelationships between age and trace element concentration in horse mane hair and whole blood // Journal of Equine Veterinary Science. 2020. N 87. P. 102922 DOI: doi: 10.1016/j.jevs.2020.102922
16. Shen X., Chi Y., Xiong K. The effect of heavy metal contamination on humans and animals in the vicinity of a zinc smelting facility // Plos One. 2019. Vol. 14(10). P. e0207423 doi: 10.1371/journal.pone.0207423
17. Analysis of the content of heavy metals in the wool of animals of the urban environment of the republic Altai / E. A. Changchaeva [et al.] // Human ecology. 2020. N 12. P. 11-16. (In Russ)
18. Ghorbani A., Mohit A., Kuhi H. D. Effects of dietary mineral intake on hair and serum mineral contents of horses // Journal of Equine Veterinary Science. 2015. Vol. 35(4). P. 295-300. DOI: 10.1016/j.jevs.2015.01.018.

УДК 58:581

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНУЛИНА В КОРНЕКЛУБНЯХ ТОПИНАМБУРА (*HELIANTHUS TUBEROSUS* L.)

Минеев А.А., студ. 3 курса, Хохрина Е.Е., студ. 3 курса, Лебедев А.К., студ. 3 курса
 Руководитель: Дубенская Г.И., канд. биол. наук, доцент кафедры фармакогнозии
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
 E-mail: andrej.mineev@spcpu.ru

В данном исследовании была поставлена цель: определить содержание инулина в корнеклубнях разных сортов топинамбура, и выделить сорта с наибольшим его содержанием. В данной работе был проведен количественный анализ полисахаридов с использованием спектрофотометрических методов.

Ключевые слова: *Helianthus tuberosus* L.; топинамбур; сорта; инулин; биохимический состав; спектрофотометрия.

Helianthus tuberosus L. – многолетнее травянистое растение из семейства Астровые (Asteraceae) [1], родиной которого является Северная Америка, где топинамбур произрастает в диком виде, а в культуре он распространен по всему миру. Растение привлекает особое внимание ученых из-за своего богатого химического состава, который меняется в зависимости от биологических особенностей сорта и почвенно-климатических условий [2].

Интерес к данной культуре вызван не только высокой продуктивностью и возможностью многоцелевого использования, но и тем, что к настоящему времени в некоторых странах уже разработаны технологии производства из надземной массы и корнеклубней топинамбура фитопрепаратов, биологически активных добавок, продуктов функционального питания, био-корректоров, биоэтанола и другой продукции. В ассортименте аптек имеются такие биоактивные комплексы, как Бифидобак, Нэовитэль, Долголет, диетические добавки – Инутан, Чистосорбин, Инулин – М, содержащие экстракт топинамбура.

К настоящему времени учеными официально признано, что топинамбур обладает несколькими видами биологической активности: иммуностимулирующей, антитоксической, антистрессорной, адаптогенной и антиоксидантной [3].

Целью данной работы являлось количественное определение содержания инулина в корнеклубнях разных сортов топинамбура из коллекции Майкопской станции ВИР.

Биохимический состав. Лечебные свойства топинамбура определяются его биохимическим составом. Корнеклубни топинамбура содержат большое количество железа, кремния и цинка. По содержанию витаминов В1, В2 и С топинамбур богаче картофеля, моркови и свеклы. Также известно, что топинамбур отличается от других овощей высоким содержанием белка, представленного 16 аминокислотами, в том числе 8 незаменимыми [4].

Одной из наиболее интересных групп природных соединений, содержащихся в топинамбуре, безусловно, являются полисахариды, и в частности инулин.

Инулин – это природный высокомолекулярный полисахарид (полифруктозан) с молекулярной массой 5000-6000 г/моль. Молекула инулина представляет собой полимерную цепочку, состоящую из 30-35 остатков фруктозы (95%) и 1-2 остатков глюкозы (рис.).

Остатки фруктозы соединены β-1,2-гликозидными связями. В конце полимерной цепи имеется один остаток глюкозы. При гидролизе под действием кислот образует фруктозу и небольшое количество глюкозы. Инулин запасается в корнеклубнях топинамбура.

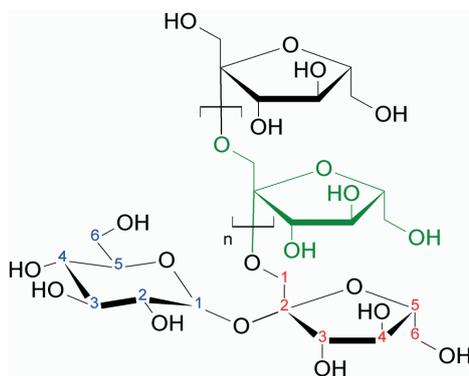


Рисунок. Структурная формула повторяющегося отрезка инулина

Материалы и методы. Исследование проводили по оптимизированной методике определения инулина в корнеклубнях топинамбура [5].

Сырье было предоставлено Всероссийским институтом генетических ресурсов растений им. Н.И. Вавилова (ВИР) из коллекции Майкопской опытной станции, где поддерживается самая полная в мире коллекция топинамбура (свыше 200 сортов) из 12 стран мира [6].

Измельчение готового сухого сырья проводили в кофемолке в течение 13-15 секунд, просеивали через сито с диаметром пор 2 мм. Экстракция проводилась водой и 90% этанолом в течение 30 минут при температуре 70-75°C и регулярном перемешивании.

После охлаждения колб добавляли по 0,5 мл 25% NaOH, содержимое доводили до 100 мл соответствующими растворителями, тщательно перемешивали и оставляли на 10 минут для полного протекания реакции и частичного осаждения. Далее проводили центрифугирование аликвот в течение 4 минут при 5000 об/мин. В пробирки с центрифугатами (2 пробы), в раствор фруктозы с концентрацией 3 мг/мл (стандарт) и в пробирку с дистиллированной воды (контроль) добавляли по 1 мл реактива Селиванова. Выдерживали пробирки 35 минут на водяной бане при 75-80 °С, охлаждали, доводили объемы дистиллированной водой до 10 мл и измеряли оптическую плотность при длине волны 480 нм на спектрофотометре СФ-2000.

Результаты и обсуждение. Содержание фруктозосодержащих сахаров в пробах (X,%) в пересчете на фруктозу рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A_{pr} \cdot C_{st} \cdot 10}{A_{st} \cdot m_{pr}},$$

где A_{pr} и A_{st} – оптическая плотность пробы и стандартного раствора соответственно; C_{st} – концентрация стандартного раствора фруктозы, мг/мл; m_{pr} – масса навески анализируемого образца корнеклубней, г.

При этом результат, полученный для водного экстракта, отражает общее содержание водорастворимых углеводов, для этанольного экстракта – содержание низкомолекулярных фруктозидов, а их разность дает искомое содержание инулина.

Таким образом, было проведено исследование 72 сортов европейской и российской селекции. Низкое содержание инулина до 20% отмечено у 11 сортов (15% образцов), среднее содержание от 20 до 50% у 51 сорта (71% образцов) и образцы 10 сортов содержат инулина более 50% (14%) (таблица).

Таблица – Показатели в анализируемых пробах различных сортов топинамбура

Название сорта	Оптическая плотность водной вытяжки	Оптическая плотность спиртовой вытяжки	Углеводы, %	Фруктозиды, %	Инулин, %
Французский неизвестный	0,4126	0,0081	68,27	1,34	66,93
Скороспелка	0,582	0,0782	72,86	9,79	63,07
952-63	0,393	0,018	65,02	2,98	62,04
Violet de Rennes	0,6552	0,1429	73,97	16,13	57,84
Красный	0,4211	0,0729	69,67	12,06	57,61
Воршиловградский	0,5652	0,0681	63,81	7,69	56,12
Esti punane	0,3888	0,0528	64,33	8,74	55,59
Омский белый	0,4757	0,0436	59,84	5,48	54,36
Житомирский	0,3804	0,0577	62,94	9,55	53,39
Dagnytral	0,4014	0,0799	66,41	13,22	53,19

Содержание инулина в 10 сортах с максимальным содержанием (табл. 1) колеблется в незначительных пределах – от 53 до 67%. Из них лидируют 3 сорта французской селекции (66,93; 62,04; 57,84%) и 2 сорта российской селекции (63,07; 57,61).

Заключение. В изученных сортах содержание инулина колеблется значительно. Только у 14% из них было определено высокое содержание инулина – более 50%. Максимальное содержание – 67 % было определено в корнеклубнях топинамбура сорта «Французский неизвестный».

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31.Фармакогнозия

ЛИТЕРАТУРА

1. Yang L., He Q., Corscadden K., Udenigwe C. The prospects of Jerusalem artichoke in functional food ingredients and bioenergy production // *Biotechnol Rep (Amst)*. 2014. N 5. P. 77-88. DOI: 10.1016/j.btre.2014.12.004
2. Старовойтов В., Старовойтова О., Звягинцев П., Лазунин Ю. Топинамбур – культура многоцелевого использования // *Пищевая промышленность*. 2013. N 4. С. 22-25.
3. Ярошевич М., Вечер Н. Топинамбур (*Helianthus tuberosus* L.) – перспективная культура многоцелевого использования // *Труды БГУ: сб. статей*. Минск, 2010.
4. Кахана Б., Арасимович В., Кушниренко М. Биохимия топинамбура // *Ин-т физиологии и биохимии растений*. Кишинев: Штиинца, 1974. С. 88.
5. Касьян И., Касьян А. Оптимизация спектрофотометрического способа определения инулина в клубнях топинамбура (*Helianthus tuberosus* L.) // *Лекарственное растениеводство – от опыта прошлого к новейшим технологиям*. 2019. С. 121-124.
6. Старовойтов В., Старовойтова О., Манохина А. Сортовые ресурсы топинамбура как кормовой культуры // *Агроэкологические аспекты устойчивого развития АПК: матер. XIV Междунар. науч. конф.* 2017. С. 180-186.

SUMMARY

DETERMINATION OF INULIN IN THE ROOT TUBERS OF JERUSALEM ARTICHOKE
(*HELIANTHUS TUBEROSUS* L.)Mineev A.A., 3rd year student, Khokhrina E.E., 3rd year student, Lebedev A.K., 3rd year studentSupervisor: Dubenskaya G. I., Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, st. prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: andrej.mineev@spcpcu.ru

In this research, the goal was set: to determine the content of inulin in the root tubers of different varieties of Jerusalem artichoke, and to identify varieties with the highest content of it. In this work, a quantitative analysis of polysaccharides was carried out using spectrophotometric methods.

Keywords: *Helianthus tuberosus* L.; Jerusalem artichoke; varieties; inulin; biochemical composition; spectrophotometry.

REFERENCES

1. Yang L., He Q., Corscadden K., Udenigwe C. The prospects of Jerusalem artichoke in functional food ingredients and bioenergy production // *Biotechnol Rep (Amst)*. 2014. N 5. P. 77-88. DOI: 10.1016/j.btre.2014.12.004
2. Starovoitov V., Starovoitova O., Zvyagintsev P., Lazunin Y. Jerusalem Artichoke – culture of multipurpose use // *Food Industry*. 2013. No. 4. P. 22-25. (In Russ)
3. Yaroshevich M., Vecher N. Jerusalem Artichoke (*Helianthus tuberosus* L.) perspective culture of multipurpose use // *Proceedings of BSU: collection of articles*. Minsk, 2010. (In Russ)
4. Kahana B., Arasimovich V., Kushnirenko M. Biochemistry of Jerusalem artichoke // *Institute of Plant Physiology and Biochemistry*. Chisinau: Stiinza, 1974. P. 88. (In Russ)
5. Kasyan I.; Kasyan A. Optimization of the spectrophotometric method for determining inulin in Jerusalem artichoke tubers (*Helianthus tuberosus* L.) // *Medicinal plant growing – from the experience of the past to the latest technologies*. 2019. P. 121-124. (In Russ)
6. Starovoitov V., Starovoitova O., Manokhina A. Varietal resources of jerusalem artichoke as a fodder crop // *Agroecological aspects of sustainable development of agroindustrial complex: XIV International Scientific Conference*. 2017. P. 180-186. (In Russ)

УДК 54: 543.062

ИЗУЧЕНИЕ ПРОФИЛЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДИФЛУНИЗАЛА ИЗ ПОЛИМЕРНОЙ МАТРИЦЫ

Михайлова П.А., студ. 4 курса

Руководитель: ¹Генералова Ю.Э., ст. преп. каф. аналитической химии,²Морозкина С.Н., доцент Университета ИТМО,¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация²Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 47А, Российская Федерация

E-mail: polina.mihajlova@spcpcu.ru

Проведено исследование влияния pH буферных растворов на высвобождение дифлунизала из полимерной матрицы гиалуроновой кислоты, для количественного определения использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии по ранее разработанной методике. Исследован профиль высвобождения образца дифлунизала из гиалуроновой кислоты при разных значениях pH, имитирующих разные способы использования геля.

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография, дифлунизал, гиалуроновая кислота, полимерная матрица, высвобождение.

Одним из развивающихся направлений на сегодняшний день является изучение использования в медицинской практике систем доставки лекарственного препарата (лекарственная форма, в которой вещество растворено в некой полимерной матрице). Данный способ контролируемого введения медикамента в организм пациента значительно увеличивает его эффективность, безопасность и селективность.

Существует достаточно широкий спектр классификаций полимеров, используемых в системах доставки лекарственных препаратов, однако наиболее распространенным является деление полимеров по их стабильности в организме пациента: недеградируемые, биodeградируемые и лекарственно-конъюгированные полимеры.

Гиалуроновая кислота – это неразветвленный полимер, в составе которого обнаружены два дисахарида (D-глюкуроновая кислота и N-ацетил-D-глюкозамин). У человека выявлено шесть видов гиалуронидаз, ферментов, разрушающих данный полисахарид [4]. Следовательно, гиалуроновую кислоту можно считать биodeградируемым полимером.

Дифлунизал по своим фармакологическим свойствам является нестероидным противовоспалительным препаратом. Более новые исследования показали его активность в отношении замедления скорости амилоидогенеза и, как следствие, дифлунизал в перспективе может применяться в лечении транстретиновой семейной амилоидной полинейропатии, однако в настоящее время препарат не лицензирован для лечения данного заболевания [2].

Цель исследования – изучить профиль высвобождения фармацевтической субстанции дифлунизала из биодеградируемой матрицы гиалуроновой кислоты.

Задачи, поставленные для достижения поставленной цели:

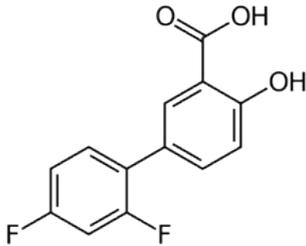
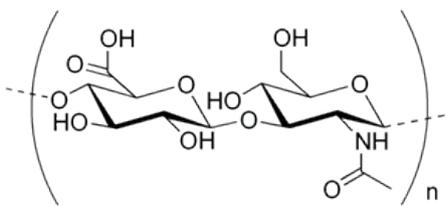
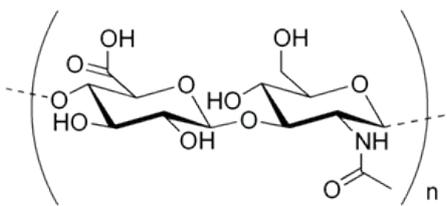
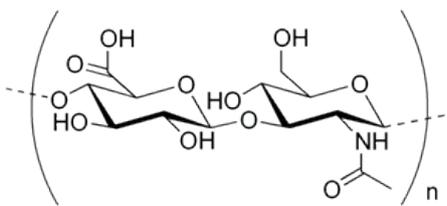
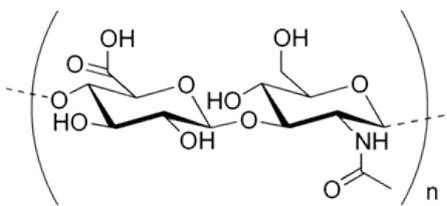
- провести обзор источников литературы;
- выбрать оптимальные условия проведения анализа методом ВЭЖХ;
- исследовать влияние полимерной матрицы на высвобождение дифлунизала;
- провести эксперимент по высвобождению дифлунизала во времени;
- определить профиль высвобождения субстанции из гиалуроновой кислоты.

Материалы и методы. Объектами исследования являются гели дифлунизала в гиалуроновой кислоте, состав которых приведен в таблице 1.

Таблица 1 – Состав анализируемых гелей

Дифлунизал	Вода	ДМСО	Гиалуроновая кислота
10 мг (0,093 %)	5 мл	5 мл	190 мг
15 мг (0,14 %)			
20 мг (0,19 %)			
25 мг (0,25 %)			

Таблица 2 – Основные характеристики дифлунизала и гиалуроновой кислоты [6]

	Дифлунизал (5-(2,4-дифторфенил)-2-гидроксibenзолкарбоновая кислота
	Молярная масса 250,20 г/моль
	Растворимость: Вода 1,45*10 ⁻² г/л ДМСО – 25 г/л Этанол – 25 г/л ДМФА – 30 г/л
	рКа=3,3
	Максимумы светопоглощения λ max = 228, 253 нм
	Гиалуроновая кислота (2S,3S,4S,5R,6R)-6-[(2S,3R,5S,6R)-3-ацетамидо-2-[(2S,3S,4R,5R,6R)-6-[(2R,3R,5S,6R)-3-ацетамидо-2,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)оксан-4-ил]окси-2-карбоксо-4,5-дигидроксиоксан-3-ил]окси-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)оксан-4-ил]окси-3,4,5-тригидроксиоксан-2-карбоновая кислота
	C ₂₈ H ₄₄ N ₂ O ₂₃
	Молярная масса 776,60 г/моль
	Растворимость: Вода 5 г/л
	рКа=3-4

Растворители и реактивы:

- фосфатные буферные растворы с разными значениями pH;
- вода дистиллированная;
- ацетонитрил.

Для проведения исследования использовалось следующее оборудование и материалы:

- аналитические весы САРТОГОСМ СЕ224-С (ООО «Сартогосм», Россия);
- хроматограф жидкостной Миллихром-А02, оснащённый ультрафиолетовым детектором (ООО ИХ «ЭкоНова», Россия);
- хроматографическая колонка Prontosil 120-5, C18, 75×2 мм (ООО ИХ «ЭкоНова», Россия).

В качестве методики проведения анализа за основу были взяты более ранние исследования по подбору условий хроматографического определения дифлунизала в гиалуроновой кислоте. В качестве подвижной фазы были использованы фосфатно-буферный раствор с pH 3,2 и ацетонитрил в соотношении 30:70, УФ-детектирование при длинах волн 230 и 270 нм [3]. Оценку пригодности подобранных нами условий высокоэффективной жидкостной хроматографии проводили согласно Фармакопее XIV издания [1]. В работе важно использовать именно ВЭЖХ, а не спектрофотометрические методы анализа, так как ДМСО, содержащийся в геле, имеет собственное поглощение и перекрывает спектр дифлунизала.

Результаты и обсуждение. В первую очередь было проведено исследование влияния pH среды на высвобождение дифлунизала из полимерной матрицы. Для этого к точной навеске (около 100 мг) геля дифлунизала с концентрацией 0,19 % добавляли 10 мл буферного раствора с разными значениями pH:

- 1) pH=7,6 – pH кишечника, её использование рекомендовано [5];
- 2) pH=5,5 – соответствующая нормальной pH кожи;

Растворы термостатировали при $37 \pm 1^\circ\text{C}$, проводили хроматографирование в выбранных ранее условиях высвободившегося дифлунизала из гиалуроновой кислоты через определенные промежутки времени: 0, 30, 60, 120 и 180 минут. При этом перед каждым анализом препараты были отфильтрованы через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты варьирования pH среды

pH буферного раствора	pH 7,6	pH 5,5
Состав геля	Дифлунизал (0,19 %)	
Масса навески, мг	95	90
W, %		
0 мин	0,0031	0,0020
30 мин	0,12	0,084
60 мин	0,16	0,12
120 мин	0,17	0,15
180 мин	0,18	0,16
Степень высвобождения, %	94,7	84,2

На рисунке 1 представлен график, на котором изображено влияние pH среды на профиль высвобождения фармацевтической субстанции. При pH 5,5 и 7,6 наблюдается одинаковая тенденция к постепенному увеличению концентрации дифлунизала в растворе и выход на плато через час после начала высвобождения. Кривая при pH 5,5 более пологая, что может быть связано с более медленным процессом высвобождения и, следовательно, для достижения тех же значений высвобождения требуется больше времени. Также можно видеть, что наибольшего высвобождения дифлунизал достигает при pH 7,6 через три часа.

Следует отметить, что совпадение времён удерживания и хроматографических параметров пика с пиком на хроматограмме стандартного образца, свидетельствует о том, что дифлунизал не связан с гиалуроновой кислотой какими-либо связями, находится в нативном виде, т.е. матрица не мешает определению. Типичная хроматограмма представлена на рисунке 2 на примере фосфатно-буферного раствора с pH 7,6.

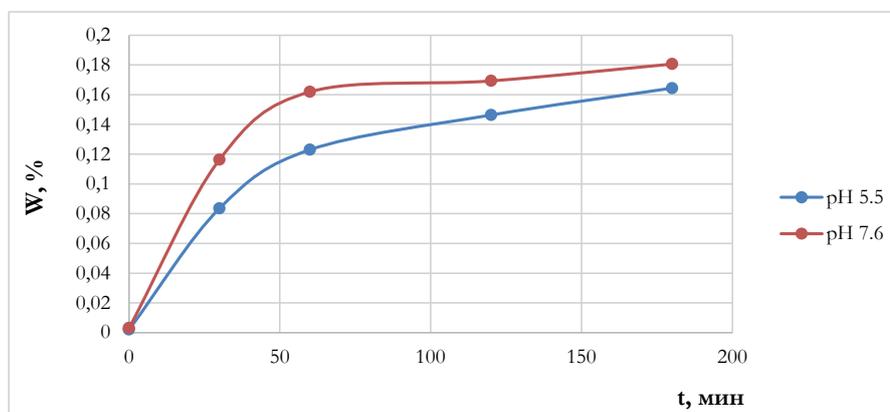


Рисунок 1. График зависимости концентрации высвобожденного дифлунизала от времени его высвобождения

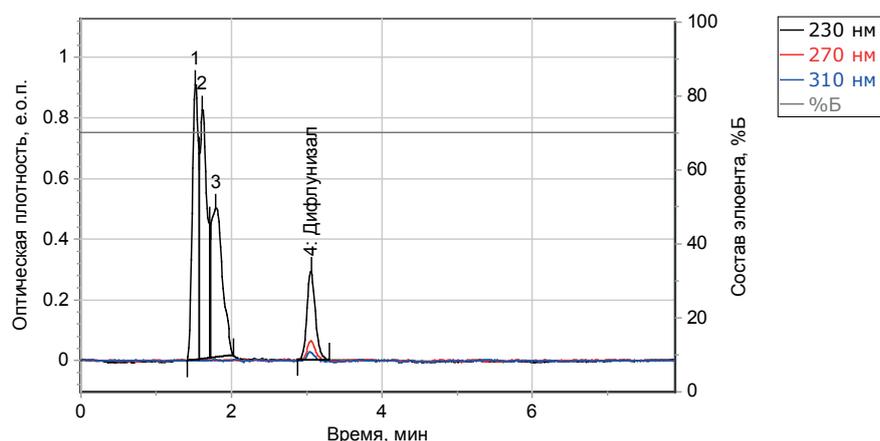


Рисунок 2. Хроматограмма раствора дифлунизала в фосфатно-буферном растворе с pH 7,6 через 1 ч после начала высвобождения

Следующим этапом исследования стало проведение высвобождения дифлунизала из гелей гиалуроновой кислоты других концентраций (0,093, 0,14 и 0,25 %) при pH среде 7,6. Методика выполнения анализа указана ранее. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты анализа по высвобождению гелей дифлунизала

Время отбора проб	Содержание дифлунизала в геле		
	0,093 %	0,14 %	0,25 %
0 мин	0	0	0,0084
30 мин	0,053	0,074	0,13
60 мин	0,081	0,091	0,18
120 мин	0,079	0,12	0,21
180 мин	0,086	0,13	0,22
Степень высвобождения, %	91,6	95,4	95,0

Профиль высвобождения дифлунизала из гиалуроновой кислоты в условиях pH 7,6 представлен на рисунке 3. Можно сказать, что он характеризуется стабильностью и предсказуемостью результатов. При pH 7,6 во всех приведенных случаях наблюдается плавное увеличение концентрации вещества с течением времени и выход на плато примерно через два часа после начала высвобождения.

Результаты анализа показывают, что независимо от дозировки динамика высвобождения дифлунизала во всех образцах одинакова, процент высвобождения аналита для всех дозировок в последней анализируемой точке превышает 90%.

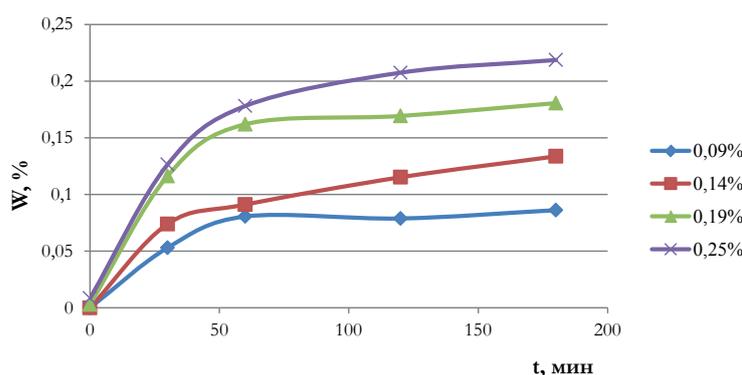


Рисунок 3. Профиль высвобождения дифлунизала в условиях pH 7,6

Заключение. В результате выполненных нами исследований показаны профили высвобождения дифлунизала из гиалуроновой кислоты при разных значениях pH. При pH 7,6 и 5,5 профили показывают предсказуемые результаты, характеризующиеся быстрым наращиванием концентрации в течение первого часа после начала высвобождения, а затем постепенным выходом графика на плато.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, грант №21-74-20093.

ЛИТЕРАТУРА

1. ОФС.1.2.1.2.0005.15 Высокоэффективная жидкостная хроматография // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1. 2015. С. 496-512 URL: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v13/vol1/#496> (Дата обращения: 08.04.2023)
2. Копишинская С. В. Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018. Т. 118. N 10. С. 82-89. DOI: 10.17116/jnevro201811810182
3. Михайлова П. А., Адамова А. А. Подбор хроматографических условий для количественного определения тафамидиса и дифлунизала // Молодая фармация – потенциал будущего : Сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 2022 года. 2022. Санкт-Петербург : СПХФУ. С. 216-221.
4. Abatangelo G., Vindigni V., Avruscio G., Pandis L., Brun P. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role // Cells. 2020. Vol. 9(7). P. 1743. DOI: 10.3390/cells9071743
5. Figueroa-Pizano M. D., Vélaz I., Martínez-Barbosa M. E. A Freeze-Thawing Method to Prepare Chitosan-Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Without Crosslinking Agents and Diflunisal Release Studies // J. Vis. Exp. 2020. Vol. 14(155). DOI: 10.3791/59636

SUMMARY

RESEARCH OF THE RELEASE PROFILE OF DIFLUNISAL FROM A POLYMER MATRIX

Mihajlova P.A., 4th year studentSupervisor: ^aGeneralova Yu.E., senior lecturer of analytical chemistry department^bMorozkina S.N., associate professor of ITMO University,^aSt. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

^bITMO University, Kronverksky Pr. 49, bldg. A, St. Petersburg, 197101, Russia

E-mail: polina.mihajlova@spcpcu.ru

The effect of pH buffer solutions on diflunisal release from the hyaluronic acid polymer matrix was discovered; for quantitative determination a high-performance liquid chromatography method was used according to a previously developed technique. The release profile of a diflunisal sample from hyaluronic acid was researched at different pH values, simulating different ways of using the gel.

Keywords: *high-performance liquid chromatography, diflunisal, hyaluronic acid, polymer matrix, drug release, chromatographic conditions, phosphate buffer solution.*

REFERENCES

1. GPM.1.2.1.2.0005.15 High performance liquid chromatography // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed. Vol. 1. 2015. P. 496-512 Available at: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v13/vol1/#496> (Accessed: 08.04.2023). (in Russ).
2. Kopyshinskaya S. V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy // Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova. 2018. Vol. 118(10). P. 82-89. DOI: 10.17116/jnevro201811810182 (in Russ)
3. Mikhailova P. A., Adamova A. A. Podbor khromatograficheskikh uslovii dlya kolichestvennogo opredeleniya tafamidisa i diflunizala // Molodaya farmatsiya – potentsial budushchego : Sbornik materialov XII vserossiiskoi nauchnoi konferentsii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiem, Sankt-Peterburg, 14 marta – 18 2022 goda. 2022. Sankt-Peterburg : SPKHFU P. 216-221. (in Russ)
4. Abatangelo G., Vindigni V., Avruscio G., Pandis L., Brun P. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role // Cells. 2020. Vol. 9(7). P. 1743. DOI: 10.3390/cells9071743
5. Figueroa-Pizano M. D., Vélaz I., Martínez-Barbosa M. E. A Freeze-Thawing Method to Prepare Chitosan-Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Without Crosslinking Agents and Diflunisal Release Studies // J. Vis. Exp. 2020. Vol. 14(155). DOI: 10.3791/59636

УДК 615.322:615.072

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ПРЕНИЛИРОВАННЫХ ФЛАВОНОИДОВ ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Моргацкая О.В., студ. 5 курс, Груздева А.А., студ. 4 курс

Руководитель: Халиуллина А.С., канд. фармацевт. н., доц. (ORCID: 0000-002-9914-5554)

Казанский (Приволжский) федеральный университет

420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, Российская Федерация

E-mail: ol-morgatskaya@yandex.ru

В работе проведено сравнительное хроматографическое исследование соплодий хмеля обыкновенного. Обнаружено наличие флавоноидов с помощью детектирования при длинах волн 254 и 366 нм до и после проявления спиртовым

раствором алюминия хлорида. С использованием стандартного образца выявлено, что ксантогумол является доминирующим флавоноидом в соплодиях хмеля. Разработана методика качественного анализа пренилированных флавоноидов соплодий хмеля обыкновенного методом тонкослойной хроматографии с использованием системы растворителей хлороформ – этанол (5:2) с последующим детектированием при длинах волн 254 нм и 366 нм до и после обработки спиртовым раствором алюминия хлорида.

Ключевые слова: хмель обыкновенный, тонкослойная хроматография, стандартизация, пренилированные флавоноиды, антимикробная активность, антибиотикорезистентность

На сегодняшний день потребление антибиотиков становится неконтролируемым процессом, формирующим стойкую резистентность к антибактериальным препаратам. Доказано, что антибиотики, широко используемые в назначениях врачей несколько десятков лет назад, являются на сегодняшний день неэффективными в лечении инфекционных заболеваний, вызванных теми же бактериями [1]. В этой связи проблема антибиотикорезистентности является актуальной и требует комплексного подхода к её решению.

Одним из перспективных подходов к решению проблемы антибиотикорезистентности мировым сообществом признаётся научно обоснованный поиск новых соединений с высоким уровнем антибактериальной активности. Данные соединения могут быть получены как путём химического синтеза, так и выделены из природных источников. Среди соединений, полученных из природных источников, с антибактериальным эффектом успешно зарекомендовали себя лекарственные растения, содержащие в качестве доминирующих компонентов терпеноиды эфирного масла, а также пренилированные фенольные соединения. В первую очередь это связано с липофильной природой данной группы соединений: проникая в фосфолипидный слой бактериальной оболочки, они изменяют проницаемость наружной мембраны, вследствие чего нарушается гомеостаз внутри бактериальной клетки, что приводит к её гибели [2].

С точки зрения многообразия фитохимического профиля уникальным лекарственным растением является хмель обыкновенный (*Humulus lupulus* L.). Официальное сырьё хмеля – соплодия, химический состав которых представлен моно- и сесквитерпеноидами эфирного масла, ацилфлороглюцидами (α - и β -кислотами) и пренилированными флавоноидами. Доминирующими соединениями эфирного масла являются α -гумулен, мирцен, β -кариофиллен и β -фарнезен, пренилированных флавоноидов – ксантогумол и изоксантогумол, среди α -кислот преобладающими являются гумулон и когумулон, среди β -кислот – лупулон (рис. 1).

Вышеперечисленные вещества обладают в разной степени антибактериальной активностью [3]. Однако по имеющимся данным более активными антибактериальными свойствами обладают гумулон, лупулон и ксантогумол, формулы которых представлены на рис. 1. Установлено, что эти соединения активны в отношении клинически значимых штаммов анаэробных бактерий: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile* [4]. Исходя из проанализированных данных, можно сделать вывод, что соплодия хмеля обыкновенного являются перспективным сырьём для изучения и выделения соединений, обладающих антимикробной активностью.

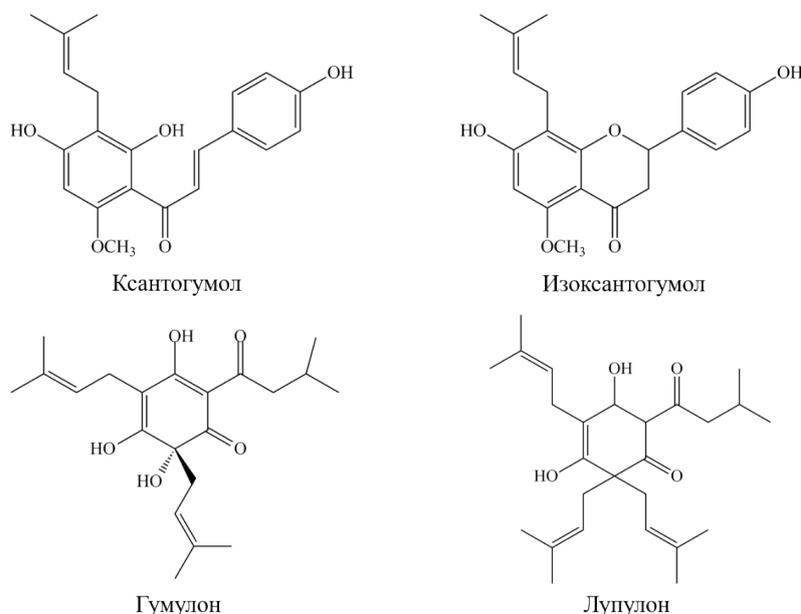


Рисунок 1. Вторичные метаболиты соплодий хмеля обыкновенного, ответственные за антимикробную активность

Вопросы стандартизации соплодий хмеля обыкновенного рассмотрены в исследованиях: Латыповой Г. М.; Горошко О. А. [5,6]. В данных работах авторами проводилось выделение полифенольных соединений, горьких кислот, органических кислот из соплодий хмеля обыкновенного, а также идентификация этих соединений с помощью различных физико-химических методов. Однако в нормативной документации – Государственной Фармакопее XIV издания – качество соплодий хмеля контролируется по эфирному маслу и сумме флавоноидов в пересчете на рутин. Подобные аналитические методики не направлены на контроль

качества соплодий хмеля по индивидуальным компонентам с противомикробной активностью, что является необходимым при разработке способов получения антибактериальных лекарственных средств. Таким образом, подходы к стандартизации соплодий хмеля далеки от прикладных технологических разработок и требуют фармакогностически обоснованного пересмотра.

Целью настоящего исследования является разработка подходов к стандартизации соплодий хмеля обыкновенного, включающих в себя дополнительное определение подлинности данного лекарственного растительного сырья по пренилированным флавоноидам.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Изучение литературных данных по современным способам определения пренилированных флавоноидов в соплодиях хмеля обыкновенного;
2. Оценка качества соплодий хмеля по показателям действующей нормативно-технической документации;
3. Разработка качественного определения пренилированных флавоноидов с помощью метода тонкослойной хроматографии.

Материалы и методы. Материалом исследования являлись соплодия хмеля обыкновенного (*Humulus lupulus* L.), собранные в августе 2022 года на территории с. Ютаза Республики Татарстан в период массового плодоношения данного лекарственного растения.

Объект был изучен на соответствие требованиям нормативно-технической документации (ФС «Соплодия хмеля») по разделам «Внешние признаки» и «Микроскопические признаки». Оценку микроскопических признаков образца проводили на электронном микроскопе марки ZEISS Primo Star методом светового поля.

Количественное содержание флавоноидов в соплодиях хмеля оценивали согласно ФС.2.5.0046.15 «Хмеля обыкновенного соплодия» методом УФ-спектрофотометрии (Unico 2802, United Products&Intstruments) при длине волны 410 нм.

Разработка качественного определения пренилированных флавоноидов проводилась с помощью метода тонкослойной хроматографии. Хроматографический анализ проводили на пластинках марки «Sorbfil» на алюминиевой основе с УФ-индикатором и системах растворителей: бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:2), хлороформ – этанол (5:2), хлороформ – этанол (6:1), хлороформ – этанол – вода (8:5:1). В качестве испытуемых растворов были проанализированы извлечения, полученные разными способами экстрагирования – рефлюкс-экстракцией, механической экстракцией. В опыте использовали такие растворители как гексан, ацетон, 70% этиловый спирт в соотношении 1:25 сырья к экстрагенту. Стандартным образцом для определения пренилированных флавоноидов являлся доминирующий флавоноид – ксантогумол (аналитический стандарт, Sigma-Aldrich, USA) в концентрации 0.1 мг/мл. Детектирование используемых в опыте извлечений из соплодий хмеля на хроматограммах осуществляли при дневном свете, в УФ-свете при длинах волн 254 и 366 нм (до и после обработки 2% спиртовым раствором алюминия хлорида).

Результаты и обсуждение. В ходе фармакогностического анализа было показано, что соплодия хмеля обыкновенного соответствуют ФС.2.5.0046.15 «Хмеля обыкновенного соплодия». На рис. 2 представлены фотографии анатомо-диагностических признаков, сделанные сырья.

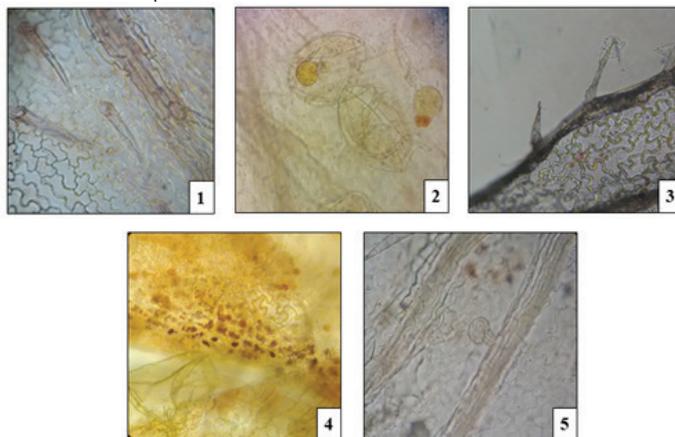


Рисунок 2. Микроскопия хмеля обыкновенного соплодий: 1 – простой одноклеточный волосок с расширенным основанием (40х); 2 – эфирномасличная железка (40х) вдоль жилки (40х); 3 – клетки верхнего эпидермиса с утолщенными извилистыми стенками; 4–друзы оксалата кальция (40х); 5 – головчатые волоски (40х)

По результатам количественного анализа содержание флавоноидов составило $0,37\% \pm 0,03$ (при норме не менее 0,3%).

В опыте было определено, что наиболее информативными являются хроматограммы, полученные в системе растворителей: хлороформ – этанол (5:2), просматриваемые при длине волны 366 нм до и после обработки 2% спиртовым раствором $AlCl_3$ (рис. 3, 4). При этом выявлен ряд особенностей фитохимического профиля полученной фракции: установлено, что доминирующим флавоноидом в ацетоновом извлечении из соплодий хмеля является ксантогумол, имеющий тёмно-зелёную флуоресценцию при длине волны 366 нм и R_f около 0,8 (рис. 4).

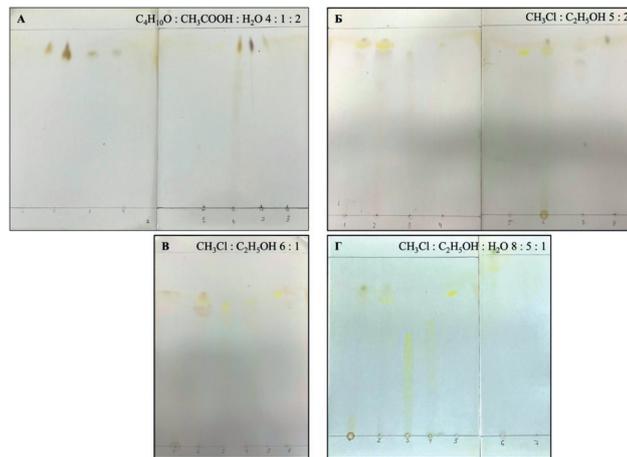


Рисунок 3. Хроматограмма анализа извлечений из соплодий хмеля обыкновенного: А – в системе растворителей бутанол – уксусная кислота – вода (4 : 1 : 2), Б – в системе растворителей хлороформ – этанол (5 : 2), В – в системе растворителей хлороформ – этанол (6 : 1), Г – в системе растворителей хлороформ – этанол – вода (8 : 5 : 1)

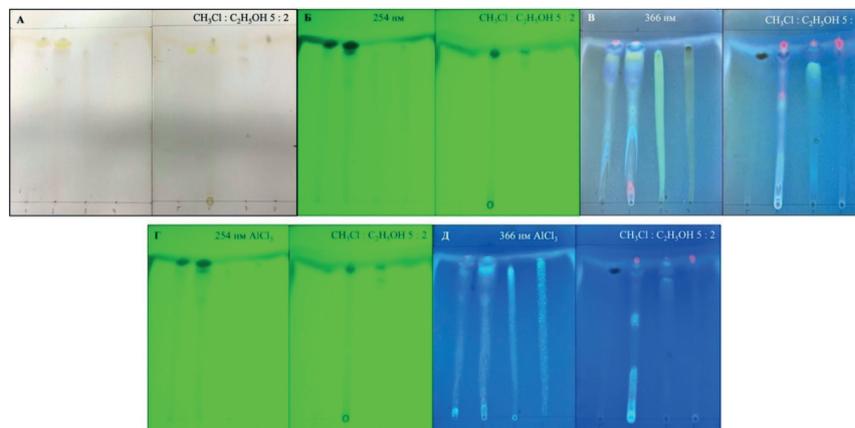


Рисунок 4. Хроматограмма анализа извлечений из соплодий хмеля в системе растворителей хлороформ – этанол (5 : 2): А – до проявления, Б – детекция в УФ-свете при длине волны 254 нм, В – детекция в УФ-свете при длине волны 366 нм, Г – детекция в УФ-свете при длине волны 254 нм после обработки спиртовым раствором $AlCl_3$, Д – детекция в УФ-свете при длине волны 366 нм после обработки спиртовым раствором $AlCl_3$

Методика проведения ТСХ: около 1 г измельченного сырья поместили в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавили 25 мл 70% этилового спирта, присоединили к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 минут. После охлаждения колбы до комнатной температуры полученный экстракт фильтровали через бумажный фильтр. Около 1 мг ксантогумола растворили в 10 мл 96% спирта этилового (раствор стандартного образца (СО) ксантогумола). На линию старта аналитической хроматографической пластинки со слоем силикагеля нанесли 30 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора СО ксантогумола. Пластинку с нанесенными пробами сушили при комнатной температуре в течение 5 минут, поместили в хроматографическую камеру, предварительно насыщенную не менее 1 часа смесью растворителей хлороформ – этанол (5:2) и хроматографировали восходящим способом. Пластинку доставали из камеры, когда фронт растворителя прошел около 85% длины пластинки, сушили до удаления следов растворителя и просмотрели в УФ-свете при длинах волн 254 нм и 366 нм. После этого пластинку обработали 2% спиртовым раствором алюминия хлорида, высушили и снова просматривали в УФ-свете при вышеупомянутых длинах волн. На хроматограмме испытуемого раствора обнаружили зоны с темно-зеленой флуоресценцией.

Заключение. В результате проведенного исследования разработана методика качественного анализа пренилированных флавоноидов соплодий хмеля обыкновенного методом тонкослойной хроматографии с использованием системы растворителей хлороформ – этанол (5:2), с последующим детектированием до и после проявления спиртовым раствором алюминия хлорида при длинах волн 254 нм и 366 нм.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.37 Стандартизация

ЛИТЕРАТУРА

1. Serwecińska L. Antimicrobials and antibiotic-resistant bacteria: a risk to the environment and to public health // Water. 2020. Vol. 12(12). P. 3313. doi.org/10.3390/w12123313

2. Буданова Е. В., Горленко К. Л., Киселев Г. Ю. Вторичные метаболиты растений: механизмы антибактериального действия и перспективы применения в фармакологии // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64. N 5-6. С. 69–76.
3. Bocquet L., Sahpaz S., Rivière C. An overview of the antimicrobial properties of hop // Natural antimicrobial agents. 2018. С. 31-54.
4. Cermak P. et al. Strong antimicrobial activity of xanthohumol and other derivatives from hops (*Humulus lupulus* L.) on gut anaerobic bacteria // APMIS. 2017. Vol. 125(11). P. 1033-1038. doi.org/10.1111/apm.12747
5. Латыпова Г. М. Экспериментально-теоретическое обоснование рационального использования растений рода *Primula* L. и рода *Humulus* L.: дис. на соиск. уч. ст. док-а. фармац. наук // Башкирский Государственный Медицинский университет. Уфа. 2015. С. 103–153.
6. Горошко О. А. Фармакогностическое исследование соплодий хмеля: автореферат на соиск. уч. ст. канд. фармац. наук. Москва, 2005. С. 15–18.

SUMMARY

STUDY OF THE QUALITATIVE ANALYSIS OF PRENYLATED FLAVONOIDS OF COMMON HOP BY THE METHOD OF THIN LAYER CHROMATOGRAPHY

Morgatskaya O.V., 5th year student, Gruzdeva A.A., 4th year student

Academic advisors: Khaliullina A.S., PhD, Assistant Professor (ORCID: 0000-002-9914-5554)

Kazan (Volga region) Federal University

420008, Kazan, 18 Kremlevskaya str., Russian Federation

E-mail: ol-morgatskaya@yandex.ru

In this work, a comparative chromatographic study of hops seedlings was carried out. The presence of flavonoids was detected by detection at wavelengths of 254 and 366 nm before and after development with an alcohol solution of aluminum chloride. Using a standard sample, it was revealed that xanthohumol is the major flavonoid in hop seedlings. A technique has been developed for the qualitative analysis of prenylated flavonoids of hops seedlings by thin-layer chromatography using a solvent system of chloroform – ethanol (5:2) with subsequent detection at wavelengths of 254 nm and 366 nm before and after treatment with an alcohol solution of aluminum chloride.

Keywords: *hops, thin layer chromatography, standardization, prenylated flavonoids, antimicrobial activity, antibiotic resistance*

REFERENCES

1. Serwecińska L. Antimicrobials and antibiotic-resistant bacteria: a risk to the environment and to public health // Water. 2020. Vol. 12(12). P. 3313. doi.org/10.3390/w12123313
2. Budanova E. V., Gorlenko K. L., Kiselev G. Yu. Secondary metabolites of plants: mechanisms of antibacterial action and prospects for application in pharmacology // Antibiotics and Chemotherapy. 2019. Vol. 64(5-6). P. 69-76. (in Russ)
3. Bocquet L., Sahpaz S., Rivière C. An overview of the antimicrobial properties of hop // Natural antimicrobial agents. 2018. С. 31-54.
4. Cermak P. et al. Strong antimicrobial activity of xanthohumol and other derivatives from hops (*Humulus lupulus* L.) on gut anaerobic bacteria // APMIS. 2017. Vol. 125(11). P. 1033-1038. doi.org/10.1111/apm.12747
5. Latypova G. M. Experimental and theoretical substantiation of the rational use of species of the genus *Primula* L. and the genus *Humulus* L.: dis. cand. pharmaceutical sciences. // Bashkir State Medical University. Ufa. 2015. P. 103 – 153. (in Russ)
6. Goroshko O. A. Pharmacognostic study of hop seedlings: abstract of dis. pharmaceutical sciences. Moscow, 2005. P. 15–18. (in Russ)

УДК 543.89

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НОВОГО БИОАКТИВНОГО СРЕДСТВА МЕТОДОМ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРОВАНИЯ

Мурсалова Е.А., студ. 4 курса

Руководители: Труханова Ю.А., ассистент кафедры аналитической химии,

Алексеева Г.М., кандидат хим. наук., зав. кафедры аналитической химии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: Ekaterina.mursalova@spcru.ru

Разработана методика количественного определения 6-оксо-3-фенил-2-(фениламино)-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновой кислоты методом кислотно-основного титрования с фиксацией точки эквивалентности потенциометрически [1]. Проведен количественный анализ новой синтезированной биоактивной молекулы. Содержание основного вещества в субстанции составило 100,4±0,25.

Ключевые слова: кислотно-основное титрование, потенциометрическое титрование, количественное определение, 6-оксо-3-фенил-2-(фениламино)-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновая кислота.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одним из самых распространенных поводов при обращении за помощью к врачам в медицинских организациях являются болевые симптомы (11 – 40 %) [2]. Несмотря на развитие медицины и фармации, высокая распространенность боли не снизилась за последние несколько лет, а даже наоборот, можно заметить тенденции ее значительного роста, в особенности это можно отнести к боли, носящий хронический характер [3,4].

Учитывая потребность практической медицины в эффективных неопиоидных анальгезирующих средствах, на кафедре органической химии ФГБОУ ВО СПХФУ было синтезировано производное пиримидина – 6-оксо-3-фенил-2-(фениламино)-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновая кислота (рис. 1).

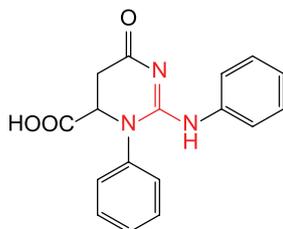


Рисунок 1. 6-оксо-3-фенил-2-(фениламино)-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновая кислота

В исследованиях *in vivo* на лабораторных мышах было доказано, что данное вещество обладает выраженной анальгезирующей и противовоспалительной активностью [5]. При этом актуальным является разработка методик аналитического контроля для рутинного контроля данной молекулы при дальнейших доклинических исследованиях.

Целью работы стала разработка методики количественное определение 6-оксо-3-фенил-2-(фениламино)-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновой кислоты.

Материалы и методы. Объект исследования – 6-оксо-3-фенил-2-(фениламино)-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновая кислота – синтезирована на кафедре органической химии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета согласно [5]. В качестве титранта использовали раствор 0,05 М раствора гидроксида натрия. Раствор готовили из стандарт-титра гидроксида натрия путем разведения. Титрование осуществляли из бюретки 2-ого класса точности объемом 10,0 мл и ценой наименьшего деления – 0,05 мл. Определение конечной точки титрования производили при помощи рН-метра «Эксперт-рН», оснащенный стеклянным электродом. Электрод предварительно калибровали по буферным растворам. Для построения кривой титрования фиксировали значение рН с шагом объема в 0,15±0,05 мл.

Пробу для титрования готовили следующим образом:

Около 125 (m) мг (точная навеска) субстанции помещали в стаканчик для титрования объемом 100 мл, растворяли в 50 мл дистиллированной воды и при работающей мешалке титровали 0,1 М раствором гидроксида натрия до достижения точки эквивалентности (V).

Анализ проводили в трехкратной повторности и рассчитывали относительное стандартное отклонение (RSD, %).

Для количественного расчета проводили анализ исследуемого вещества по показателю «Потеря в массе при высушивании».

Результаты и обсуждение. Для разработки методики количественного определения первоначально был проведен анализ строения объекта анализа, а также изучена его растворимость. Исходя из того, что молекула представляет собой производное органической кислоты и легко растворима в воде, наиболее оптимальным методом для оценки содержания основного вещества является кислотно-основное титрование. При этом в силу новизны объекта и отсутствия информации о константах кислотности карбоксильной группы данного соединения, фиксирование точки эквивалентности целесообразно осуществлять потенциометрически.

Результаты анализа по показателю «Количественное определение» для образца 6-оксо-3-фенил-2-(фениламино)-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновой кислоты представлены в таблице 1:

Таблица 1 – Результаты анализа по показателю «Количественное определение» для образца 6-оксо-3-фенил-2-(фениламино)-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновой кислоты

№	Объем, пошедший на титрование, мл	Масса навески, мг	Результат анализа, %
1	8,05	124,2	100,2
2	8,25	126,8	100,7
3	8,15	125,6	100,4
		Среднее	100,4
		SD	0,25
		RSD, %	0,25

Содержание основного вещества в субстанции в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{V \times k \times T \times 100}{m} \times \frac{100}{100 - W}$$

где V – объем титранта, пошедший на титрование навески испытуемого образца, мл;

k – поправочный коэффициент к титру;

T – количество вещества, соответствующее 1 мл 0,05М раствора гидроксида натрия, мг ($T=15,47$ мг);

m – масса навески испытуемого вещества, мг;

W – потеря в массе при высушивании, %.

В результате титрования была получена следующая кривая титрования (рис. 2).

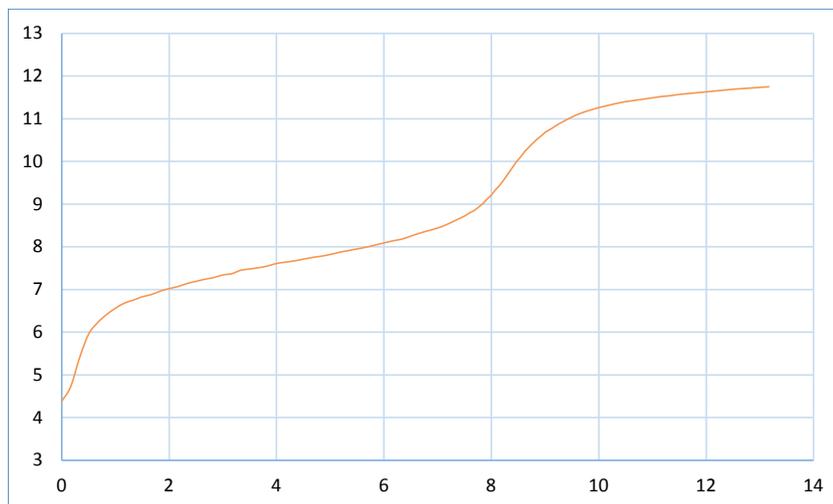


Рисунок 2. Кривая титрования 6-оксо-3-фенил-2-(фениламино)-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновой кислоты

На полученной кривой титрования видно, что точка эквивалентности достигается при pH около 9.6, что говорит о слабых кислотных свойствах объекта анализа.

Заключение. В ходе работы нами была разработана методика количественного определения 6-оксо-3-фенил-2-(фениламино)-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновой кислоты; была определена точка эквивалентности при pH=9.6, что говорит о слабых кислотных свойствах анализируемой субстанции.

ЛИТЕРАТУРА

1. ОФС.1.2.1.19.0002.15 Потенциометрическое титрование // Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд. Т. 1. 2015 С. 611-612 сайт. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol1/#610> (дата обращения: 9.02.2023).
2. Schappert S. M. The National ambulatory medical care survey: 1989 summary // Vital Health Stat. 1992. N 110. P. 1-80.
3. Gureje O. et al. Persistent pain and well-being: a World Health Organization study in primary care // Jama. 1998. Vol. 280(2). P. 147-151. doi: 10.1001/jama.280.2.147
4. Turk D. C., Rudy T. E. Toward an empirically derived taxonomy of chronic pain patients: integration of psychological assessment data // Journal of consulting and clinical psychology. 1988. Vol. 56(2). P. 233-238. doi: 10.1037/0022-006X.56.2.233
5. 6-оксо-3-фенил-2-(фениламино)-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновая кислота и способ её получения : Пат. 2785763 Российская Федерация / Ю. А. Труханова, Д. А. Колесник, В. Н. Юсковец, Е. В. Куваева, Г. В. Ксенофонтова, Т. А. Семакова, И. П. Яковлев. Заявитель и патентообладатель СПХФУ. № 2022110819. Заявл. 20.04.22. Оpubл. 12.12.22. 7 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A METHODOLOGY FOR THE QUANTATIVE DETERMINATION OF A NEW BIOACTIVE AGENT BY ACID-BASE TITRATION

Mursalova E.A., 4th year bachelor student

Academic advisors: Trukhanova Yu.A., assistant of analytical chemistry department,

Alekseeva G.M., Candidate of Chemical Sciences

St. Petersburg State Chemistry and Pharmacy University

197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, lit. A, Russian Federation

E-mail: mursalova.ekaterina@spcpu.ru

A method for the quantitative determination of 6-oxo-3-phenyl-2-(phenylamino)-3,4,5,6-tetrahydropyrimidine-4-carboxylic acid by acid-base titration with the fixation of the equivalence point potentiometrically has been developed [1]. A quantitative analysis of the newly synthesized bioactive molecule was carried out. The content of the main substance in the substance was 100.4 ± 0.25 .

Keywords: *acid-base titration, potentiometric titration, quantitative determination, 6-oxo-3-phenyl-2-(phenylamino)-3,4,5,6-tetrahydropyrimidine-4-carboxylic acid.*

REFERENCES

1. GPM.1.2.1.19.0002.15 Potentiometric titration // State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition. Vol. 1. 2015 P. 611-612. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol1/#610>. (Accessed: 09.02.2023). (in Russ).
2. Schappert S. M. The National ambulatory medical care survey: 1989 summary // Vital Health Stat. 1992. N 110. P. 1-80.
3. Gureje O. [et al.]. Persistent pain and well-being: a World Health Organization study in primary care // Jama. 1998. Vol. 280(2). P. 147-151. doi: 10.1001/jama.280.2.147
4. Turk D. C., Rudy T. E. Toward an empirically derived taxonomy of chronic pain patients: integration of psychological assessment data // Journal of consulting and clinical psychology. 1988. Vol. 56(2). P. 233-238. doi: 10.1037/0022-006X.56.2.233
5. 6-oxo-3-phenyl-2-(phenylamino)-3,4,5,6-tetrahydropyrimidine-4-carboxylic acid and the method of its preparation : Pat. 2785763 Russian Federation / Yu. A. Trukhanova, D. A. Kolesnik, V. N. Yuskovets, E. V. Kuvaeva, G. V. Ksenofontova, T. L. Semakova, I. P. Yakovlev. Applicant and patent holder of SPCFU. N 2022110819. Application 20.04.22. Publ. 12.12.22. 7 p. (in Russ)

УДК 615.322:615.072

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ ВАЛЕРИАНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

Нагорнов И.А., магистр 1 года обучения, Оготова Д.Д., асп. 2 года обучения,
Галкина Д.А., асп. 1 года обучения

Руководитель: Левецкая О.В., канд. хим. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-7982-535X)
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН)
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация
E-mail: 1132223548@pfur.ru

Лекарственное растительное сырье традиционно рассматривается как источник биологически активных веществ, таких как эфирные масла, витамины, алкалоиды, гликозиды и др. Однако, содержание макро- и микроэлементов s-, p-, d-классов в растительном сырье значительно. Актуальной задачей является разработка методики пробоподготовки и анализа элементного состава лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: *Валериана лекарственная, лекарственное растительное сырье, элементный анализ, РФА.*

Согласно отчетам Всемирной организации здравоохранения, около 80% населения мира предпочитают применять лекарственные средства растительного происхождения. Так, препараты на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L.) широко применяются в качестве мягкого седативного средства и спазмолитика [1]. Фармакологическое действие валерианы лекарственной обусловлено комплексным действием биологически активных веществ (БАВ), локализованных в корнях и корневищах [2]. В то же время важной характеристикой препаратов валерианы, обуславливающей фармакологическую активность, является их элементный состав. Как известно, макро- и микроэлементы участвуют в важнейших метаболических процессах в организме человека [3]. Содержание микро- и макроэлементов в ЛРС зависит от вида сырья, а также биогеохимической провинции [4].

Цель. Разработка методики пробоподготовки лекарственного растительного сырья на примере образца «валериана, корневища с корнями» для определения содержания макро- и микроэлементов s-, p-, d- классов с помощью рентгенофлуоресцентного анализа.

Материалы и методы. Объектом исследования являлось ЛРС «Валериана, корневища с корнями» (производитель ООО Фирма «Здоровье»). Сырье измельчали на ножевой мельнице (Selecline) и просеивали через нейлоновые сита с диаметром пор 125 мкм и 10 мкм. Контроль размера частиц ЛРС осуществляли методом оптической микроскопии (Альтами БИО 2) и с помощью малоуглового рассеяния лазерного света (LALLS, Malvern, UK). Высушивание образцов проводили в сушильном шкафу Binder. ИК-спектры получены на ИК-Фурье-спектрометре (Agilent Cary 630, USA); Элементный анализ (РФА) проводили на энергодисперсионном рентгенофлуоресцентном спектрометре (EDX-7000 Shimadzu, Japan). Обработку результатов осуществляли с использованием программных пакетов Origin 2021 (OriginLab, USA). В качестве референс-образца использовался образец с близкой матрицей, прошедший межлабораторную интеркалибрацию.

Результаты и обсуждение. В ходе пробоподготовки ЛРС валерианы проводили процедуры измельчения, гомогенизация путем просеивания и дальнейшее квартование. В результате чего получены 3 фракции: <10мкм, <125мкм и не измельченное сырье. Размеры частиц были подтверждены методами электронной микроскопии и малоуглового лазерного рассеяния света (Low-angle laser light scattering- LALLS) (рис. 1).

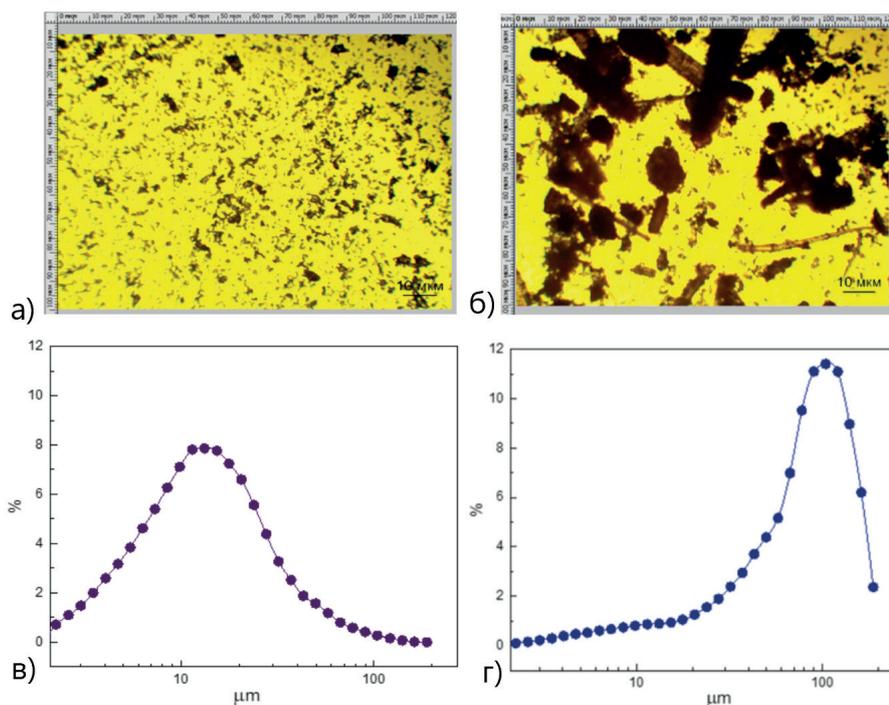


Рисунок 1. Размер частиц лекарственного растительного сырья валерианы после диспергирования, определенные микроскопически (а,б) и методом малоуглового лазерного рассеяния света (в,г): <10мкм (а,в), <125мкм (б,г)

Дальнейшее высушивание до постоянной массы ЛРС корневища с корнями валерианы проводилось в соответствии с ГФ РФ XIV [5] при температуре 105°C в течение 2,5 часов. Несмотря на воздействие температуры органическая матрица сырья до и после высушивания не подверглась значительным изменениям, что подтверждено результатами ИК-спектроскопического исследования (рис. 2).

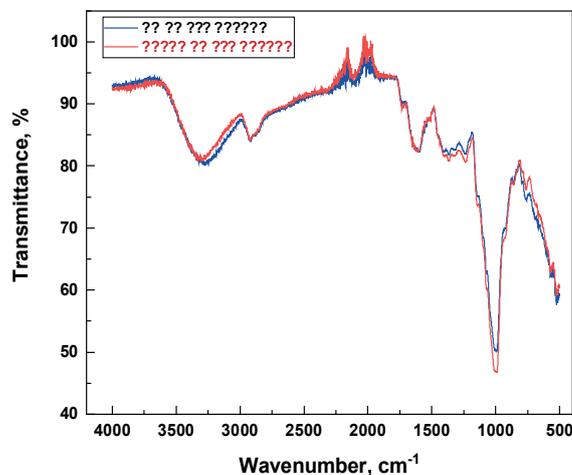


Рисунок 2. ИК-спектры лекарственного растительного сырья валерианы до и после высушивания до постоянной массы при температуре 105°C

Результаты элементного анализа и дальнейший пересчет с использованием референс-образца с близкой биологической матрицей, позволяют сделать вывод о значительной обогащенности исследуемого сырья эссенциальными элементами (рис. 3).

Независимо от степени измельчения образцов, элементный профиль ЛРС валерианы характеризуется значительным содержанием калия, обладающим выраженным гипотензивным действием [6]. Таким образом, калий на ряду с БАВ органической природы может обеспечивать фармакологическую активность лекарственных средств на основе валерианы.

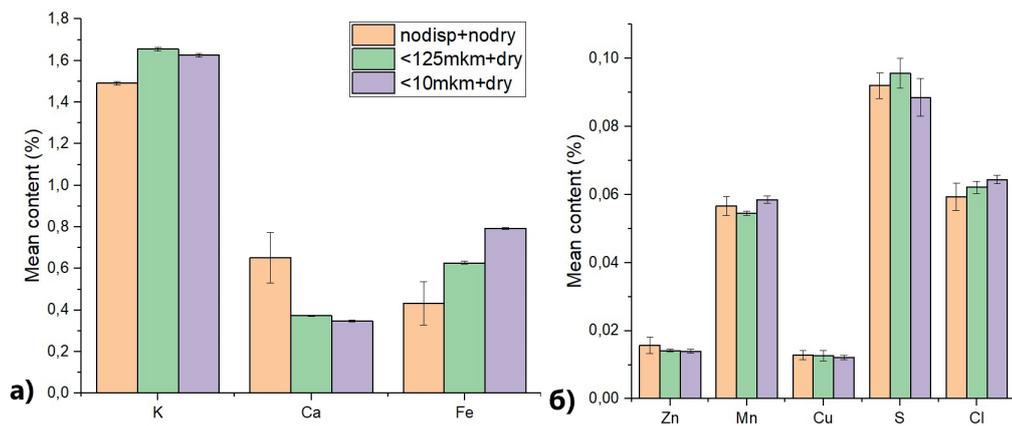


Рисунок 3. Содержание эссенциальных макро-(а) и микроэлементов (б) в 3-х фракциях ЛРС валерианы: без пробоподготовки (nodisp+nodry), высушенное, измельченное и просеянное <10мкм и <125мкм. (n=3, MEAN±RSD)

Как видно на рисунке 3, пробоподготовка, включающая измельчение и просеивание увеличивает однородность пробы. Для этих проб относительные стандартные отклонения результатов анализа значительно ниже, чем для сырья без обработки. Кроме того, пробоподготовка ЛРС увеличивает «открываемость» элементов, что наиболее выражено для железа. Такая обработка проб может сопровождаться увеличением степени извлечения БАВ, а также микро- и макроэлементов при изготовлении из него настоек, настоев и отваров.

Заключение. В корнях и корневищах валерианы содержатся в свободном или хелатированном состоянии необходимые для организма человека элементы, такие как калий, кальций, железо, цинк, магний, медь и др. Известный элементный профиль лекарственных растений следует принимать во внимание в лечении и коррекции гипозлементозов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.31 Фармакогнозия

76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова Н. П. [и др.]. Стандартизация действующих веществ валерианы лекарственной в растительном сырье и таблетках экстракта валерианы // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2014. N 2. С. 55-59
2. Penzkofera M. [et al.]. Contents of essential oil, valerenic acids and extractives indifferent parts of the rootstock of medicinal valerian (*Valeriana officinalis* L. s.l.) // Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants. 2014. Vol. 1(3). P. 98-106. doi.org/10.1016/j.jarmap.2014.08.002
3. Ibourk M. et al. Mineral Profiling of Twenty Wild and Cultivated Aromatic and Medicinal Plants Growing in Morocco // Biological Trace Element Research. 2022. Vol. 200. P. 4880-4889. doi.org/10.1007/s12011-021-03062-w
4. Шеуджен А. Х., Бондарева Т. Н., Лебедевский И. А., Осипов М.А. Агротехника биогенных элементов : учеб. пособие. Краснодар : КубГАУ, 2020. 223. с.
5. ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. 1. 2018 : сайт. URL: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/vol1/567/> (дата обращения: 01.03.2023)
6. Барышникова Г. А. [и др.]. Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможность коррекции // Consilium Medicum. 2019. Т. 21 N 1. С. 67-73. doi.org/10.26442/20751753.2019.1.190240

SUMMARY

DETERMINATION OF THE ELEMENTAL COMPOSITION OF THE PLANT RAW MATERIAL «VALERIAN OFFICIAL, ROOT WITH ROOTS»

Nagornov I.A., 1st year master student, Ogotoeva D.D., 2nd year postgraduate student, Galkina D.A., 1st year postgraduate student

Academic advice: Levitskaya O.V., Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-7982-535X)

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)
6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation

E-mail: 1132223548@pfur.ru

Medicinal plant materials are traditionally considered as a source of biologically active substances, such as essential oils, vitamins, alkaloids, glycosides, etc. However, the content of macro- and microelements of s-, p-, d-classes in medicinal plant

materials is significant. An urgent task is to develop a methodology for the analysis of the elemental composition of medicinal plant materials.

Keywords: *Valeriana officinalis, medicinal plant materials, elemental analysis, XRF.*

REFERENCES

1. Antonova N. P. [et al.]. Standardization of Valeriana Officinalis active ingredient in herbal raw material and in valerian tablets // The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2014. N 2. P. 55-59 (in Russ).
2. Penzkofera M. et al. Contents of essential oil, valerenic acids and extractives indifferent parts of the rootstock of medicinal valerian (*Valeriana officinalis* L. s.l.) // Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants. 2014. Vol. 1(3). P. 98-106. doi.org/10.1016/j.jarmap.2014.08.002
3. Ibourk M. et al. Mineral Profiling of Twenty Wild and Cultivated Aromatic and Medicinal Plants Growing in Morocco // Biological Trace Element Research. 2022. Vol. 200. P. 4880-4889. doi.org/10.1007/s12011-021-03062-w
4. Sheudzhen A. H., Bondareva T. N., Lebedovskii I. A., Osipov M. A. Agrokhimija biogennykh elementov: ucheb. posobie. Krasnodar : KubGAU, 2020. 223. p (in Russ).
5. OFS.1.2.1.0010.15 «Poterja v masse pri vysushivanii» // Gosudarstvennaja farmakopeja RF. XIV ed. 2018. Available at: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/vol1/567/> (Accessed: 01.03.2023). (in Russ)
6. Baryshnikova G. A. [et al.]. Potassium and magnesium deficiency, its role in cardiovascular diseases development and possibilities of correction // Consilium Medicum. 2019. Vol. 21(1). P.67-73. (in Russ) doi.org/10.26442/20751753.2019.1.190240

УДК 61:615.07

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ПРОБОПОДГОТОВКИ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОРТОВЫХ ПРЕИМУЩЕСТВ СЕЛЬДЕРЕЯ ЛИСТОВОГО

Неведюк К.С., студ. 4 курса, Сурбеева Е.С., асп. 2 года обучения

Руководитель: Тернинко И.И., докт. фарм. наук, доцент, начальник ИЛ (ЦККЛС),

профессор кафедры фармацевтической химии (ORCID: 0000-0002-2942-1015)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: kseniya.nevedyuk@spcru.ru

Определен оптимальный и эффективный способ пробоподготовки для количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на апигенин методом УФ-спектрофотометрии на примере сырья сельдерея листового. Данная методика может быть применена в рутинном анализе сортовых преимуществ пищевых культур, содержащих данную группу БАВ, с целью определения наиболее перспективных сортов при разработке функциональных продуктов питания, что показано на примере сравнительной оценки 5 различных сортов сырья сельдерея листового. Так, было установлено, что максимальное накопление характерно для сорта «Захар» (2,47%), а минимальное для сорта «Афина» (0,54%).

Ключевые слова: *УФ-спектрофотометрия, флавоноиды, апигенин, сельдерей пахучий, функциональные продукты.*

Полноценное и качественное питание - неотъемлемая часть поддержания здоровья человека, повышения его работоспособности и качества жизни. Исследования ученых направлены на разработку рационов питания, снижающих риск возникновения ряда заболеваний, включая сердечно-сосудистые патологии, сахарный диабет 2 типа, новообразования и алиментарные дефициты [1]. Важно отметить, что в настоящее время повышение качества питания волнует все большее число потребителей, это проявляется в тенденциях к спорту, здоровому образу жизни (ЗОЖ) и правильному питанию. *Функциональные пищевые продукты* – это продукты, свойства которых научно подтверждены и направлены на снижение риска развития заболеваний, связанных с качеством питанием, предотвращение или восполнение дефицита питательных веществ, сохранение и улучшения здоровья человека за счет наличия в составе физиологически функциональных пищевых ингредиентов. Данные продукты предназначены для систематического употребления в составе пищевых рационов всеми возрастными группами здорового населения. [2]. Значительная часть продуктов для функционального питания растительного происхождения. Это концентраты напитков и функциональные пищевые ингредиенты, представленные пищевыми волокнами, витаминами, жирами, полисахаридами и вторичными растительными соединениями [3].

Терминология и политика функционального питания впервые появилась в Японии и была связана с направлениями в области оздоровления нации и улучшения качества питания [4]. На данный момент ассортимент продуктов функционального питания включает более 300 тысяч наименований в различных странах мира, приобретая популярность также и на российском рынке [1, 5]. Однако, в связи с небольшим количеством отечественных компаний, занимающихся производством функционального питания актуальна государственная поддержка данного направления. Она выражается в поиске наиболее перспективной базы для расширения номенклатуры функциональных продуктов и регламентируется утвержденным Правительством Российской Федерации планом по развитию фармотрасли до 2030 года, основной целью которого является увеличение объемов производства отечественных лекарственных средств и медицинских изделий [6].

В последние годы среди продуктов питания, обогащенных функциональными пищевыми ингредиентами, большой научный и практический интерес вызывают вторичные метаболиты растений полифенольной природы, в частности фенолпропаноиды – гликозилированные фенолпропаноиды, флавоноиды, изофлавоноиды, кумарины. Применение биофлавоноидов чрезвычайно перспективно, поскольку они, являясь естественными антиоксидантами, легко и органично вступают в метаболические процессы в организме и практически не дают побочных эффектов, возникающих при приеме синтетических препаратов [7]. В связи с чем активно изучается их влияние на процессы перекисного окисления липидов. Так, опираясь на данные литературы, можно говорить, что апигенин и другие флавоноиды уменьшают гипергликемию и инсулинорезистентность, что способствует рекомендации их в лечении сахарного диабета легкой и средней тяжести как самостоятельно, так и в сочетании с диетой, физической нагрузкой, противодиабетическими препаратами [8,9]. Кроме того, флавоноиды, являясь ценными биологически активными веществами, обладают антисклеротическим действием. Известно, что флавоноиды благоприятно влияют на липидный обмен, увеличивая выведение холестерина из организма [10]. Это одно из важнейших свойств данных веществ в борьбе с осложнениями сахарного диабета. Сотрудники Института теоретической и экспериментальной биофизики (ИТЭБ) РАН изучают действие флавоноидов на ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который играет очень важную роль в регуляции кровяного давления. В перспективе полученные результаты открывают новые возможности для лечения гипертонии и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, что также способствует поиску наиболее ценных этой группой соединений видов и сортов растений [11].

Известно, что семейство *Apiaceae* достаточно богато веществами этой фитохимической группы, что делает их одними из перспективных источников растительного сырья для функционального питания. В настоящее время уже известны разработки функциональных продуктов на основе растений этого семейства, поэтому активно проводятся исследования по определению биологической ценности. Так, например, сотрудниками Федерального научного центра овощеводства была произведена оценка антиоксидантного статуса чипсов из корнеплодов сельдерея, петрушки и пастернака. На сегодняшний день самыми доступными на мировом рынке представителями семейства *Apiaceae*, которые могут стать базой для поиска наиболее ценных сортов с точки зрения питания, являются сельдерей (*Apium graveolens* L.), петрушка (*Petroselinum crispum* L.), укроп (*Anethum graveolens* L.) и фенхель (*Foeniculum vulgare* Mill.). Фитохимический состав этих растений включает большое количество полифенольных соединений, в частности флавоноидов, что делает их перспективными в поиске сортовых преимуществ среди сельскохозяйственных культур [12].

Цель данной работы – сравнительное изучение различных условий пробоподготовки при получении испытуемого раствора для УФ-спектрофотометрического анализа суммы флавоноидов в пересчете на апигенин на примере сельдерея листового и последующее определение сортовых преимуществ данной культуры.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использовали траву сельдерея листового (*Apium graveolens*), сорта «Самурай», культивируемого в питомнике лекарственных растений ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России, Ленинградской области, пос. Лемболово в 2021-2022 годах. Высушивание сырья проводили воздушно-тепловым способом при температуре 40°C, соблюдая правила для эфирно-масличного сырья (толстый слой сырья, частое переворачивание).

Анализ суммы флавоноидов в пересчете на апигенин для растительного сырья предлагается в нескольких валидированных литературных методиках [13, 14, 15], пробоподготовка испытуемых образцов в которых включает нагревание и многократную экстракцию сырья на установке с обратным холодильником. В ряде разработок приводится ультразвуковой способ экстракции флавоноидов из сырья [16, 17]. Такая пробоподготовка позволяет минимизировать применение ручного труда и сократить время технологического процесса, достигая при этом полного перехода БАВ в растворитель без их разрушения.

Около 0,5 г (точная навеска) измельченных листьев сельдерея сорта «Самурай» экстрагировали 70% этанолом различными способами, затем фильтровали извлечения в мерную колбу на 50 мл и доводили до метки растворителем (этанолом 70%), получали растворы А (1-5) с целью поиска наиболее эффективного и энергоемкого метода извлечения группы БАВ. Способы пробоподготовок представлены в табл.1. После подбора оптимальных условий пробоподготовки оценивали преимущества сельдерея листового сортов «Парус», «Нежный», «Захар», «Афина», «Бодряк».

Таблица 1 – Способы пробоподготовки для последующего анализа суммы флавоноидов в траве сельдерея листового

№	Способ экстракции	Количество экстракций	Время экстракции	Объем растворителя
А1	Нагревание на кипящей водяной бане с обратным холодильником в круглодонной колбе (50 мл)	Однократно	1 ч.	50 мл 70% спирта этилового
А2	Ультразвуковая экстракция в течении 20 минут при комнатной температуре в плоскодонной колбе с закрытой крышкой	Однократно	20 мин.	50 мл 70% спирта этилового
А3	Ультразвуковая экстракция в течении 20 минут при комнатной температуре в плоскодонной колбе с закрытой крышкой	Двукратно	40 мин. (20 мин. +20 мин.)	30 мл + 20 мл 70% спирта этилового
А4	Нагревание на кипящей водяной бане с обратным холодильником в круглодонной колбе (50 мл)	Трехкратно	1ч. (20 мин. +20 мин. + 20 мин.)	20 мл + 20 мл + 10 мл 70% спирта этилового
5А5	Ультразвуковая экстракция с последующим нагреванием на водяной бане с обратным холодильником	Двукратно	40 мин. (20 мин. + 20 мин.)	30 мл + 20 мл 70% спирта этилового

Полученные различными способами извлечения далее подвергались определению суммы флавоноидов в пересчете на апигенин методом спектрофотометрии (СФМ) с использованием прибора СФМ-2000 (Россия).

Испытуемый раствор: По 1,0 мл растворов А (1-5) помещали в мерную колбу на 25 мл, добавляли 1 мл спиртового раствора алюминия хлорида 2 % (приготовлен согласно ОФС.1.3.0001.15 [18] и доводили до метки 70 % этанолом. Реакция комплексообразования флавоноидов с хлоридом алюминия избирательна, специфична и дает достоверные результаты, в частности, при определении сложных растительных объектов, содержащих окрашенные сопутствующие вещества. Эта реакция положена в основу большинства разрабатываемых методик количественного определения суммы флавоноидов в растительном сырье, включая методики, регламентируемые Государственной Фармакопеей. Для приготовления раствора сравнения 1 мл растворов А (1-5) помещали в мерную колбу объемом 25 мл и доводили до метки 70% этанолом. Оптическую плотность испытуемого раствора измеряли через 30 минут на спектрофотометре при длине волны 393 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Раствор стандартного образца: Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца апигенина (EP RS, Sigma Aldich) помещали в мерную колбу на 100 мл и растворяли в 96% этаноле. 1,0 мл полученного раствора (0,1360 мг/мл) и помещали его в мерную колбу на 10 мл, добавляли 1,0 мл спиртового раствора алюминия хлорида 2 %, доводили до метки 70 % этанолом. В качестве раствора сравнения использовали спиртовой раствор апигенина с концентрацией 0,0136 мг/мл.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на апигенин в абсолютно сухом сырье в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A_x \times C_{co} \times 50 \times 25 \times 100 \times P}{A_{co} \times a \times 1 \times (100 - W)}$$

где A_x – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_{co} – оптическая плотность раствора СО апигенина;

C_{co} – концентрация раствора СО апигенина, мг/мл;

50,25,1 – объемы мерных колб и аликвот, взятых для разведения испытуемого раствора;

a – масса навески испытуемого образца, мг;

w – потеря в массе при высушивании, %;

P – содержание основного вещества апигенина в СО, %.

Результаты и обсуждение. Оценка количественного содержания суммы флавоноидов в пересчете на апигенин в листьях сельдерея сорта «Парус» с учетом использования разных методик пробоподготовки представлена на рисунке 1 и в таблице 2.

Таблица 2 – Содержание суммы флавоноидов в пересчете на апигенин

Способ пробоподготовки	Содержание флавоноидов, %
А1 (водяная баня с обратным холодильником, однократно)	1,57±0,20
А2 (УЗ-баня, однократно)	1,56±0,36
А3 (УЗ-баня, двукратно)	1,58±0,22
А4 (водяная баня с обратным холодильником, трехкратно)	1,41±0,43
А5 (УЗ-баня, однократно + водяная баня с обратным холодильником, однократно)	1,42±0,20

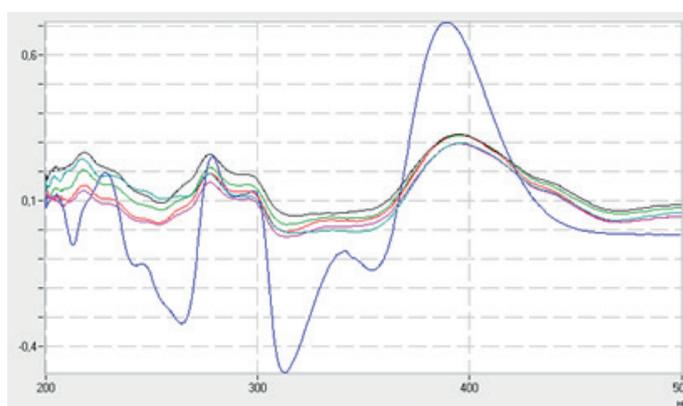


Рисунок 1. УФ-спектры испытуемого раствора листьев сельдерея сорта «Самурай» с различной пробоподготовкой:

А1 (красный) – водяная баня с обратным холодильником, однократно; А2 (зеленый) – УЗ-баня, однократно;

А3 (черный) – УЗ-баня, двукратно; А4 (розовый) – водяная баня с обратным холодильником, трехкратно;

А5 (бирюзовый) – УЗ-баня, однократно + водяная баня с обратным холодильником, однократно; синий – СО апигенина (0,0136 мг/мл)

Как видно из данных таблицы 2, значения выхода суммы флавоноидов достаточно схожи при использовании всех методик пробоподготовки, тогда как время анализа и затрата ресурсов значительно разнятся. Результаты анализа показали, что для определения суммы флавоноидов достаточно однократной экстракции с использованием ультразвуковой бани. Сравнительная оценка сортовых преимуществ сельдерея с использованием оптимальных условий пробоподготовки приведена в таблице 3 и на рисунке 2.

Таблица 3 – Количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на апигенин в разных сортах сельдерея листового

Сорт	Содержание флавоноидов (n=??), %
«Нежный»	0,74±0,18
«Бодрый»	1,27±0,32
«Афина»	0,54±0,12
«Захар»	2,47±0,20
«Парус»	1,62±0,20

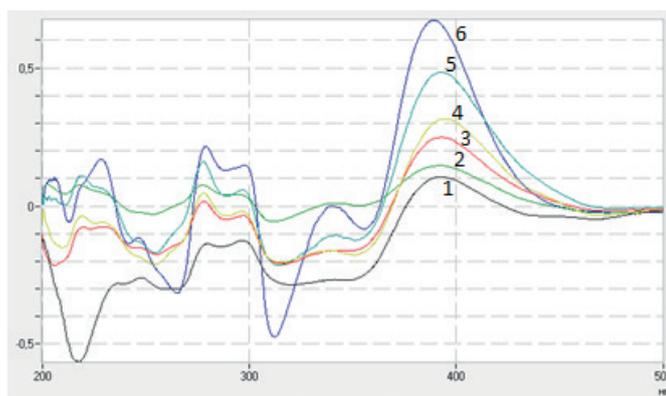


Рисунок 2. УФ-спектры испытуемого раствора сельдерея листового различных сортов с однократной экстракцией на ультразвуковой бани: 1 (черный) – сельдерея листового сорт «Афина»; 2 (темно-зеленый) – сельдерея листового сорт «Нежный»; 3 (красный) – сельдерея листового сорт «Бодрый»; 4 (салатовый) – сельдерея листового сорт «Парус»; 5 (бирюзовый) – сельдерея листового сорт «Захар»; 6 (синий) – СО апигенина (0,0136 мг/мл)

Результаты анализа показали, что наибольшим накоплением суммы флавоноидов характеризуется сорт «Захар» (2,47%), тогда как минимальное содержание данной группы БАВ наблюдается в сорте «Афина» (0,54%). Различное накопление действующих веществ данного класса в рамках одной культуры, доказывает актуальность поиска оптимального сорта (в т.ч. по соотношению всех целевых групп БАВ) для применения в качестве функционального пищевого продукта, а также источника БАВ.

Заключение. Сравнение различных методик пробоподготовки сырья сельдерея листового для последующего количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на апигенин методом УФ-спектрофотометрии показало отсутствие достоверных различий при использовании разных подходов, что обосновало экспрессные преимущества однократной экстракции (20 мин.) измельченного сырья на УЗ-бани при комнатной температуре.

Сравнительная оценка нескольких сортов сельдерея листового показала различия в накоплении флавоноидов и продемонстрировала необходимость поиска оптимального сорта до выбора сырья в качестве функционального пищевого продукта.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Испытания проводили с использованием парка оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

76.31.31 Фармакогнозия

76.31.35 Фармхимия

61.00.00 ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ. ХИМИЧЕСКАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Кайшев В. Г., Серегин С. Н. Функциональные продукты питания: основа для профилактики заболеваний, укрепления здоровья и активного долголетия // Пищевая промышленность. 2017. N 7. С. 8-14.

2. ГОСТ Р 52349-2005. Продукты пищевые функциональные. Термины и определения. Москва: Издательство стандартов, 2008. 12 с.
3. Долматова И. А., Латыпова С. Ш. Продукты функционального назначения в питании населения // Молодой ученый. 2016. N 7. С. 63-65.
4. Ministry of Health, Labour and Welfare: website. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/english/topics/foodsafety/fhc/02.html> (Accessed: 17.02.2023)
5. Молибога Е. А. [и др.]. Анализ рынка функционального питания: российский и международный аспект // Техника и технология пищевых производств. 2022. Т. 52. N. 4. С. 775-786. DOI:10.21603/2074-9414-2022-4-2405
6. Постановление Правительства РФ от 29.12.2021 N 2544 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности»
7. Nile S. H. [et al.]. Antioxidant, anti-inflammatory, and enzyme inhibitory activity of natural plant flavonoids and their synthesized derivatives // Journal of biochemical and molecular toxicology. 2017. Vol. 32(1). P. e22002. DOI:10.1002/jbt.22002
8. Su T. [et al.]. Apigenin inhibits STAT3/CD36 signaling axis and reduces visceral obesity // Pharmacological Research. 2020. Vol. 152. P. 104586. DOI:10.1016/j.phrs.2019.104586
9. Feng X. [et al.]. Activation of PPAR γ by a natural flavonoid modulator, apigenin ameliorates obesity-related inflammation via regulation of macrophage polarization // EBioMedicine. 2016. Vol. 9. P. 61-76. DOI:10.1016/j.ebiom.2016.06.017
10. Ещенко А. Р., Минеева Е. М., Петрова С. Н. Роль флавоноидов в активации метаболизма липидов // Естественные и медицинские науки. Студенческий научный форум. 2019. С. 4-8.
11. Kim Y. A. Flavonoids decrease the radiation-induced increase in the activity of the angiotensin-converting enzyme in rat aorta. European Journal of Pharmacology. 2018. Vol. 837. С. 33–37. DOI:10.1016/j.ejphar.2018.08.029
12. Yashin Y. I., Vedenin A. N., Yashin A. Y., Nemzer B. V. Антиоксидантная активность специй и их влияние на здоровье человека (обзор) // Сорбционные и хроматографические процессы. 2018. N 17(6). С. 954-969. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2017.17/457>
13. Харченко В. А. [и др.]. Антиоксидантный статус сельдерея (*Apium graveolens* L.) // Овощи России. 2020. N 2. С. 82-86. DOI:10.18619/2072-9146-2020-2-82-86
14. Загоруйко Е. Ю. и др. Количественное определение суммы флавоноидов в надземной части и настойке *Iris lactea* (Iridaceae) // Химия растительного сырья. 2018. N 2. С. 105-113. DOI:10.14258/jcrpm.2018023368
15. Шестакова Т. С., Белоногова В. Д., Петриченко В. М. Спектрофотометрический метод определения содержания флавоноидов в траве *Veronica chamaedrys* (Scrophulariaceae) // Медицинский альманах. 2016. N. 1(41). С. 127-130.
16. Шамсутдинова С. Р. [и др.]. Валидация методики количественного определения флавоноидов в траве боярка полевого // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021. Т. 24. N 6. С. 36-41. DOI:10.29296/25877313-2021-06-05
17. Еремеева Н. Б., Макарова Н. В. Влияние технологии экстракции на антиоксидантную активность экстрактов плодов черноплодной рябины // Вестник Мурманского государственного технического университета. 2017. Т. 20. N 3. С. 600-608.
18. ОФС.1.3.0001.15 Реактивы, индикаторы // Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд. Т. 1. 2015. С. 1080-1414. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol1/#1080> (Дата обращения 2.02.2023)

SUMMARY

CHOICE OF OPTIMUM CONDITIONS FOR SAMPLE PREPARATION FOR THE UV-SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF THE SUM OF FLAVONOIDS FOR THE EVALUATION OF VARIETARY ENTERPRISES OF CELERY LEAF

Nevedyuk K.S., 4th year student, Surbeeva E.S., 2nd year postgraduate student

Supervisor: Terninko I.I., Doctor of Pharmacy, Associate Professor,

Head of TL (CQCM), Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry (ORCID: 0000-0002-2942-1015)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: kseniya.nevedyuk@spcru.ru

A fast and efficient method of sample preparation for the quantitative determination of the amount of flavonoids in terms of apigenin has been developed using the example of raw celery leaf by UV spectrophotometry. This technique can be applied in the routine analysis of the varietal advantages of food crops containing this group of biologically active substances in order to determine the most promising varieties in the development of functional food products.

Keywords: *UV spectrophotometry, flavonoids, apigenin, odorous celery, functional products, quality control.*

REFERENCES

1. Kaishev V. G., Seregin S. N. Functional food products: a basis for disease prevention, health promotion and active longevity // Food industry. 2017. N 7. P. 8-14. (in Russ).
2. GOST R 52349-2005. Functional food products. Terms and Definitions. Moscow: Publishing house of standards, 2008. 12 p. (in Russ).
3. Dolmatova I. A., Latypova S. Sh. Functional products in the nutrition of the population // Young scientist. 2016. N. 7. P. 63-65. (in Russ).

4. Ministry of Health, Labour and Welfare: website. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/english/topics/foodsafety/fhc/02.html> (Accessed: 17.02.2023)
5. Moliboga E. A. [et al.]. Functional nutrition market analysis: Russian and international aspect // Technology and technology of food production. 2022. Vol. 52(4). P. 775-786. DOI:10.21603/2074-9414-2022-4-2405 (in Russ).
6. Decree of the Government of the Russian Federation of December 29, 2021 N 2544 “On Amendments to the State Program of the Russian Federation “Development of the Pharmaceutical and Medical Industry”(in Russ).
7. Nile S. H. [et al.]. Antioxidant, anti-inflammatory, and enzyme inhibitory activity of natural plant flavonoids and their synthesized derivatives // Journal of biochemical and molecular toxicology. 2017. Vol. 32(1). P. e22002. DOI:10.1002/jbt.22002
8. Su T. [et al.]. Apigenin inhibits STAT3/CD36 signaling axis and reduces visceral obesity // Pharmacological Research. 2020. Vol. 152. P. 104586. DOI:10.1016/j.phrs.2019.104586
9. Feng X. [et al.]. Activation of PPAR γ by a natural flavonoid modulator, apigenin ameliorates obesity-related inflammation via regulation of macrophage polarization // EBioMedicine. 2016. Vol. 9. P. 61-76. DOI:10.1016/j.ebiom.2016.06.017
10. Yeshchenko A. R., Mineeva E. M., Petrova S. N. The role of flavonoids in the activation of lipid metabolism // Natural and medical sciences. Student scientific forum. 2019. P. 4-8. (in Russ).
11. Kim Y. A. Flavonoids decrease the radiation-induced increase in the activity of the angiotensin-converting enzyme in rat aorta. European Journal of Pharmacology. 2018. Vol. 837. C. 33–37. DOI:10.1016/j.ejphar.2018.08.029
12. Yashin Y. I., Vedenin A. N., Yashin A. Y., Nemzer B. V. Antioxidant activity of spices and their impact on human health (review) // Sorption and chromatographic processes. 2018. Vol. 17(6). P. 954-969. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2017.17/457>
13. Kharchenko V. A. et al. Antioxidant status of celery (*Apium graveolens* L.) // Vegetables of Russia. 2020. N 2. P. 82-86. DOI:10.18619/2072-9146-2020-2-82-86 (in Russ)
14. Zagorulko E. Yu. et al. Quantitative determination of the amount of flavonoids in the aerial part and tincture of *Iris lactea* (Iridaceae) // Chemistry of plant raw materials. 2018. N. 2. P. 105-113. DOI:10.14258/jcprm.2018023368 (in Russ)
15. Shestakova T. S., Belonogova V. D., Petrichenko V. M. Spectrophotometric method for determining the content of flavonoids in the herb *Veronica chamaedrys* (Scrophulariaceae) // Medical almanac. 2016. N. 1(41). P. 127-130. (in Russ)
16. Shamsutdinova S. R. [et al.]. Validation of the method for the quantitative determination of flavonoids in the herb of the wild thistle // Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021. Vol. 24(6). P. 36-41. DOI: 10.29296/25877313-2021-06-05 (in Russ)
17. Eremeeva N. B., Makarova N. V. Influence of extraction technology on the antioxidant activity of chokeberry fruit extracts // Bulletin of the Murmansk State Technical University. 2017. Vol. 20(3). P. 600-608. (in Russ)
18. GPM.1.3.0001.15 Reagents, indicators // State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII ed. Vol. 1. 2015. P.1080-1414. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol1/#1080> (Accessed 2.02.2023). (in Russ)

УДК 615.322

АНАЛИЗ РОСТОВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРЫ АРАЛИИ СЕРДЦЕВИДНОЙ (ARALIA CORDATA THUNB.)

Некрасова Д.А., асп. 2 курса (ResearcherID: AAR-8854-2020, ORCID: 0000-0002-0028-9727)

Руководитель: Пovyдыш М.Н., д. б. н., заведующая кафедрой биохимии (ORCID: 0000-0002-7768-9059,

ResearcherID: AAR-4392-2020), Пивоварова Н.С., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов (ORCID: 0000-0003-3020-8526, ResercherID: ADD-2428-2022)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: nekrasova.darya@pharminnotech.com

В данном исследовании обобщены результаты, полученные при подборе питательной среды для долгосрочного культивирования клеточных культур аралии сердцевидной, показаны ростовые характеристики каллусов на питательной среде Линсмайера-Скуга.

Ключевые слова: *аралиевые, клеточные культуры, каллусные культуры, in vitro, аралия сердцевидная, тритерпеноиды, ВЭТСХ.*

Аралия сердцевидная – многолетнее травянистое растение, внесенное в Красную книгу Российской Федерации [1]. Данные многочисленных исследований показывают, что вторичные метаболиты аралии сердцевидной оказывают антибактериальное [2], гиполипидемическое [3], обезболивающее [4], противовоспалительное [5], адаптогенное [6] и др [7] действие.

Ранее нами были описаны условия получения и стерилизации первичных эксплантов, процесс индукции каллусогенеза [8].

Целью настоящей работы является анализ ростовых характеристик каллусной культуры аралии сердцевидной на питательной среде, обеспечивающей оптимальный рост и развитие клеток культуры.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся первичный каллус аралии сердцевидной, полученный из листьев интактного растения на питательной среде Мурасиге-Скуга с добавлением 0,5 мг/л 2,4-дихлорфеносуксунной кислоты (2,4-Д) и 0,5 мг/л кинетина. Культивирование каллуса осуществляли в темновой комнате при температуре 23-26 °С и относительной влажности воздуха 65-70 %. Спустя 2 пассажа части первичного каллуса пересаживали

на питательные среды различного состава с целью установления наиболее оптимального сочетания компонентов для долгосрочного культивирования культур аралии сердцевидной.

Таблица 1 – Состав питательных сред для культивирования каллуса аралии сердцевидной

Название	Концентрация фитогормонов
MS	2 мг/л 2,4-Д + 1 мг/л кинетин
	1 мг/л 2,4-Д + 0,5 мг/л НУК
	6 мг/л НУК + 1 мг/л кинетин
BT	0,5 мг/л кин + 0,5 мг/л 6-БАП
WPM	2 мг/л 2,4-Д + 1 мг/л кинетин
LS	1 мг/л 2,4-Д + 0,25 мг/л кинетин

MS – Мурасиге-Скуга, BT – broad leaf tree medium, WPM – woody plant media, LS – Линсмайера-Скуга, 2,4-Д – 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота, 6-БАП – 6-бензиламинопурин, НУК – α -нафтилуксусная кислота.

В ходе культивирования оценивали внешний вид каллусов, их способность к делению, на основании чего выбрали наиболее оптимальную питательную среду и строили кривые роста в пересчете на сырую биомассу.

Части каллусных культур отбирали, подвергали мацерации со спиртом этиловым 96 % в соотношении 1:10 и анализировали методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ) с помощью HPTLC PRO SYSTEM (SAMAG AG, Швейцария).

Результаты и обсуждение. Оценку прироста биомассы на питательных средах различного состава на начальных стадиях осуществляли визуально, что было связано с малой массой первичного каллуса в начале пассивирования. В ходе культивирования установлено, что на среде WPM и MS культуры темнели, прекращали свое деление и рост, что свидетельствовало о неподходящем составе сред для данной культуры.

Среда BT и LS способствовали активному делению клеток каллуса, однако фитохимическое исследование методом ВЭТСХ показало, что компонентный состав каллусных культур на первой среде беднее ($R_f = 0.14, 0.24$), чем на среде Линсмайера-Скуга ($R_f = 0.14, 0.24, 0.47, 0.57, 0.65, 0.8, 0.89$) (рис. 1).

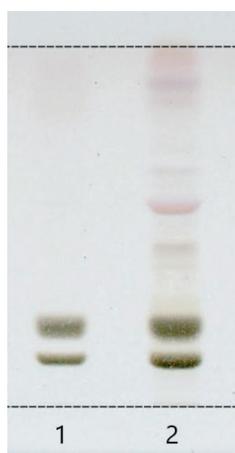


Рисунок 1. Хроматограмма извлечений из каллусных культур аралии сердцевидной на среде BT и LS
 1 – Каллус аралии сердцевидной, среда BT; 2 – Каллус аралии сердцевидной, среда LS.
 Система: этилацетат – метанол – вода – хлороформ в соотношении (15:40:22:9).
 Детектирование в видимом свете после обработки раствором серной кислоты в метаноле (1:10)

Полученные данные свидетельствуют о том, что каллусные культуры целесообразно пассивировать на питательной среде Линсмайера-Скуга, поскольку среда обеспечивает стабильный рост культуры и разнообразный химический состав получаемого сырья.

На пятый пассаж биомассы каллуса стало достаточно для построения кривой роста. Для этих целей культуры снимали с питательной среды и взвешивали на лабораторных весах. Полученные результаты продемонстрированы на рис. 2.

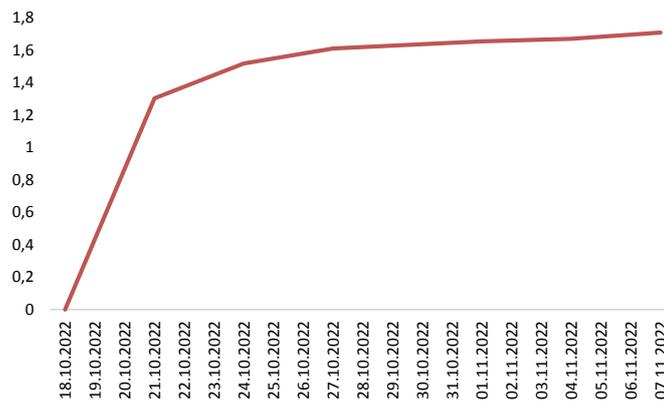


Рисунок 2. Кривая роста каллусной культуры аралии сердцевидной на среде LS

Кроме того, построение кривой роста позволило определить основные ростовые характеристики каллусной культуры аралии в ходе одного цикла культивирования, составляющего 30 дней (табл. 2).

Таблица 2 – Основные ростовые характеристики каллусных культур аралии сердцевидной, 5 пассаж

Фаза роста	Сутки роста	Удельная скорость роста (сут ⁻¹)	Время удвоения биомассы (сут)	Индекс роста
Латентная	0	0	-	0
Ускорения роста	2	0,47	1,93	11,10
	4	0,31	3,03	18,48
Экспоненциального роста	9	0,18	4,28	22,82
	11	0,14	5,39	25,27
	13	0,12	6,46	26,02
Замедленного роста	19	0,10	7,58	26,86
	22	0,07	10,17	24,89
Стационарная	30	0,03	23,10	22,03

Данные таблицы свидетельствуют о том, что наибольшая удельная скорость роста фиксировалась на фазе ускорения роста (0,47 сут⁻¹), а затем начала закономерно уменьшаться. За один цикл культивирования количество биомассы увеличилось в 22,03 раза.

Заключение. В ходе проведенного исследования было установлено, что оптимальной средой для долгосрочного культивирования каллусов аралии сердцевидной является среда Линсмайера-Скуга (LS).

Ростовые характеристики культуры показывают, что пассивирование каллусов на среде LS позволяет увеличить биомассу более чем в 20 раз, что является значимым результатом.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия

ЛИТЕРАТУРА

1. Некрасова Д. А., Повыдыш М. Н., Пивоварова Н. С., Гончаров М. Ю. Перспективы получения и исследования клеточных культур видов рода аралия (*Aralia ssp.*) // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2022. Т. 4. N 38. С. 55-72. DOI 10.34907/JPQAI.2022.94.43.008..
2. Jeong S. I., Yun Y. H., Kim, S. M., Yoon K. H., Kim K. J. Antimicrobial activity of continentalic acid from *Aralia cordata* against *Enterococcus* strains // International Journal of Oral Biology. 2008. Vol. 33. N 4. P.213-216.
3. Kim M. O., Lee S. H., Seo J. H., Kim I. S., Han A. R., Moon D. O., Cho S., Cui L., Kim J., Lee H. S. *Aralia cordata* Inhibits Triacylglycerol Biosynthesis in HepG2 Cells // Journal of Medicinal Food. 2013. Vol. 16. N 12. P. 1108-1114. DOI: 10.1089/jmf.2012.2636
4. Okuyama E., Nishimura S., Yamazaki M. Analgesic principles from *Aralia cordata* Thunb. // Chemical and pharmaceutical bulletin. 1991. Vol. 39. N 2. P. 405-407.
5. Kim T. D., Lee J. Y., Cho, B. J. [et al.]. The analgesic and anti-inflammatory effects of 7-oxosandaracopimaric acid isolated from the roots of *Aralia cordata* // Arch. Pharm. Res. 2010. N 33. P. 509–514. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12272-010-0403-2>.
6. Clement J. A., Clement E. The medicinal chemistry of genus *Aralia* // Current topics in medicinal chemistry. 2014. Vol. 14. N 24. P. 2783-2801. DOI: 10.2174/1568026615666141208110021.
7. Xu Y., Liu J., Zeng Y., Liu W., Li Z., Qin X., Bai Y. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicity and quality control of medicinal genus *Aralia*: A review // J. Ethnopharmacol. 2022. N 284. P.1-32.

8. Некрасова Д. А., Пovyдыш М. Н., Пивоварова Н. С. Изучение перспективности введения терпеноидсодержащих растений в культуру *in vitro* на примере аралии сердцевидной (*Aralia cordata* Thunb.) // Сборник материалов XII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». 2022. С. 221-223.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE GROWTH CHARACTERISTICS OF THE CALLUS CULTURE OF ARALIA CORDATA THUNB

Nekrasova D.A., 2nd year postgraduate student (ResearcherID: AAR-8854-2020, ORCID: 0000-0002-0028-9727)

Supervisor: **Povydysh M.N.**, Doctor of Biology, chairholder of Biochemistry department

(ORCID: 0000-0002-7768-9059, ResearcherID: AAR-4392-2020),

Pivovarova N.S., Candidate of pharmaceutical science, associate professor of Industrial drug technology department

(ORCID: 0000-0003-3020-8526, ResearcherID: ADD-2428-2022)

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: nekrasova.darya@pharminnotech.com

This study summarizes the results which were obtained during the selection of a nutrient medium for long-term cultivation of *Aralia cordata* cell cultures, shown the growth characteristics of calluses on a Linsmaier-Skoog nutrient medium.

Keywords: *ginseng family, cell culture, calluses, in vitro, Aralia cordata, triterpenoids, HPTLC.*

REFERENCES

1. Nekrasova D. A., Povydysh M. N., Pivovarova N. S., Goncharov M. Yu. Prospects of obtaining and investigation of cell culture of *Aralia* ssp. // Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues. 2022. Vol. 4. N 38. P. 55-72. DOI 10.34907/JPQAI.2022.94.43.008. (In Russ)
2. Jeong S. I., Yun Y. H., Kim, S. M., Yoon K. H., Kim K. J. Antimicrobial activity of continentalic acid from *Aralia cordata* against *Enterococcus* strains // International Journal of Oral Biology. 2008. Vol. 33. N 4. P.213-216.
3. Kim M. O., Lee S. H., Seo J. H., Kim I. S., Han A. R., Moon D. O., Cho S., Cui L., Kim J., Lee H. S. *Aralia cordata* Inhibits Triacylglycerol Biosynthesis in HepG2 Cells // Journal of Medicinal Food. 2013. Vol. 16. N 12. P. 1108-1114. DOI: 10.1089/jmf.2012.2636
4. Okuyama E., Nishimura S., Yamazaki M. Analgesic principles from *Aralia cordata* Thunb. // Chemical and pharmaceutical bulletin. 1991. Vol. 39. N 2. P. 405-407.
5. Kim T. D., Lee J.Y., Cho, B.J. [et al.]. The analgesic and anti-inflammatory effects of 7-oxosandaracopimaric acid isolated from the roots of *Aralia cordata* // Arch. Pharm. Res. 2010. N 33. P. 509–514. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12272-010-0403-2>.
6. Clement J.A., Clement E. The medicinal chemistry of genus *Aralia* // Current topics in medicinal chemistry. 2014. Vol. 14. N 24. P. 2783-2801. DOI: 10.2174/1568026615666141208110021.
7. Xu Y., Liu J., Zeng Y., Liu W., Li Z., Qin X., Bai Y. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicity and quality control of medicinal genus *Aralia*: A review // J. Ethnopharmacol. 2022. N 284. P. 1-32.
8. Nekrasova D. A., Povydysh M. N., Pivovarova N. S. Study of the prospects of introducing terpenoid-containing plants into culture *in vitro* on the example of *Aralia cordata* Thunb. // Sbornik materialov XII Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiem «Molodaya farmatsiya – potentsial budushchego». 2022. P. 221-223. (In Russ)

УДК 61.615.1

ХЕМОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Огогоева Д.А., асп. 2 года обучения, Галкина Д.А., асп. 1 года обучения, Нагорнов И.А., магистр 1 года обучения

Руководитель: **Левицкая О.В.**, кандидат хим. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-7982-535X)

Российский университет дружбы народов (РУДН)

117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация

E-mail: crok16@mail.ru

Лекарственные препараты на растительной основе, в том числе настойки, широко применяются во всех странах. В то же время контроль их качества затруднен из-за сложного химического состава. Один из возможных подходов к оценке подлинности – привлечение хемометрической обработки результатов спектрометрического анализа настоек и лекарственного растительного сырья без использования образцов сравнения (стандартных образцов).

Ключевые слова: *настойки и растительное сырьё валерианы, пустырника и боярышника, спектрометрия, метод главных компонент.*

Многокомпонентный химический состав настоек и сырья, используемого для их приготовления, затрудняет определение их подлинности хроматографическими и спектральными методами [1,2]. В общей фармакопейной статье «Настойки» (ГФ РФ XIV) показатель «подлинность» не рассматривается, а частные статьи для многих настоек отсутствуют [3]. В Европейской фармакопее (Ph. Eur. 11.0) и в фармакопее США (USP NF 2022, Issue 3) имеется частная статья «Настойка валерианы», в которой подлинность определяют методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) с использованием CRS (Chemical Reference Substances), а именно фармакопейных стандартных образцов (СО) валереновой и ацетокси-валереновой кислот [4,5]. В то же время в ГФ РФ XIV изд. в определении подлинности настойки пустырника методом ТСХ используют не СО, а «метчик» – краситель метиловый красный [6]. Отсутствие СО не позволяет оценить селективность методики, а ее применение не соответствует современным требованиям к хроматографии в тонком слое сорбента.

Цель. Разработать методики идентификации настоек и лекарственного растительного сырья (ЛРС) на основе хемометрической обработки спектральных результатов методом главных компонент.

Материалы и методы. Объекты исследования – настойки валерианы (*Valerianae tinctura*), пустырника (*Leonuri tinctura*), боярышника (*Crataegi tinctura*) различных производителей, ЛРС – «Валерианы корневища с корнями», «Пустырника трава», «Боярышника плоды», реализуемые через аптечную сеть. Растворители – хроматографически чистый этанол (HPLC grade 99.8%, Fisher Scientific, UK).

Спектры поглощения в УФ-диапазоне этанольных разведений настоек (1:40) были получены на спектрофотометре Cary 60 UV-Vis Agilent Technologies, USA; спектры флуоресценции этанольных разведений настоек (1:60) сняты на спектрофлуориметре Agilent Cary Eclipse, USA; ИК-спектры пропускания ЛРС снимали после измельчения на ножевой мельнице и просеивания сквозь нейлоновые сита с диаметром пор 63 мкм на ИК-Фурье-спектрометре (Agilent Cary 630, USA); спектры рентгенофлуоресцентного анализа (РФА) измельченного и просеянного ЛРС – на энергодисперсионном рентгенофлуоресцентном спектрометре (EDX-7000 Shimadzu, Japan).

Обработку результатов осуществляли с использованием программных пакетов OriginPro 2021 (OriginLab, USA).

Результаты и обсуждение.

1. Результаты УФ-спектрофотометрии этанольных разведений настоек 1:40.

Полученные результаты УФ-спектрофотометрического анализа не позволяют идентифицировать настойки выбранного фармакологического класса, поскольку спектры представляют собой суммарную оптическую плотность многочисленных компонентов и их отличие незначительно (рис. 1а). При хемометрической обработке результатов методом главных компонент (ГК) на координационной плоскости каждая точка, соответствующая пробам одного и того же вида настоек, находится строго в определенной четверти с допустимыми значениями расстояний Махаланобиса [7]. Выбранный хемометрический подход обработки данных по длинам волн (λ) с шагом 5 нм и соответствующих им значениям оптической плотности (A) дает возможность отличить настойки между собой без использования СО (рис. 1б). При этом обе главные компоненты (PC 1, PC 2) соответствуют 100% дисперсии всех данных и характеризуются рекомендуемыми значениями расстояний Махаланобиса.

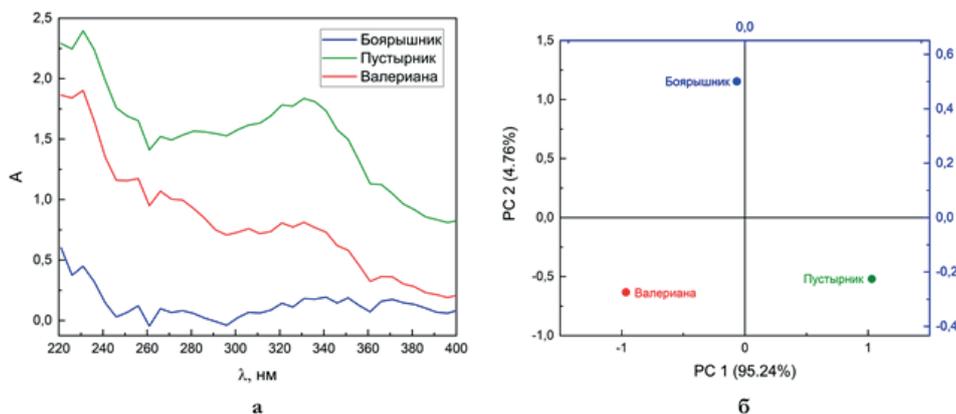


Рисунок 1. Электронные спектры настоек при разведении 1:40 (а) и результат обработки УФ-спектров методом ГК (б); n=3

2. Результаты флуоресцентной спектроскопии этанольных разведений настоек 1:60.

Спектры флуоресценции настоек получали при длине волны возбуждения $\lambda = 330$ нм (рис. 2а). В отсутствие СО анализ спектральных результатов – зависимости интенсивности флуоресценции (I) от длины волны излучения (λ) – методом ГК также позволил отличить природу настойки, изготовленной из разного лекарственного сырья. Каждая из настоек заняла собственную четверть на координационной плоскости PC 1-PC 2 с суммарной 100% дисперсией спектральных данных и рекомендуемыми расстояниями Махаланобиса (рис. 2б).

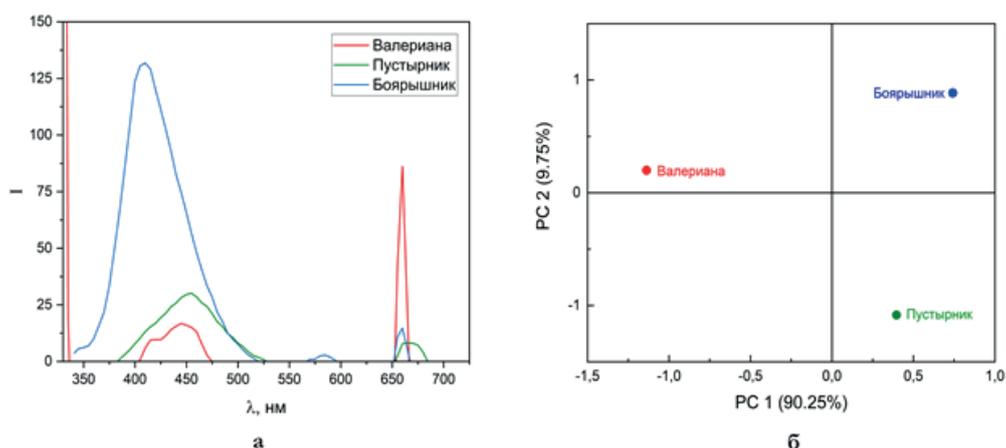


Рисунок 2. Спектры флуоресценции настоек при разведении этанолом 1:60 (а) и результат обработки спектров флуоресценции методом ГК (б); n=3

3. Результаты ИК-спектроскопии ЛРС.

ИК-спектры всех образцов ЛРС разных видов также не имеют существенных различий между собой по положению полос пропускания, но могут отличаться их интенсивностью (рис. 3а). В исследуемых видах сырья содержатся представители одних и тех же классов органических соединений: флавоноидов, терпенов, гликозидов, карбоновых кислот, алкалоидов, сапонинов и др. Анализ спектров методом ГК (3D моделирование) позволил различить сырье разных производителей, каждое из которых заняло отдельную область в трехмерном пространстве (PC 1-PC 2-PC 3) с суммарной 98% дисперсией спектральных данных и рекомендуемыми расстояниями Махалонобиса (рис. 3б).

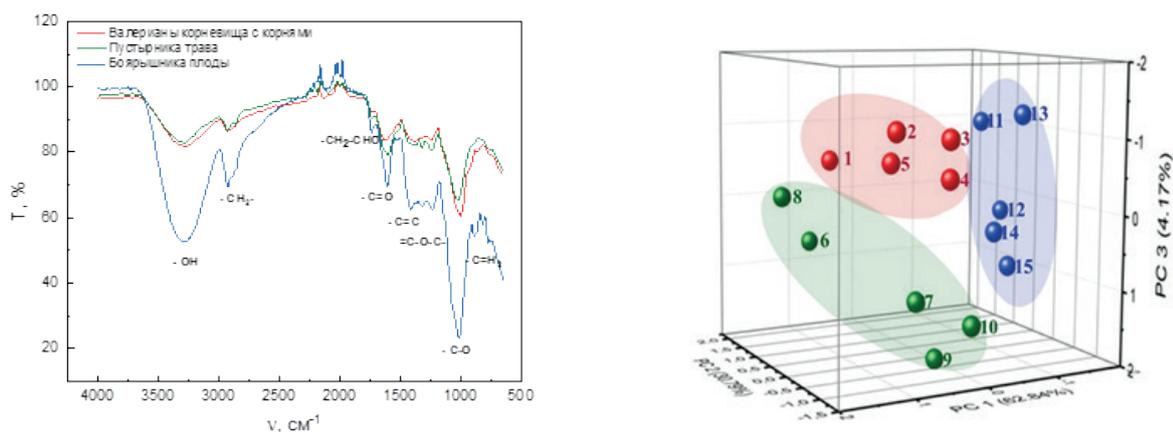


Рисунок 3. Сравнение ИК-спектров ЛРС разных производителей (а) и определение подлинности ЛРС на основе результатов ИК-спектроскопии методом ГК (б); n=15:

1-5 – валерианы корневища с корнями; 6-10 – пустырника трава; 11-15 – боярышника плоды

4. Результаты РФА лекарственного растительного сырья.

Для трех видов ЛРС разной степени дисперсности было проведено определение элементного состава. Полученные результаты по 16 эссенциальным макро- и микроэлементам позволили сформировать библиотеку данных по интенсивностям сигналов, и провести их обработку методом ГК (рис. 4). Для подтверждения правильности используемой методики было проанализировано 12 «слепых» проб (X1-X12) неизвестного сырья. Представленные пробы неизвестного происхождения заняли область, соответствующую валериане, что и было подтверждено заказчиком. Это наглядно демонстрирует рисунок 4б, где независимо от размера частиц все пробы неизвестного сырья заняли четверть, принадлежащую валериане.

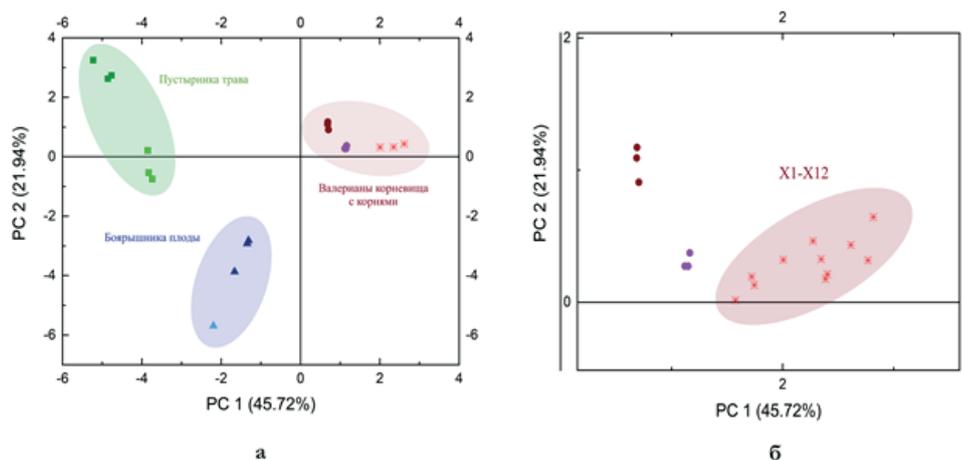


Рисунок 4. Определение подлинности ЛРС на основе результатов РФА методом ГК: а – разделение образцов в соответствии с природой ЛРС, б – увеличенная правая верхняя четверть с облаком введенных в библиотеку значений элементного состава для образцов ЛРС неизвестной природы

Таким образом, результаты РФА при обработке методом ГК также позволили определить подлинность модельных растительных объектов.

Заключение. Хемометрическим анализом (методом главных компонент) спектральных данных в широком диапазоне длин волн разработаны методики определения подлинности модельных растительных препаратов седативного, кардиотонического и гипотензивного действия без использования стандартных образцов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение
76.31.31 Фармакогнозия
76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

1. Koshovyi O. [et al.] Phytochemical and Psychotropic Research of Motherwort (*Leonurus cardiaca* L.) Modified Dry Extracts // Plants (Basel). 2021. Vol. 10(2). P. 230. DOI:10.3390/plants10020230
2. Современные подходы к стандартизации настойки валерианы по показателю «Количественное определение» / Н. П. Антонова [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2019. Т. 9. N 4. С. 265-271. DOI:10.30895/1991-2919-2019-9-4-265-271
3. 07/2010:1899 Valerian tincture. Valerianae tincture // European Pharmacopoeia 11.0. 2023. P. 1771-1772. Available at: <https://pheur.edqm.eu/> (Accessed: 25.02.23)
4. Valerian Tincture // The United States Pharmacopoeia–National Formulary. 2022. Vol. 3. Available at: <https://www.usp.org/> (Accessed: 25.02.23)
5. ОФС.1.4.1.0019.15 Настойки // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. Москва, 2018. С. 1968-1972. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/159/> (Дата обращения: 25.02.23)
6. ФС.3.4.0007.18 «Пустырника травы настойка» // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. Москва, 2018. С. 6719-6723. <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/1541/> (Дата обращения: 25.02.23)
7. Li. Q. [at al.]. High-level Fusion Coupled with Mahalanobis Distance Weighted (MDW) Method for Multivariate Calibration // Scientific Reports. 2020. Vol. 10(1). P. 5478. DOI:10.1038/s41598-020-62396-y

SUMMARY

CHEMOMETRIC METHODS IN ASSESSING THE RESULTS OF PHARMACEUTICAL ANALYSIS

Ogotoeva D.D., 2nd year postgraduate student, Galkina D.A., 1st year postgraduate student,
Nagornov I.A., 1st year master student

Academic advice: Levitskaya O.V., Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-7982-535X)
Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)
6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation
E-mail: crok16@mail.ru

Herbal medicines, including tinctures, are widely used in all countries. At the same time, their quality control is difficult due to complex chemical composition. One possible approach to assessing authenticity is to use chemometric processing of the spectrometric analysis result of tinctures and herbal medicinal raw materials without the use of reference materials (standard samples).

Keywords: valerian, motherwort, hawthorn tinctures and herbal raw materials, spectrometry, principal component analysis.

REFERENCES

1. Koshovyi O. [et al.] Phytochemical and Psychotropic Research of Motherwort (*Leonurus cardiaca* L.) Modified Dry Extracts // *Plants* (Basel). 2021. Vol. 10(2). P. 230. DOI:10.3390/plants10020230
2. Current Approaches to Valerian Tincture Standardisation in Terms of Assay / N. P. Antonova [et al.] // *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019. Vol. 9(4). P. 265-271. DOI:10.30895/1991-2919-2019-9-4-265-271 (in Russ)
3. 07/2010:1899 Valerian tincture. *Valerianae tincture* // *European Pharmacopoeia* 11.0. 2023. P. 1771-1772. Available at: <https://pheur.edqm.eu/> (Accessed: 25.02.23)
4. Valerian Tincture // *The United States Pharmacopoeia–National Formulary*. 2022. Vol. 3. Available at: <https://www.usp.org/> (Accessed: 25.02.23)
5. GPM.1.4.1.0019.15 «Tinctures» // *The State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV ed. Vol. 2. Moscow, 2018. P. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/159/> (Accessed: 25.02.2023) (in Russ)
6. PM.3.4.0007.18 «Motherwort herb tincture» // *The State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV ed. Vol. 4. Moscow, 2018. P. 6719-6723. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/1541/> (Accessed: 25.02.2023) (in Russ)
7. Li. Q. [at al.]. High-level Fusion Coupled with Mahalanobis Distance Weighted (MDW) Method for Multivariate Calibration // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10(1). P. 5478. DOI:10.1038/s41598-020-62396-y

УДК 61:615.322

АНАЛИЗ МЕТАБОЛИТОВ ТРУТОВИКА ЧЕШУЙЧАТОГО (*CERIOPORUS SQUAMOSUS*)

Олушева И.Н., студ. 4 курса

Руководитель: Уэйли А.О., к.ф.н., мл. научный сотрудник (ORCID: 0000-0003-4879-9336),

Уэйли А.К., к.ф.н., доцент кафедры фармакогнозии (ORCID: 0000-0002-4847-5924)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: irina.olusheva@spcpcu.ru

Грибы представляют собой обширную группу живых организмов, насчитывающую по различным данным от 200 тысяч до 1,5 миллионов видов. Несмотря на большое видовое разнообразие грибов и их широкую распространенность по всему миру, их химический состав изучен сравнительно слабо. Трутовик чешуйчатый (*Cerioporus squamosus* Huds.) Quel., представляет собой гриб-трутовик, довольно широко распространенный на территории Российской Федерации и Европы. Имеются литературные данные, согласно которым *C. squamosus* обладает антибактериальной, иммуномодулирующей, антиоксидантной и противогрибковой активностями. В ранее проводимых исследованиях, изучался состав его летучих компонентов методом ГХ-МС, однако изучения нелетучих метаболитов ранее не проводилось. Таким образом, целью данного исследования является анализ метаболитов *C. squamosus* путем выделения в индивидуальном виде с последующим установлением их структуры методом ЯМР-спектроскопии.

Ключевые слова: трутовик чешуйчатый, *Cerioporus squamosus*, анализ метаболитов, жирные кислоты, грибы, трутовики.

Грибы представляют собой обширную группу живых организмов. В соответствии с современными оценками, на Земле существует от 200 до 350 тысяч, а по некоторым оценкам до 1,5 миллионов видов грибов, из которых на сегодняшний день описаны около 100 тысяч. Грибы, в том числе ксилотрофы, с точки зрения химического состава, изучены сравнительно слабо, хотя имеются множество сведений о перспективной биологической активности отдельных видов. Большим преимуществом грибов, как источника активных биомолекул, является их повсеместное встречаемость на территории Российской Федерации, а также возможность заготовки плодовых тел ряда представителей в значительных количествах. Ввиду наличия малого количества информации о химическом составе, объектом нашего исследования был выбран трутовик чешуйчатый (*Cerioporus squamosus* (Huds.) Quel.), достаточно широко распространенный на территории Российской Федерации и Европы.

Трутовик чешуйчатый (*Cerioporus squamosus* (Huds.) Quel.), также известный как *Polyporus squamosus* (Huds.) Fr., семейства *Polyporaceae*, представляет собой гриб-трутовик, распространенный как на живых деревьях, так и на отмерших лиственных породах деревьев. Плодовое тело однолетнее, образуется в течение всего летнего периода с мая по сентябрь. *C. squamosus* встречается в городских парках, аллеях, и других искусственных насаждениях, реже в широколиственных лесах. Предпочитает ослабленные деревья лиственных пород, таких как клен, бук и вяз. Чаще всего данный вид произрастает кучно, образуя небольшие колонии. Шляпка гриба мясистая, ассиметричная, у молодых плодовых тел почковидная, позднее – распростертая, веерообразная, несколько вдавленная у основания, достигающая диаметром до 40 см. Мякоть мягкая, крошащаяся, с приятным мучнистым запахом, по мере роста одревесневает. Цвет шляпки светло-желтый, сероватый, с темно-коричневыми чешуйками по всей поверхности [1].

Согласно литературным данным *C. squamosus* обладает иммуномодулирующей, антиоксидантной, антибактериальной, противогрибковой активностями, а также антибиопленочной и антикворумной [2,3,4]. Благодаря содержанию витами-

нов, незаменимых аминокислот, белков и полиненасыщенных жирных кислот, в том числе незаменимых жирных кислот, данный вид имеет повышенную биологическую и питательную ценность.

В результате ранее проведенного анализа летучих компонентов гексанового экстракта *C. squamosus* методом ГХ-МС, были обнаружены насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, такие как пальмитиновая, олеиновая и линоленовая кислоты, а также незначительное количество стеариновой кислоты (1,06%), этилового эфира тетрадекановой кислоты (0,31%) и сквалена (0,03%) [5,6]. Наряду с ранее упомянутыми жирными кислотами, обнаружено высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот (57,37%), а также мононенасыщенные жирные кислоты (24,96%), насыщенные жирные кислоты (17,86%) и токоферолы (α , β , γ , δ). Также в *C. squamosus* обнаружены щавелевая, яблочная, хинная, фумаровая, п-гидроксibenзойная и коричная кислоты [4]. Однако изучение состава нелетучих компонентов данного вида ранее проводилось. Таким образом, **целью** данного исследования является анализ метаболитов трутовика чешуйчатого (*Ceriporus squamosus*) путем выделения в индивидуальном виде с последующим установлением их структуры методом ЯМР-спектроскопии.

Задачами исследования являются:

1. Получение суммарного экстракта из плодовых тел трутовика чешуйчатого методом мацерации с использованием 96% этилового спирта.
2. Очистка полученного экстракта на колонках с сорбентами различной селективности и выделение индивидуальных соединений с помощью препаративного высокоэффективного жидкостного хроматографа.
3. Установление структуры выделенных вторичных метаболитов с использованием современных физико-химических методов анализа – ЯМР-спектроскопии.

Материалы и методы. Плодовые тела *C. squamosus* собраны на территории Александровского парка (Санкт-Петербург). Анализ фракций осуществляли методом аналитической высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на приборе Prominence LC-20 (Shimadzu, Япония), оснащенный днодно-матричным детектором, при 235 и 280 нм. Применяли хроматографическую колонку SUPELCOSIL LC-18 (25 см × 4,6 мм) с размером частиц 5 мкм. Температура анализа – 40 °С. Время анализа – 50 минут. Скорость потока элюента 1 мл/мин. Объем вводимой пробы – 10 μ L. Элюент: вода (компонент А), ацетонитрил (компонент В) с содержанием ТФУ 0,1 % (с H₂O:CH₃CN 5:95 до H₂O : CH₃CN 0:100, по объему). Также полученные фракции анализировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) с использованием пластин Merck TLC Silica gel 60 F254 plate, в системе н-бутанол:уксусная кислота:вода (4:1:2). Индивидуальные соединения выделяли с помощью метода открытой колоночной хроматографии на открытых стеклянных колонках с сорбентом Sephadex LH-20 (GE Healthcare, Швеция), и методом препаративной ВЭЖХ на приборе Smartline (Knauer, Германия), оснащенный спектрофотометрическим детектором при длине волны 235 нм. Применялась препаративная хроматографическая колонка Kromasil C18 (25 см × 30 мм, с размером частиц 5 мкм). Скорость потока подвижной фазы – 40 мл/мин. Элюент: вода (компонент А), ацетонитрил (компонент В) с содержанием ТФУ 0,1 % (с H₂O:CH₃CN 5:95 до H₂O : CH₃CN 50:50, по объему). Установление структуры выделенных соединений проводили с помощью методов одномерной и двумерной ЯМР-спектроскопии (Bruker Avance III 400 MHz, Германия). В качестве растворителя в ЯМР-экспериментах использовали ДМСО-d₆.

Предварительно измельченные плодовые тела *C. squamosus* (0,7 кг), подвергались многократной экстракции методом мацерации 96% этиловым спиртом (1,8 л). Объединенные спиртовые экстракты выпаривали на вакуумно-ротационном испарителе (Heidolph, Германия) при 60 °С до объема 250 мл, после чего полученный суммарный экстракт анализировали методом ВЭЖХ (рис. 1).

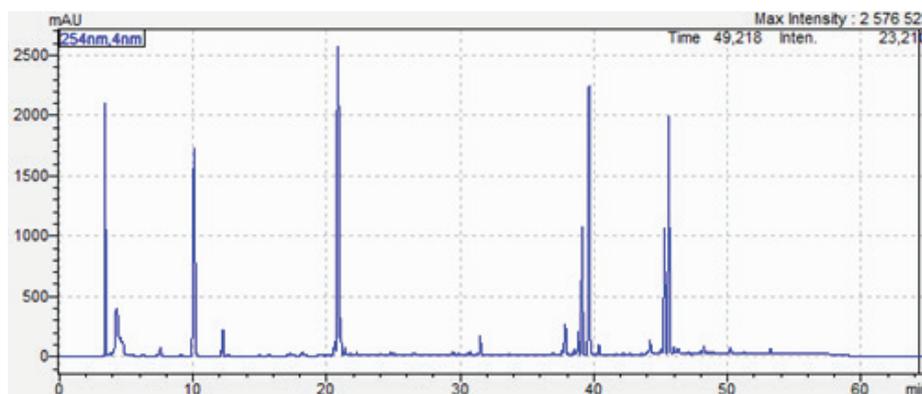


Рисунок 1. Суммарный спиртовой экстракт *Ceriporus squamosus*

В результате анализа ВЭЖХ хроматограммы было обнаружено, что в суммарном спиртовом экстракте присутствовало 6 мажорных соединений, количественное содержание которых было достаточным для дальнейшего их выделения в индивидуальном виде. Также, в связи с тем, что пики, соответствующие мажорным соединениям, имели хорошее разрешение, а также ввиду отсутствия большого количества минорных соединений, было решено отказаться от этапа жидкостно-жидкостной экстракции.

Проводили очистку суммарного спиртового экстракта методом открытой колоночной хроматографии с использованием сорбента Sephadex LH-20 и градиентного режима элюирования. Градиентное элюирование проводили с постепенным

понижением полярности изначального элюента с шагом 50 % [с 96 % EtOH : H₂O (100 : 0) до 96 % EtOH : H₂O (0 : 100), по объему]. В результате очистки суммарного экстракта методом открытой колоночной хроматографии было получено 13 фракций. Фракции 5 и 6 были выбраны как наиболее перспективные для дальнейшего выделения из них индивидуальных соединений методом препаративной ВЭЖХ (рис. 2).

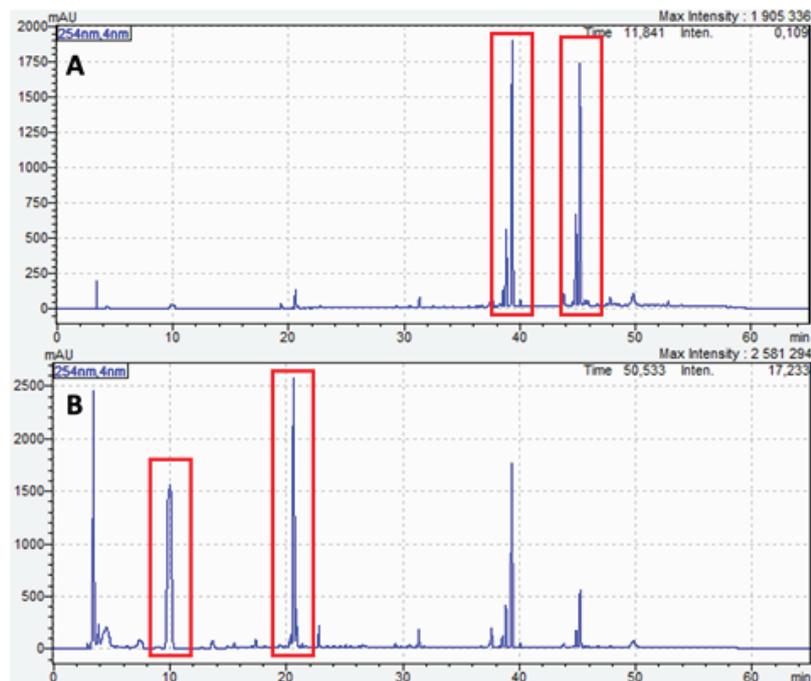


Рисунок 2. Хроматограммы фракций 5 (А) и 6 (В).

Красными рамками обозначены пики веществ, выделенные при помощи препаративной ВЭЖХ

Заключение. Таким образом, в результате исследования плодовых тел *C. squamosus* было выделено 6 индивидуальных соединений. В результате анализа ¹H ЯМР спектров все выделенные соединения были идентифицированы как производные жирных кислот. Однако, на данный момент исследование не закончено и продолжается расшифровка данных ЯМР-спектров для уточнения структуры выделенных соединений.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31.Фармакогнозия

ЛИТЕРАТУРА

1. Edible and Medicinal Mushrooms of New England and Eastern Canada. Richmond, Calif: North Atlantic Books. Spahr DL. 2009. P. 131–35.
2. Akata I., Ergnül B., Kalyoncu F. Chemical compositions and antioxidant activities of 16 wild edible mushroom species grown in Anatolia // International journal of pharmacology. 2012. N 8. P. 134–138. DOI: 10.3923/ijp.2012.134.138.
3. Dimitrijevic M., Jovanovic S., Cvetkovic J., Mihajilov T. Screening of antioxidant, antimicrobial and antiradical activities of twelve selected Serbian wild mushrooms // Analytical Methods. 2015. N 7. P. 4181–4191. DOI:10.1039/C4AY03011G
4. Babakhin A. A., Logina N. Y., Nolte H., DuBuske L. M. Immunomodulating activity of the extract from high mycelium fungus *Polyporus squamosus* // The journal of allergy and clinical immunology. 1996. N 97. P. 229.
5. Шпирная И. А., Баширова Р. М., Цветков В. О. Компоненты гексанового экстракта плодовых тел трутовика чешуйчатого // Фундаментальные основы современных аграрных технологий и техники: сборник трудов Всероссийской молодежной научно-практической конференции, Юрга, 21–23 октября 2015 года. Юрга: Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 2015. С. 170–172
6. Zengin G., Sarikurkcü C., Aktumsek A., Uysal S., Ceylan R., Anwar F., Solak M. H. A Comparative fatty acid compositional analysis of different wild species of mushrooms from Turkey // Emirates Journal of Food and Agriculture. 2015. Vol. 27. N 8. P. 532–536

SUMMARY

ANALYSIS OF *CERIOPORUS SQUAMOSUS* METABOLITESOlusheva I.N., 4th year student

Academic advisors: **Whaley A.O.**, PhD in pharmaceuticals science., junior research fellow (ORCID: 0000-0003-4879-9336)
Whaley A.K., PhD in pharmaceuticals science., acting head of the pharmacognosy department (ORCID: 0000-0002-4847-5924)
 St. Petersburg State Chemistry and Pharmacy University
 197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, lit. A, Russian Federation
E-mail: irina.olusheva@spcpcu.ru

Fungi are an extensive group of living organisms, numbering from 200 thousand to 1,5 million species according to various sources. Despite the large species diversity of fungi and their wide distribution throughout the world, their chemical composition has been relatively poorly studied. *Cerrioporus squamosus* Huuds. Quel., is a polypore, quite widespread in the Russian Federation and Europe. There are literature data showing that *C. squamosus* possess antibacterial, immunomodulatory, antioxidant, and antifungal activities. In previous research, the composition of its volatile components was studied by GC-MS, but research of non-volatile metabolites has not been previously carried out. Thus, the goal of the research is to analyze the metabolites of *C. squamosus* through isolation of individual compounds and establishing their structure using NMR spectroscopy.

Keywords: *dryad's saddle, Cerrioporus squamosus, metabolite analysis, fatty acids, fungi, polyporus.*

REFERENCES

1. Edible and Medicinal Mushrooms of New England and Eastern Canada. Richmond, Calif: North Atlantic Books. Spahr DL. 2009. P. 131–35.
2. Akata I., Ergnül B., Kalyoncu F. Chemical compositions and antioxidant activities of 16 wild edible mushroom species grown in Anatolia // International journal of pharmacology. 2012. N. 8. P. 134–138. DOI: 10.3923/ijp.2012.134.138.
3. Dimitrijevic M., Jovanovic S., Cvetkovic J., Mihajilov T. Screening of antioxidant, antimicrobial and antiradical activities of twelve selected Serbian wild mushrooms // Analytical Methods. 2015. N. 7. P. 4181–4191. DOI:10.1039/C4AY03011G
4. Babakhin A. A., Logina N. Y., Nolte H., DuBusse L. M. Immunomodulating activity of the extract from high mycelium fungus *Polyporus squamosus* // The journal of allergy and clinical immunology. 1996. N. 97. P. 229.
5. SHpirnaya I. A., Bashirova R. M., Cvetkov V. O. Komponenty geksanovogo ekstrakta plodovyyh tel trutovika cheshujchatogo // Fundamental'nye osnovy sovremennyh agrarnyyh tekhnologiy i tekhniki: : Sbornik trudov Vserossiyskoj molodezhnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, YUrga, 21–23 oktyabrya 2015 goda. YUrga: Nacional'nyj issledovatel'skij Tomskij politekhnicheskij universitet, 2015. P. 170-172 (In Russ)
6. Zengin G., Sarikurkcü C., Aktumsek A., Uysal S., Ceylan R., Anwar F., Solak M.H. A Comparative fatty acid compositional analysis of different wild species of mushrooms from Turkey // Emirates Journal of Food and Agriculture. 2015. P. 532-536

УДК 615.322

СИНТЕЗ И ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ КОМПЛЕКСА ЦИНКА С ХЛОРОГЕНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Орлова К.В., студ. 5 курса (ORCID: 0009-0003-9115-6827),

Вишняков Е.В., асп. 3 года обучения (ORCID: 0000-0002-4716-7866)

Руководитель: **Тернинко И.И.**, докт. фарм. наук, доцент, начальник ИЛ ЦККАС СПбФУ,
 профессор кафедры фармацевтической химии (ORCID: 0000-0002-2942-1015)
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
E-mail: kristina.orlova@spcpcu.ru

В данной исследовательской работе предложена апробация алгоритма синтеза комплексов металлов с фенольными соединениями растительного происхождения на примере хлорогеновой кислоты и цинка ацетата. Авторами было определено оптимальное соотношение компонентов в комплексе с помощью метода множественных вариаций (2:1, 2 моль цинка ацетата к 1 моль хлорогеновой кислоты), рассчитано необходимое количество депротонирующего реактива (натрия метоксида), а также подобраны условия синтеза. Выход комплекса составил $(64,3 \pm 0,8) \%$. Оценка структуры полученного соединения с помощью ИК-спектроскопии и спектроскопии в видимой и УФ-областях позволила установить, что комплексобразование затрагивает фенольные гидроксилы по 4' и 5' положениям, а также по карбоксильной группе в 5' положении. Анализ структуры позволяет спрогнозировать возможный механизм действия, работу комплекса на молекулярном уровне.

Ключевые слова: металлы, цинк, хлорогеновая кислота, минеральные комплексы, структура, ИК-спектроскопия, УФ-спектроскопия.

Фенольные кислоты растительного происхождения всегда находятся в фокусе внимания ученых в связи с наличием у них большого числа биологических эффектов. Хлорогеновая кислота является наиболее распространённым изомером хинной кислоты и составляет основную часть фенольных соединений большинства пищевых растительных продуктов,

например, таких как чай и кофе. По данным исследований хлорогеновая кислота способна оказывать нейропротекторное, противовирусное, антимикробное, антигипертензивное, жаропонижающее, антиоксидантное, антибактериальное, гепатопротекторное, кардиопротекторное, противовоспалительное действия, а также благоприятно воздействовать на метаболизм жировой ткани, способствуя тем самым снижению веса. Помимо этого, было обнаружено, что хлорогеновая кислота может регулировать метаболизм липидов и глюкозы как при генетических, так и при обычных метаболических нарушениях [1].

В свою очередь цинк также может оказывать антиоксидантное действие на клетки организма человека, входит в состав многих ферментов и способствует выработке некоторых гормонов (например, инсулина), что благоприятно сказывается на течении таких социально-значимых заболеваний как сахарный диабет 2-го типа [2].

Следовательно, синергизм металла и фенольного соединения в одной молекуле может приводить к появлению новых фармакологических эффектов, а также к усилению уже имеющихся. Например, антиоксидантная активность может возрасти в связи с наличием в молекуле комплекса катиона металла, повышающего стабильность хиноидной структуры. Исходя из этого, сочетанное действие двух компонентов комплекса (цинка и хлорогеновой кислоты) может приводить к повышению антиоксидантной активности. Также полученное соединение можно рассматривать в качестве системы доставки микроэлемента в организм человека, так как в виду того, что комплекс растворим в воде, он будет обладать более высокой биодоступностью по сравнению с исходным веществом [3, 4, 5].

Однако, стоит отметить, что на данный момент в литературе представлено большое количество методик синтеза металло-фенольных комплексов, но они носят не унифицированный характер. Исходя из этого, авторами был предложен алгоритм синтеза интересующих соединений, позволяющий получить искомым продукт с высоким выходом и минимальными материальными издержками (рис. 1).

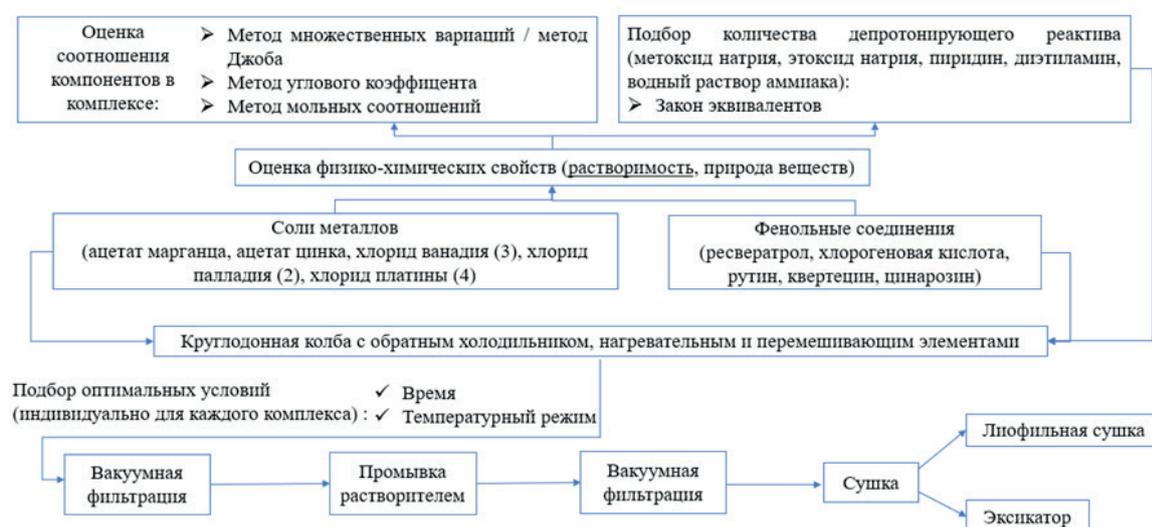


Рисунок 1. Алгоритм синтеза металло-фенольных комплексов

Помимо этого, важной задачей является исследование структуры и физико-химических свойств полученного комплекса, а также оценка сайтов связывания металла с молекулой хлорогеновой кислоты. Это необходимо с точки зрения прогнозирования фармакологического эффекта, механизма действия и подбора методов по контролю качества.

Исходя из этого, **целью работы** было получение комплекса цинка с хлорогеновой кислотой и оценка его структурных характеристик. **Задачи исследования:**

- 1) Установить оптимальное соотношение лиганда и комплексообразователя с применением метода множественных вариаций (метод Джоба);
- 2) Разработать методику синтеза комплекса, учитывая температуру нагрева, время синтеза и использование депротонирующего реактива;
- 3) Оценить структуру полученного комплекса с помощью методов ИК-, УФ-спектроскопии.

Материалы и методы. В качестве материалов исследования применялись следующие субстанции и реактивы: лиганд – хлорогеновая кислота (чистота ВЭЖХ не менее 98,0%), комплексообразователь – цинка ацетат ($Zn(CH_3COO)_2$), растворитель – метанол (CH_3OH), депротонирующий агент – метоксид натрия (CH_3ONa).

Оценка стехиометрии компонентов в комплексе проводилась с помощью метода множественных вариаций (метод Джоба). В ходе анализа готовили серию этанольных (70 %) растворов с разным числом моль компонентов, но суммарно число моль соли и хлорогеновой кислоты в каждом растворе было постоянно. Определяли оптическую плотность растворов на приборе *Lambda 35* (PerkinElmer, США), строили график зависимости оптической плотности от отношения числа моль лиганда к общему числу моль. К графику проводили аппроксимированные касательные и на их пересечении определяли оптимальное соотношение компонентов в комплексе.

Синтез комплекса цинка с хлорогеновой кислотой. В круглодонную колбу помещали 1 ммоль хлорогеновой кислоты и растворяли в метаноле, затем добавляли 0,25 мл метоксида натрия 25 % раствор. К смеси прибавляли осторожно по каплям метанольный раствор, содержащий 2 ммоль цинка ацетата. Колбу подсоединяли к обратному холодильнику и нагревали

при температуре 60 °С и постоянном помешивании с помощью магнитной мешалки (Heidolph, Германия) (400 об/мин) в течение 6 часов. Содержимое колбы охлаждали до комнатной температуры. Выпавший в колбе осадок отфильтровывали с помощью вакуумной установки (Supelco, Германия), промывали трёхкратно порциями метанола по 30 мл, собирали с фильтра и сушили в эксикаторе.

С помощью спектрофотометра *Lambda 35* (PerkinElmer, США) снимали спектры поглощения хлорогеновой кислоты и её комплекса с цинком в диапазоне длин волн от 200 до 600 нм. Концентрация 30 % спиртовых растворов комплекса и лиганда составила 0,1 мг/мл. Инфракрасную (ИК) спектроскопию проводили на приборе ИК-спектрометр *Spectrum 3* (PerkinElmer, США) с применением приставки НПВО в диапазоне длин волн от 400 см⁻¹ до 4000 см⁻¹.

Результаты и обсуждение. Исходя из предложенного алгоритма (рис. 1), перед тем как приступить к синтезу комплекса необходимо с помощью метода Джоба (метод множественных вариаций) установить молярное соотношение компонентов. По результатам измерений были построены графики зависимости оптической плотности от *N*, проведены касательные (рис. 2). С помощью проецирования точки пересечения полученных линий на ось абсцисс установили значение отношения количества вещества лиганда к общему числу молей компонентов для комплекса цинка с хлорогеновой кислотой – 0,33. Из этого следует, что для образования устойчивого комплексного соединения необходимо 0,33 моль хлорогеновой кислоты и 0,67 моль цинка ацетата. Следовательно, соотношение компонентов в комплексе равно **2:1** (2 моль цинка ацетата к 1 моль кислоты).

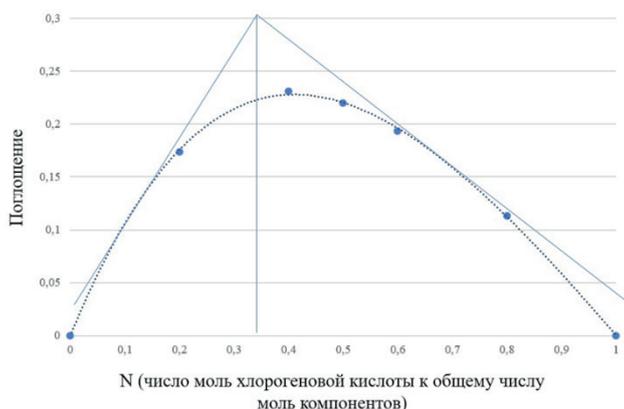


Рисунок 2. Применение метода Джоба для комплекса хлорогеновой кислоты с цинком

Далее рассчитывали эквимольное количество депротонирующего агента (метоксид натрия), необходимого для открытия сайтов связывания в молекуле кислоты и определяли оптимальные условия синтеза (температура и время нагрева), при которых выход интересующих соединений будет максимальным. Выход комплекса при заданных условиях составил **(64,3 ± 0,8) %** (60 °С, 6 часов). Продукт представляет из себя оранжевый кристаллический порошок, легко растворимый в воде. Мало растворим в метаноле, спирте. Растворим в диметилсульфоксиде.

Перед оценкой структурных характеристик комплекса, необходимо было определить сайты связывания в молекуле хлорогеновой кислоты. Хелатирование металла наиболее вероятно протекает по группировкам, представленным на рисунке 3.

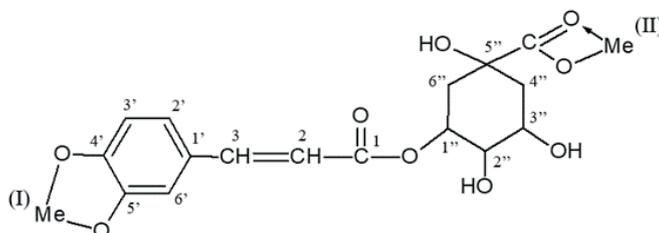


Рисунок 3. Вероятные сайты связывания металла с молекулой хлорогеновой кислоты: I – 4', 5'-дигидрокси группа (4'-5' сайт); II – карбоксильная группа

При изучении спектров комплекса и нативной молекулы хлорогеновой кислоты с помощью спектроскопии в видимой и УФ-областях был отмечен bathochromный сдвиг всех максимумов поглощения (рис. 4). Это даёт нам возможность предположить, что комплексообразование затрагивает все возможные сайты связывания.

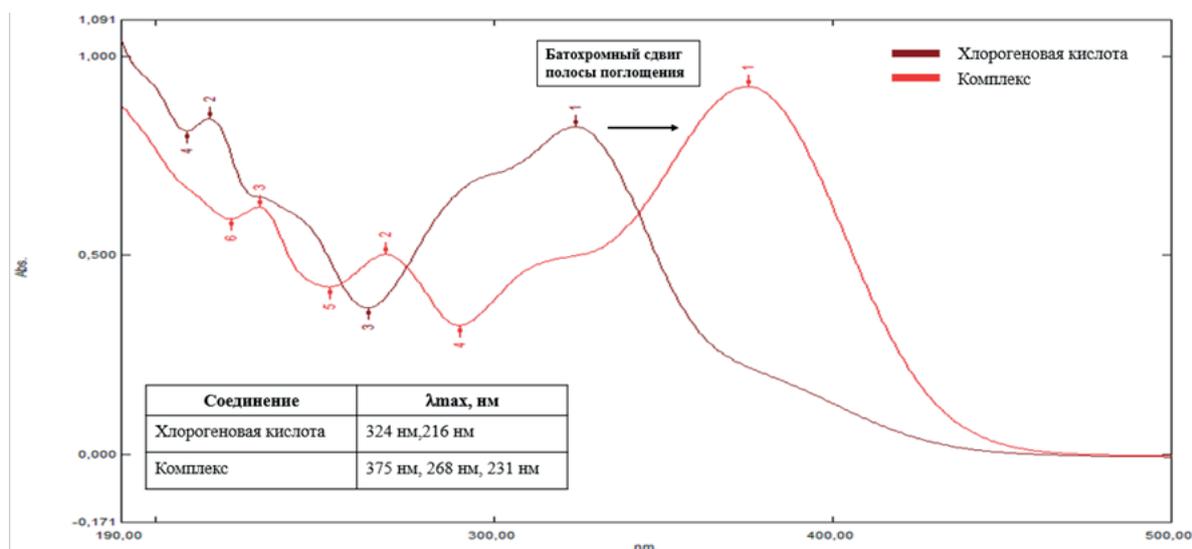


Рисунок 4. УФ-спектры хлорогеновой кислоты и ее комплекса с цинком

Ниже представлены ИК-спектры комплекса и хлорогеновой кислоты (рисунок 5), на которых заметны значительные девиации полос поглощения, характерных для -ОН групп $\nu(\text{OH})$ ($3400\text{--}3250\text{ см}^{-1}$), карбоксильной группы $\nu(\text{C}=\text{O})_{\text{COOH}}$ (1684 см^{-1}), сложноэфирной группы $\nu(\text{C}=\text{O})_{\text{est}}$ (1638 см^{-1}). Смещению также подверглись полосы деформационных колебаний остатка хинной кислоты $\delta(\text{C}=\text{O})_{\text{qr}}$ (1442 см^{-1}) и полосы валентных колебаний связей «углерод-углерод» ароматического ядра $\nu(\text{C}-\text{C})_{\text{ar}}$ (1516 см^{-1}). Также стоит отметить появление полосы поглощения, характерной для связи цинк-кислород на спектре комплекса при значении волновых чисел 610 см^{-1} .

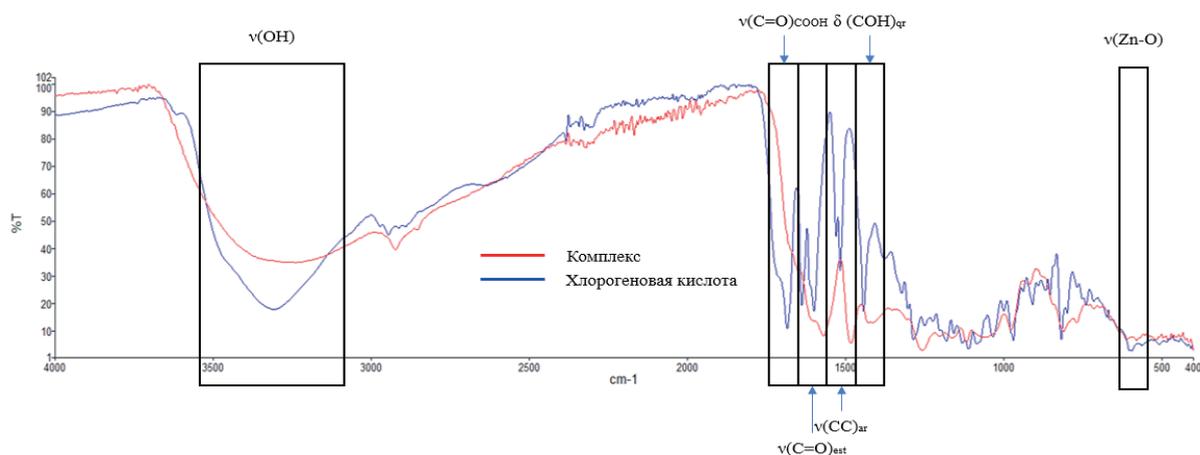


Рисунок 5. ИК-спектры хлорогеновой кислоты и ее комплекса с цинком

При совокупности данных, полученных физико-химическими методами анализа, была подтверждена предполагаемая структура комплекса (рис. 6). Вероятнее всего комплексообразование будет протекать как по фенольным гидроксилам в 4' и 5' положениях, так и по карбоксильной группе в 5'' положении.

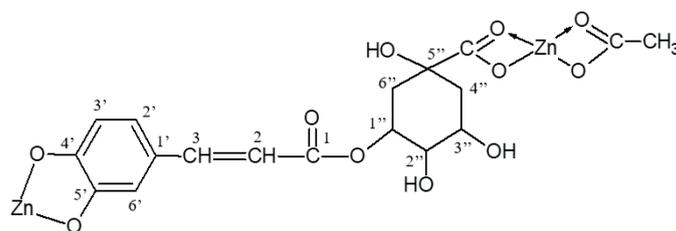


Рисунок 6. Предполагаемая структурная формула комплекса цинка с хлорогеновой кислотой

Заключение. В ходе работы был апробирован алгоритм получения комплексных соединений на примере хлорогеновой кислоты и цинка ацетата. Методом множественных вариаций было определено оптимальное соотношение компонентов в комплексе: **2:1** (2 моль цинка ацетата к 1 моль хлорогеновой кислоты). Разработана методика синтеза целевого продукта с подбором оптимальных условий. Выход комплекса составил **(64,3 ± 0,8) %**. Оценка структуры полученного соединения с помощью ИК-спектроскопии и спектроскопии в видимой и УФ-областях позволила установить, что комплексообразование затрагивает фенольные гидроксилы по 4' и 5' положениям, а также по карбоксильной группе

в 5' положении. В дальнейшем планируется использовать другие методы оценки структуры комплекса для подтверждения полученных данных (масс-спектрометрия, спектроскопия ЯМР) и провести скрининг биологической активности комплекса *in silico, in vitro, in vivo*.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Испытания проводили с использованием парка оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 31.23.39 Кумарины, флавоноиды, антоцианы и родственные соединения
31.21.19 Общие синтетические методы

ЛИТЕРАТУРА

1. Sato Y. [et al.]. In vitro and in vivo antioxidant properties of chlorogenic acid and caffeic acid // International journal of pharmaceutics. 2011. Vol. 403. N 1-2. P. 136-138.
2. Powell S. R. The antioxidant properties of zinc // The Journal of nutrition. 2000. Vol. 130. N. 5. P. 1447S-1454S.
3. Selvaraj S., Krishnaswamy S., Devashya V., Sethuraman S., Krishnan U. M. Flavonoid-metal ion complexes: a novel class of therapeutic agents // Medicinal Research Reviews. 2013. Vol 34. N 4. P. 677–702. DOI: 10.1002/med.21301.
4. Kasprzak M. M., Erxleben A., Ochocki J. Properties and applications of flavonoid metal complexes//Rsc Advances. 2015. Vol 5, N 57. P. 45853–45877. DOI: 10.1002/chin.201529267.
5. Khater M., Ravishankar, D., Greco, F., & Osborn, H. M. Metal complexes of flavonoids: their synthesis, characterization and enhanced antioxidant and anticancer activities // Future medicinal chemistry. 2019. Vol. 11. N21. P. 2845–2867. DOI: 10.4155/fmc-2019-0237.

SUMMARY

APPROACHES TO THE OBTAINING OF A ZINC COMPLEX WITH QUERCETIN IN A COMPARATIVE ASPECT

Orlova K.V., 5th year student (ORCID: 0009-0003-9115-6827),

Vishnyakov E. V., 3rd year postgraduate student (ORCID: 0000-0002-4716-7866)

Academic advise: Terninko I.I., professor, D. Sc. in Pharmacy, associate professor (ORCID: 0000-0002-2942-1015)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: kristina.orlova@spcpcu.ru

In this research paper, an approbation of an algorithm for the synthesis of metal complexes with phenolic compounds of plant origin on the example of chlorogenic acid and zinc acetate is proposed. The authors determined the optimal ratio of the components in the complex using the method of multiple variations (2:1, 2 mol of zinc acetate to 1 mol of chlorogenic acid), calculated the required amount of deprotonating reagent (sodium methoxide), and selected the synthesis conditions. The yield of the complex was (64.3 ± 0.8)%. Evaluation of the structure of the resulting compound using IR spectroscopy and spectroscopy in the visible and UV regions allowed us to establish that complexation affects phenolic hydroxyls at the 4' and 5' positions, as well as the carboxyl group at the 5' position. The analysis of the structure makes it possible to predict the possible mechanism of action, the operation of the complex at the molecular level.

Keywords: *metals, zinc, chlorogenic acid, mineral complexes, structure, IR spectroscopy, UV spectroscopy.*

REFERENCES

1. Sato Y. [et al.]. In vitro and in vivo antioxidant properties of chlorogenic acid and caffeic acid // International journal of pharmaceutics. 2011. Vol. 403. N 1-2. P. 136-138.
2. Powell S. R. The antioxidant properties of zinc // The Journal of nutrition. 2000. Vol. 130. N. 5. P. 1447S-1454S.
3. Selvaraj S., Krishnaswamy S., Devashya V., Sethuraman S., Krishnan U. M. Flavonoid-metal ion complexes: a novel class of therapeutic agents // Medicinal Research Reviews. 2013. Vol 34. N 4. P. 677–702. DOI: 10.1002/med.21301.
4. Kasprzak M. M., Erxleben A., Ochocki J. Properties and applications of flavonoid metal complexes//Rsc Advances. 2015. Vol 5, N 57. P. 45853–45877. DOI: 10.1002/chin.201529267.
5. Khater M., Ravishankar, D., Greco, F., & Osborn, H. M. Metal complexes of flavonoids: their synthesis, characterization and enhanced antioxidant and anticancer activities // Future medicinal chemistry. 2019. Vol. 11. N21. P. 2845–2867. DOI: 10.4155/fmc-2019-0237.

УДК 340.67

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОБНАРУЖЕНИЯ МЕБЕВЕРИНА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ**Павлова А.Ю.**, студ. 5 курса (ORCID: 0009-0008-3823-604X), **Демихова А.О.**, студ. 4 курса, **Викман П.С.**, асп. 2 года (ORCID: 0000-0002-5446-8464)Руководитель: **Стрелова О.Ю.**, д. фарм.н., доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии (ORCID: 0000-0001-6737-1023)Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
E-mail: anna.pavlova@spcru.ru

Вероятность возникновения ложно-положительных результатов химико-токсикологического анализа является широко известной проблемой, зачастую приводящей к недостоверным результатам. Частой причиной возникновения таких результатов становятся кросс-реакции с метаболитами лекарственных веществ, одним из которых является спазмолитик мебеверин. Разработка методик, позволяющих определять нативные молекулы веществ, и использование волос как объекта анализа может позволить уменьшить количество ложно-положительных результатов. В данной работе была разработана методика изолирования и хроматографического определения мебеверина в биологических жидкостях (кровь, моча), которая в дальнейшем будет применяться для анализа волос.

Ключевые слова: *иммунохроматография, кросс-реакции, метаболизм, мебеверин, экстракция, изолирование, высокоэффективная жидкостная хроматография, волосы, ферментативный гидролиз.*

Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 18.12.2015 г. № 933н медицинское освидетельствование включает в себя следующие этапы: предварительный осмотр врачом-специалистом; определение в выдыхаемом воздухе наличия алкоголя; определение наличия психоактивных веществ в моче; выявление уровня психоактивных веществ в моче; определение уровня психоактивных веществ в крови [1, 2].

В качестве предварительных испытаний чаще всего применяют иммунохроматографический анализ. Несмотря на явные преимущества, такие как экономичность, простота и экспрессность применения, у данного метода есть и недостатки: результаты исследования можно фальсифицировать с помощью добавок к моче, которые будут мешать проведению иммунной реакции (например, жидкое мыло). Кроме того, в 10-15 % случаев существует вероятность появления ложноположительных результатов анализа, которые могут являться результатом кросс-реакций между аналитами [2]. Они возникают при наличии в моче освидетельствуемого лекарственных препаратов или их метаболитов, которые не относятся к наркотическим и психотропным, но имеют в своей структуре характерный фрагмент, который и вступает во взаимодействие с антителом тест-полоски [3].

Одним из таких препаратов является Мебеверин (дюспаталин) – спазмолитическое средство, применяемое при лечении синдрома раздраженного кишечника. Он является сложным эфиром вератровой (3,4-диметоксибензойной) кислоты и мебеверинового спирта. выводится преимущественно с мочой, а также частично в виде деметилмебевериновой кислоты. По данным некоторых литературных источников [4], мебеверин вызывает ложноположительные результаты иммунохроматографического исследования на амфетамины, что может быть обусловлено обнаружением в этих пробах пара-метоксиамфетамина, метоксиэтиламфетамина и гидроксиэтиламфетамина, также являющихся метаболитами мебеверина. Для получения однозначного ответа на вопрос, было ли медикаментозное применение мебеверина, или имеется факт применения психоактивного вещества из группы амфетамина, необходимо провести исследование на специфический метаболит мебеверина, вератровую кислоту (обнаруживается в моче более чем через 44 ч после приема) или провести исследование волос, в которых преимущественно обнаруживаются нативные молекулы веществ.

Цель данного исследования разработка методики обнаружения мебеверина и его метаболитов для решения вопроса возможной кросс-реакции с психоактивными веществами при предварительных исследованиях иммунохроматографическим методом.

Материалы и методы. Хроматографическое исследование проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu Prominence LC-20 (Япония) с диодноматричным детектором SPD-M20A, оснащенном колонкой с обращенной фазой Symmetry C18 (4,6 мм * 250 мм * 5 мкм) с предколонкой Symmetry C18 (3,9 мм * 20 мм * 5 мкм). Температура термостата колонки 35°C, скорость потока элюента составляла 1,4 мл/мин, объем вводимой пробы 20 мкл. Запись хроматограмм и обработку данных осуществляли на персональном компьютере с помощью программного обеспечения Lab Solutions версии 1.22. Запись хроматограмм осуществляли при длине волны детекции 262 нм. В качестве подвижной фазы использовали следующий состав: компонент А представлял собой смесь 750 мкл кислоты фосфорной концентрированной в 530 мл воды деионизированной и 470 мл ацетонитрила, pH = 3,3 и компонент Б – 0,1% раствор кислоты фосфорной. Компоненты использовались в соотношении А:Б = 80:20. Для приготовления испытуемого раствора мебеверина (0,1 мг/мл) около 200 мг (точная навеска) субстанции помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в подвижной фазе, доводя объем раствора тем же растворителем до метки с последующим перемешиванием. Далее 0,5 мл полученного раствора (1 мг/мл) помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводя объем раствора подвижной фазой до метки и снова перемешивали (рис. 1).

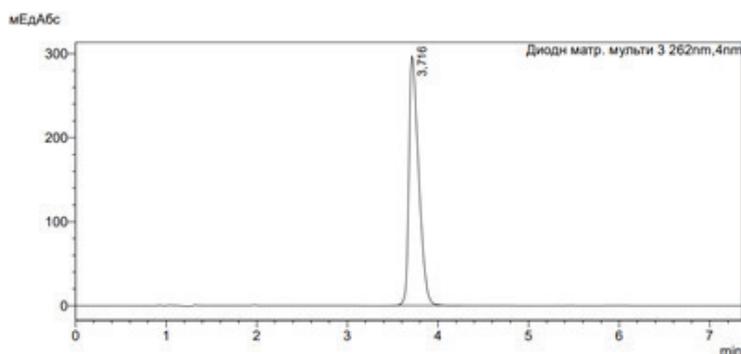


Рисунок 1. Хроматограмма 0,1 мг/мл раствора мебеверина гидрохлорида

Жидкость-жидкостная экстракция мебеверина из водного раствора: к серии 0,1 мг/мл водных растворов порошка из капсулы лекарственного средства прибавляли по каплям 3М раствор хлористоводородной кислоты и устанавливали до pH=2, 4, 5, 6, 7 и 10% раствора аммиака до значения pH=8, 9, 10 по pH-метру. Из полученных растворов проводили экстракцию 4 мл хлороформа в мультиротаторе 15 мин со скоростью 50 об/минуту, без виброрежима. Отделяли хлороформный слой, полученные извлечения упаривали, сухой остаток растворяли в ацетонитриле и анализировали на жидкостном хроматографе по ранее разработанной методике ВЭЖХ.

Жидкость-жидкостная экстракция из образцов крови: к 2,5 мл донорской крови прибавляли 2,5 мл 0,1 мг/мл раствора мебеверина в фосфатном буфере (pH=7,4), термостатировали 1 час при температуре 37°C [5]. Устанавливали pH как описано выше и экстрагировали хлороформом.

Методика ферментативного гидролиза водных растворов и модельных образцов крови с мебеверином: к 5 мл полученных модельных образцов крови с мебеверином прибавляли по 5 мл раствора фермента в соответствующем буфере (использовали гиалуронидазу, трипсин и химотрипсин), термостатировали 1 час при температуре 37°C. К полученным образцам добавляли 5 мл хлороформа, центрифугировали 10 минут со скоростью 2000 об/мин.

Приготовление 2 мг/мл раствора химотрипсина: растворяли фермента в фосфатном буфере с pH среды 7,40. Для приготовления 10 мл раствора фермента содержимое двух промышленных упаковок фермента (10 мг) растворяли в 10 мл фосфатного буфера.

Приготовление 2 мг/мл раствора трипсина: для приготовления 5 мл раствора трипсина с концентрацией, содержимое 1 промышленной упаковки трипсина (10 мг) растворяли в 5 мл фосфатного буфера с pH=7,40.

Приготовление 2 мг/мл раствора гиалуронидазы: для приготовления 5 мл раствора, отвешивали на аналитических весах 0,010 г гиалуронидазы (лидазы), переносили порошок в колбу и растворяли в 5 мл ацетатного буфера с pH=4,70.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования раствора мебеверина методом ВЭЖХ в указанных условиях, было установлено, что хроматографическая система пригодна для проведения исследования (таблица 1).

Таблица 1 – Результат проверки пригодности хроматографической системы

№ опыта	Время удерживания пика мебеверина (RT), мин	Площадь пика мебеверина (A)	Эффективность (N)	Фактор асимметрии (T)
1	3,716	2234037	4705	1,170
2	3,724	2238173		
3	3,722	2236174		
Среднее значение	3,721	2236128		
Относительное стандартное отклонение (Sr), %	0,11	0,09		

В ходе исследования также была проверена линейность в аналитической области путем последовательного хроматографирования пяти проб раствора испытуемого вещества с различными концентрациями. На основании полученных данных был построен график зависимости площади пика мебеверина гидрохлорида от концентрации испытуемого раствора (рис. 2).

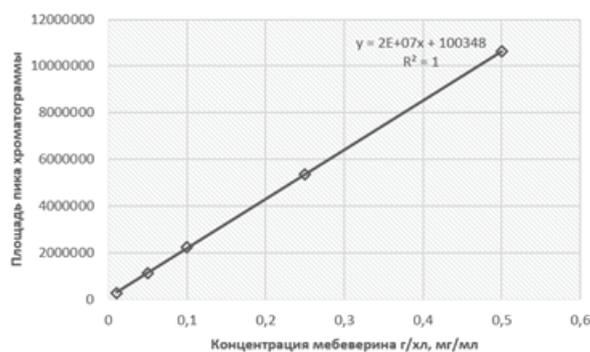


Рисунок 2. Градуировочный график для количественного определения мебеверина г/кл

В предложенных ранее условиях хроматографирования были исследованы экстракты из водных растворов мебеверина и определена эффективность экстракции (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты экстракции мебеверина из водных растворов

рН экстракции	Площадь пика	Степень экстракции %
2	2384880	85,7%
4	2473658	88,75%
5	2178656	78,2%
6	2078360	74,6%
7	2026819	72,75%
8	2 пика на хроматограмме	-
9	2 пика на хроматограмме	-
10	2 пика на хроматограмме	-

Как видно из данных таблицы 2 наибольшая степень экстракции была получена при рН=4 (рис. 3). При щелочных значениях рН от 8 и выше на хроматограмме наблюдаются 2 пика, что указывает на щелочной гидролиз нативной молекулы мебеверина в данных условиях (рис. 4).

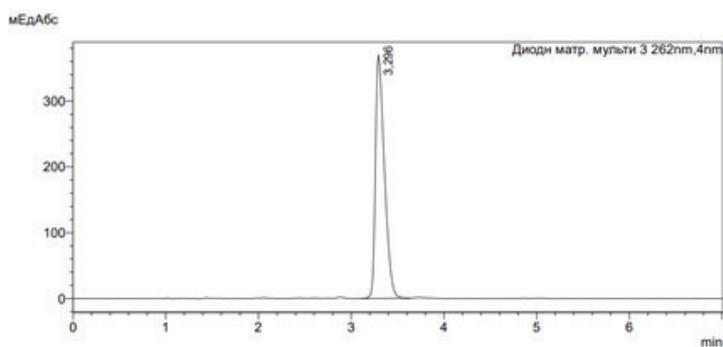


Рисунок 3. Хроматограмма извлечения из модельного раствора при рН=4

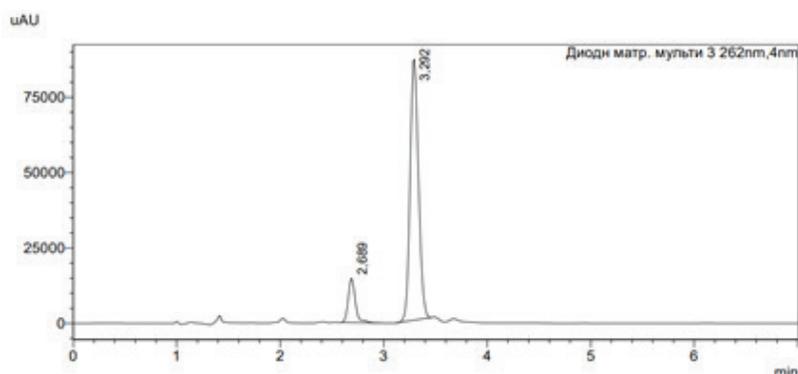


Рисунок 4. Хроматограмма извлечения из модельного раствора при рН = 9

Заключение. В результате проведенного исследования были разработаны условия хроматографического определения мебеверина методом ВЭЖХ. Условиями экстрагирования, в которых степень экстракции была наибольшей, стали

растворитель хлороформ при pH=4. В результате разработки условий жидкость-жидкостной экстракции мебеверина было установлено, что нативная молекула вещества подвергается гидролитическому расщеплению при щелочных значениях pH среды (от 8 и больше), что может привести к возникновению ложноположительных результатов при проведении лабораторной диагностики.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.35.45 Клиническая токсикология

ЛИТЕРАТУРА

1. О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического): приказ Минздрава России от 18.12.2015 N 933н (ред. от 25.03.2019). Зарегистрировано в Минюсте России 11.03.2016 N 41390 // КонсультантПлюс. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195274/ (дата обращения: 01.03.2023).
2. Викман П. С., Журавлева А. С., Стрелова О. Ю., Гребенюк А. Н. Пути решения проблемы перекрестных реакций при проведении иммунохроматографического исследования биологических объектов // Судебно-медицинская экспертиза. 2023. Т. 66. N 1. С. 43-49. doi.org/10.17116/sudmed20236601143
3. Крысько М. В., Стрелова О. Ю., Головина А. Е., Шаландаева М. С. Трудности интерпретации результатов химико-токсикологического анализа при обнаружении лекарственных веществ с особенностями метаболизма (фенибут, селегилин, мебеверин) // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 03 декабря 2020 года. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2020. С. 99-106
4. Сорокина Ю. А. Влияние лекарственных средств на результаты лабораторных исследований на наркотические и психотропные вещества // Международный научно-исследовательский журнал. 2019. N 12-2(90). С. 210-214.
5. Чегер С. И. Транспортная функция сывороточного альбумина. Бухарест: Издательство Академии Социалистической Республики Румынии, 1975. 184 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A TECHNIQUE FOR DETECTING MEBEVERINE AND ITS METABOLITES IN BIOLOGICAL OBJECTS

Pavlova A.Yu., 5th year student (ORCID: 0009-0008-3823-604X), **Demikhova A.O.**, 4th year student, **Vikman P.S.**, postgraduate student 2 years (ORCID: 0000-0002-5446-8464)

Scientific supervisor: **Strelova O.Yu.**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry (ORCID: 0000-0001-6737-1023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: anna.pavlova@spcpcu.ru

The possibility of false-positive results of chemical-toxicological analysis is a well-known problem, often leading to unreliable results. A common cause of such results are cross-reactions with metabolites of medicinal substances, one of which is the antispasmodic mebeverine. The development of techniques that allow you to determine the native molecules of substances, and the use of hair as an object of analysis can reduce the number of false-positive results. In this work, a technique for isolating and chromatographic determination of mebeverine in biological fluids (blood, urine) was developed, which will later be used for hair analysis.

Keywords: *immunochemistry, cross-reactions, metabolism, mebeverine, extraction, isolation, high-performance liquid chromatography, hair, enzymatic hydrolysis.*

REFERENCES

1. O poryadke provedeniya medicinskogo osvidetel'stvovaniya na sostoyanie op'yaneniya (alkogol'nogo, narkoticheskogo ili inogo toksicheskogo): Prikaz Min-va ZO RF ot 18.12.2015 N 933n // Konsul'tantPlyus. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195274/ (Accessed: 01.03.2023) (in Russ.)
2. Vikman P. S., Zhuravleva A. S., Strelova O. Yu., Grebenyuk A. N. Ways to solve the problem of cross-reactions in the immunochemical study of biological objects // Forensic examination. 2023. Vol. 66. N 1. P. 43-49. (In Russ.) DOI: 10.17116/sudmed20236601143
3. Krysko M. V., Strelova O. Yu., Golovina A. E., Shalandaeva M. S. Difficulties in interpreting the results of chemical and toxicological analysis in the detection of drugs with metabolic features (phenibut, selegiline, mebeverine) // Modern achievements of chemical and biological sciences in preventive and clinical medicine: Collection of scientific works of the All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation, Saint-Petersburg, 03 December 2020. Saint-Petersburg: North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 2020. P. 99-106. (In Russ.)
4. Sorokina Y. A. Influence of medicines on the results of laboratory research on narcotic and psychotropic substances // International scientific research journal. 2019. N 12-2(90). P. 210-214. (In Russ.)

5. Cheger S I. Transport function of serum albumin (trans. with Romanian). Bucharest: Publishing House of the Academy of the Socialist Republic of Romania. 1975. 184 p. (In Russ.)

УДК 61:615.273.53

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ВОДЯНИКИ ЧЁРНОЙ (*EMPETRUM NIGRUM* L.) НА ИНДУЦИРОВАННУЮ ТРОМБИНОМ АКТИВАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ

Пронин Н.А.¹, студ. 4 курса (ORCID: 0000-0002-5360-1825),

Демина Е.В.¹, студ. 4 курса (ORCID: 0000-0003-3172-7272)

Руководители: Рукояткина Н.И.², канд. биол. наук (ORCID: 0000-0002-3920-206X; ResearcherID: AAN-2227-2020),

Гончаров М. Ю.¹, докт. биол. наук, доц.

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

² Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44, Российская Федерация

E-mail: nikita.pronin@spcru.ru

В исследовании *in vitro* было изучено влияние ряда полифенольных соединений – халконов, дигидрохалконов и дигидрофенантронов – выделенных из водяники чёрной (*Empetrum nigrum* L.), на тромбин-индуцированную активацию тромбоцитов с использованием метода проточной цитометрии. Установлено, что исследуемые вещества обладают в разной степени выраженной ингибирующей активностью.

Ключевые слова: тромбоциты, активация тромбоцитов, халконы, дигидрохалконы, дигидрофенантроны, проточная цитометрия.

Тромбоциты – это небольшие плоские безъядерные форменные элементы крови, основной функцией которых является участие в процессе гемостаза. В состоянии покоя их активация ингибируется за счёт выделения эндотелием сосудов оксида азота (NO) и простаглицлина (простагландин I₂, PGI₂). При повреждении сосуда тромбоциты взаимодействуют с белками субэндотелиального матрикса, что приводит к их адгезии к стенке сосуда и активации. При этом начинается секреция вторичных медиаторов (аденозиндифосфата – АДФ и тромбоксана A₂ – TxA₂), что усиливает активацию и образование тромбоцитарных агрегатов [1].

Данные механизмы приводят к запуску каскада коагуляционного гемостаза и образованию тромбина, который через рецепторы PAR1 и PAR4 (Protease-activated receptors, PARs) стимулирует и усиливает активацию тромбоцитов. Тромбин, вместе с АДФ и TxA₂, способствует изменению формы клеток на шаровидную с многочисленными длинными выростами за счёт реорганизации цитоскелета [2].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти около 17 миллионов человек ежегодно. При нарушении нормальных механизмов активации тромбоцитов возникают тромбозы, представляющие серьёзную угрозу для пациентов с ишемической болезнью сердца и прочими заболеваниями данной группы. Для лечения и профилактики тромбозов используются антиагрегантные средства с различными механизмами действия: ингибиторы циклооксигеназы (кислота ацетилсалициловая), блокаторы пуриновых рецепторов (клопидогрел, тикагрелор), блокаторы αIIbβ3-интегриновых рецепторов (абциксимаб, тирофибан). Однако применение данных препаратов существенно ограничивается некоторыми патологическими состояниями: так, они противопоказаны при наличии сопутствующих заболеваний с повышенным риском кровотечений. Иной особенностью является развивающаяся у части пациентов резистентность (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел и др.), которая препятствует достижению фармакологического эффекта [3]. В связи с этим становится актуальным вопрос поиска новых антиагрегантных средств, в том числе растительного происхождения.

На кафедре фармакогнозии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета (СПХФУ) из наземной части представителя семейства Вересковых (*Ericaceae*) водяники чёрной (*Empetrum nigrum* L.) было выделено множество полифенольных соединений различных групп (рис. 1). Среди них 9,10-дигидрофенантроны – 4,7-дигидрокси-2,3-диметокси-9,10-дигидрофенантрон (**EN17**), 6-гидрокси-2,3,4-триметокси-9,10-дигидрофенантрон (**EN20**), 2,3,4,7-тетраметокси-9,10-дигидрофенантрон (**EN53**) и 5-гидрокси-2,3,4-триметокси-9,10-дигидрофенантрон (**EN55**); дигидрохалконы – 4'-гидрокси-2'-метоксидигидрохалкон (метилэмпетрон, **EN23**), 2',4'-дигидроксидигидрохалкон (эмпетрон, **EN59**); халконы – 2',4'-дигидрокси-4'-метоксихалкон (**EN58**) и 2'-гидрокси-4'-метоксихалкон (**EN51**).

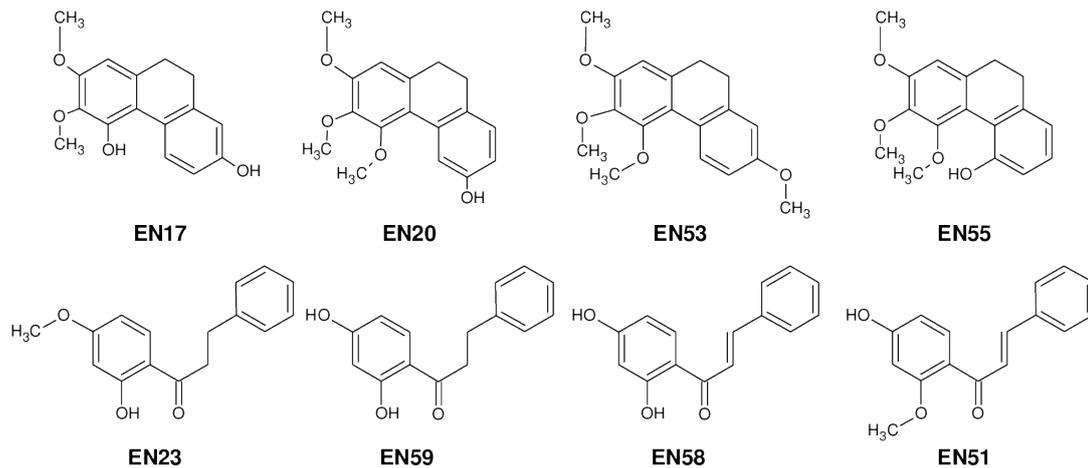


Рисунок 1. Структурные формулы исследуемых веществ

Показано, что 9-10 дигидрофенантроны способны ингибировать активацию тромбоцитов *in vitro* [4]. В литературе также описан антиагрегантный эффект некоторых дигидрохалконов и халконов, выделенных из других растений [5,6]. При этом аналогичные свойства биологически активных веществ водяники чёрной до сих пор не изучались.

Целью этого исследования является изучение способности соединений групп дигидрофенантронов, дигидрохалконов, халконов влиять на активацию тромбоцитов.

Задачами являются определение эффектов низких и высоких доз каждого из веществ на индуцированную тромбоцитом активацию тромбоцитов.

Материалы и методы. Образцы каждого из веществ были выделены на кафедре фармакогнозии СПХФУ из наземной части водяники чёрной (*Empetrum nigrum* L.). Для исследования использовались их растворы в диметилсульфоксиде (ДМСО). Подлинность веществ подтверждена методами ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

В качестве биоматериала для изучения фармакологического эффекта вещества использовались человеческие тромбоциты. Забор крови из вены производился у здоровых добровольцев в пробирки с цитратным буфером (12 мМ лимонной кислоты, 15 мМ цитрата натрия, 25 мМ D-глюкозы) и предварительно добавленным EGTA (2 мМ). Отобранная кровь помещалась в центрифугу CM-6M (ELMI, Латвия) на 8 минут при скорости 1300 rpm для получения обогащённой тромбоцитами плазмы (platelet-rich plasma, PRP). Для исключения присутствия в пробе лейкоцитов PRP разбавлялась CGS-буфером (состав: натрия хлорида 120 мМ, натрия цитрата 12,9 мМ, D-глюкозы 10 мМ, pH=6,5). Затем дважды, с ресуспендированием в CGS-буфере, проводилось повторное центрифугирование (центрифуга Centrifuge 5415 D, Eppendorf AG, Германия) в течение 4 минут при 2400 rpm. Далее надосадочная жидкость сливалась, а тромбоциты ресуспендировались в HEPES-буфере (натрия хлорида 150 мМ, калия хлорида 5 мМ, магния хлорида 1 мМ, D-глюкозы 5 мМ, HEPES 10 мМ, pH=7,4). Полученные отмыемые тромбоциты (washed platelets, WP) использовались для опытов.

Концентрацию тромбоцитов измеряли на анализаторе крови Medonic M20 (Boule Diagnostics, Швеция) и в соответствии с полученным результатом доводили её HEPES-буфером до $0,5 \cdot 10^8$ клеток/ml. Далее к тромбоцитам добавляли 0,1 М раствор CaCl_2 (из расчёта 1 μl раствора на 100 μl клеток, рабочая концентрация CaCl_2 в пробах должна составлять 1 мМ) и фибриноген, меченый Alexa-647 (из расчёта 0,5 μl фибриногена на 100 μl клеток).

Затем WP разливали по 30 μl согласно количеству проб: две контрольные пробы, две пробы положительного контроля, по две пробы с исследуемым веществом в различных концентрациях. Все они помещались в термостат при температуре 37,0 °C. Через 15 минут во все пробы, кроме контрольных, в концентрациях 30 μM , 90 μM вводилось соответствующее вещество, далее они инкубировались в течение 30 минут. По прошествии этого времени в пробы положительного контроля и пробы с веществом вводился активатор – тромбин (0,05 U/ml). Через 3 минуты реакция замедлялась путём добавления к каждой пробе 120 μl фосфатного буфера PBS.

Анализ полученных проб производился методом проточной цитофлуориметрии на приборе CytoFLEX (Beckman-Coulter, США). Производилось детектирование сигнала предварительно добавленного меченого флуоресцентным красителем Alexa-647 фибриногена, связывающегося с $\alpha\text{IIb}\beta_3$ -интегриновыми рецепторами тромбоцитов, для чего использовался канал FL6. Каждая проба оценивалась по 15 тысяч событий.

Результаты и обсуждение. При исследовании влияния 9,10-дигидрофенантронов на активацию тромбоцитов по вышеуказанной методике были получены результаты, представленные на рисунке 2.

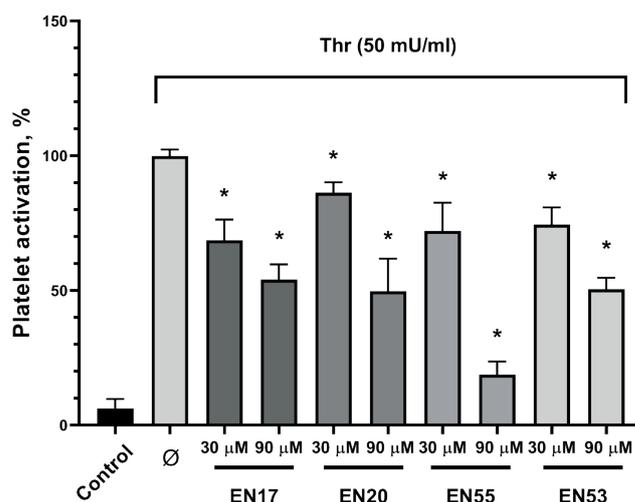


Рисунок 2. Влияние 9,10-дигидрофенантронов на индуцированную тромбином активацию тромбоцитов

Уровень активации в пробе положительного контроля был принят за 100%. В среднем уровень активированных тромбоцитов в контрольной пробе без добавления тромбина составил 6,26%. При введении каждого из веществ в дозах 30 μM и 90 μM наблюдается снижение активации до следующих показателей: EN17 – 68,6% и 50%; EN20 – 86,2% и 49,7%; EN55 – 72,1% и 18,7%; EN53 – 74,4% и 50,4% соответственно. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что наибольшими ингибирующими свойствами, проявляющимися, однако, в высокой концентрации, среди 9,10-дигидрофенантронов обладает EN55. Экспериментальные данные являются статистически значимыми ($p \leq 0,05$ согласно непараметрическому критерию Манна-Уитни).

На рис. 3 отражено влияние на активацию тромбоцитов веществ, относящихся к классам дигидрохалконов и халконов. Активация в пробе положительного контроля равна 100%, в контрольной пробе среднее её значение составляет 6,26%. Каждое из веществ, введённое в дозах 30 μM и 90 μM уменьшает активацию до следующих показателей: EN23 – 62,1% и 38%; EN59 – 58,7% и 32%; EN58 – 21,6% и 29,3%; EN51 – 67,8% и 47,6% соответственно. Таким образом, среди дигидрохалконов и халконов наиболее выраженным ингибирующим влиянием обладают EN59, и, особенно, EN58, у которого также отсутствует дозозависимый эффект при данных концентрациях. Данные являются статистически значимыми ($p \leq 0,05$ согласно непараметрическому критерию Манна-Уитни).

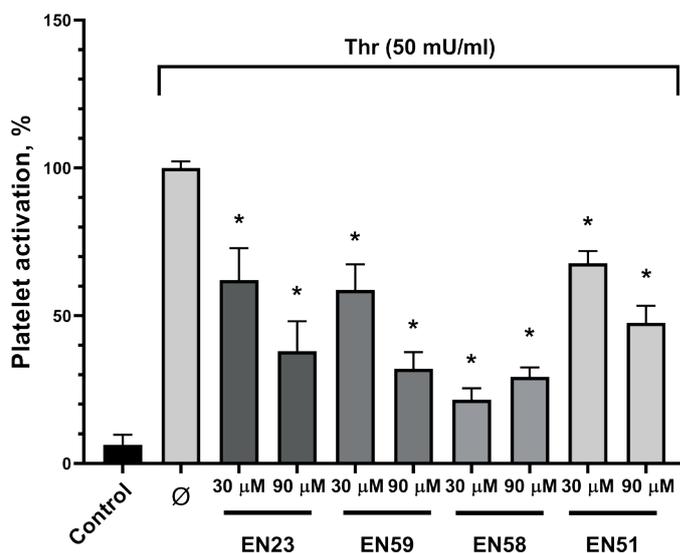


Рисунок 3. Влияние дигидрохалконов и халконов на индуцированную тромбином активацию тромбоцитов

Заключение. На основании имеющихся данных можно сделать заключение о том, что наибольшим ингибирующим эффектом среди 9,10-дигидрофенантронов обладает EN55, снижающий тромбин-индуцированную активацию до 18,7% при 90 μM. Среди дигидрохалконов чуть более выраженным эффектом (по сравнению с представителем той же группы – EN23) обладает EN59; халкон – EN58 уже при 30 μM уменьшает активацию до 21,6%, но повышение дозы до 90 μM приводит к меньшей ингибирующей активности (до 29,3%), т.е. в данном диапазоне дозозависимый эффект отсутствует. Механизмы действия наиболее перспективных соединений (EN55, EN59, EN58) требуют дополнительных исследований, на их основе можно будет установить конкретный ингибируемый сигнальный путь тромбоцитов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.03.00 Медико-биологические дисциплины

ЛИТЕРАТУРА

1. Bye A. P., Unsworth A. J., Gibbins J. M. Platelet signaling: a complex interplay between inhibitory and activatory networks // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016. Vol. 14. N 5. P. 918–30. doi.org/10.1111/jth.13302
2. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein–coupled receptors // *Circulation Research*. 2006. Vol. 99. N 12. P. 1293–304. doi.org/10.1161/01.res.0000251742.71301.16
3. Floyd C. N., Ferro A. Antiplatelet drug resistance: Molecular insights and clinical implications // *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2015. Vol. 120. P. 21–27. doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.03.011
4. Hu J. M., Chen J. J., Yu H., Zhao Y. X., Zhou J. Five new compounds from *Dendrobium longicornu* // *Planta Med*. 2008. Vol. 74. N 5. P. 535–539. doi.org/10.1055/s-2008-1074492
5. Chen J. J., Lee H. H., Shih C. D., Liao C. H., Chen I. S., Chou T. H. New dihydrochalcones and anti-platelet aggregation constituents from the leaves of *Muntingia calabura* // *Planta Med*. 2007. Vol. 73. N 6. P. 572–757. doi.org/10.1055/s-2007-967196
6. Ohkura N., Ohnishi K., Taniguchi M., Nakayama A., Usuba Y., Fujita M., Fujii A., Ishibashi K., Baba K., Atsumi G. Anti-platelet effects of chalcones from *Angelica keiskei* Koidzumi (Ashitaba) in vivo // *Pharmazie*. 2016. Vol. 71. N 11. P. 651–654. doi.org/10.1691/ph.2016.6678

SUMMARY

INFLUENCE OF POLYPHENOLIC COMPOUNDS EXTRACTED FROM BLACK CROWBERRY (*EMPETRUM NIGRUM* L.) ON THE THROMBINE-INDUCED PLATELET ACTIVATION

Pronin N.A.¹, 4th year student (ORCID: 0000-0002-5360-1825),

Demina E.V.¹, 4th year student (ORCID: 0000-0003-3172-7272)

Scientific supervisors: **Rukoyatkina N.I.**², Candidate of Biological Sciences (ORCID: 0000-0002-3920-206X; ResearcherID: AAN-2227-2020)

Goncharov M.Yu.¹, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor

¹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

14, Prof. Popov st., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

² Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences
44, Thoreza pr., Saint Petersburg, 194223, Russian Federation

Influence of polyphenolic compounds – chalcones, dihydrochalcones, dihydrophenanthrenes – extracted from black crowberry (*Empetrum nigrum* L.) on thrombin-induced platelet activation in vitro was studied using flow cytometry method. It has been established that the substances under study have a pronounced inhibitory effect in varying degrees.

Keywords: platelets, platelet activation, chalcones, dihydrochalcones, dihydrophenanthrenes, flow cytometry.

REFERENCES

1. Bye A. P., Unsworth A. J., Gibbins J. M. Platelet signaling: a complex interplay between inhibitory and activatory networks // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016. Vol. 14. N 5. P. 918–30. doi.org/10.1111/jth.13302
2. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein–coupled receptors // *Circulation Research*. 2006. Vol. 99. N 12. P. 1293–304. doi.org/10.1161/01.res.0000251742.71301.16
3. Floyd C. N., Ferro A. Antiplatelet drug resistance: Molecular insights and clinical implications // *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2015. Vol. 120. P. 21–27. doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.03.011
4. Hu J. M., Chen J. J., Yu H., Zhao Y. X., Zhou J. Five new compounds from *Dendrobium longicornu* // *Planta Med*. 2008. Vol. 74. N 5. P. 535–539. doi.org/10.1055/s-2008-1074492
5. Chen J. J., Lee H. H., Shih C. D., Liao C. H., Chen I. S., Chou T. H. New dihydrochalcones and anti-platelet aggregation constituents from the leaves of *Muntingia calabura* // *Planta Med*. 2007. Vol. 73. N 6. P. 572–757. doi.org/10.1055/s-2007-967196
6. Ohkura N., Ohnishi K., Taniguchi M., Nakayama A., Usuba Y., Fujita M., Fujii A., Ishibashi K., Baba K., Atsumi G. Anti-platelet effects of chalcones from *Angelica keiskei* Koidzumi (Ashitaba) in vivo // *Pharmazie*. 2016. Vol. 71. N 11. P. 651–654. doi.org/10.1691/ph.2016.6678

УДК 61:615.1(06)

ХИМИЧЕСКАЯ ДЕКТРУКЦИЯ ДОКСОРУБИЦИНА ПРИ ОБЕЗВРЕЖИВАНИИ ОТХОДОВ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Пышинский А.В., студ. 4 курса

Руководитель: Лукашов Р.И., к.ф.н., доц.

Белорусский государственный медицинский университет
220083, Минск, пр. Дзержинского, д. 83, Республика Беларусь

E-mail: anton.pyshinskiy@gmail.com

В проведенной работе для химической деструкции доксорубицина использовали гипохлорит кальция. Контроль протекания реакции проводили с применением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. В статье представлены хроматографические и спектральные характеристики доксорубицина и продуктов его деструкции, предложен реактив для потенциальной химической деструкции данного вещества. Снижение площади хроматографического пика доксорубицина и появление новых пиков, принадлежащих продуктам деструкции, указывало на протекание химической реакции.

Ключевые слова: доксорубицин, гипохлорит кальция, химическая деструкция, токсичность, ВЭЖХ, токсичность.

Онкологические заболевания являются одной из главных причин смертности в мире. Для их лечения широко применяют цитостатические лекарственные препараты, которые являются химиотерапевтическими средствами и высокотоксичны для здорового человека [1].

Отходы цитостатических лекарственных средств можно утилизировать посредством высокотемпературного сжигания, захоронения на специально выделенных полигонах или путем пиролиза. Однако эти методы несут в себе риск загрязнения экосистем в связи с попаданием токсичных выбросов в атмосферу, водоемы или почву. До процесса термической деструкции цитостатические лекарственные средства могут храниться до полугода и более, ожидая момента термической утилизации, что актуализирует поиск более прогрессивных методов утилизации данной группы препаратов для постоянного или временного снижения токсичности.

Доксорубицина гидрохлорид (далее доксорубицин) – известный цитостатический препарат, который применяется при широком спектре раковых заболеваний и выводится с калом и мочой [2]. Попадая в сточные воды, представляет опасность для окружающей среды. Исследования экотоксичности, показали, что доксорубицин даже в малых концентрациях вызывает повреждение ДНК клеток. При его накоплении в почве и водных экосистемах высок риск увеличения числа мутаций у естественных обитателей (почвенные бактерии, простейшие, ракообразные и т.п.) и их накопления в ряде поколений живых организмов, т.к. размножение для подобных организмов более быстрое по сравнению с теплокровными животными.

Одним из возможных направлений снижения его токсичности является химическая деструкция, целью которой является получение менее токсичных продуктов либо продуктов с меньшей температурой плавления и снижении концентрации основного активного фармацевтического ингредиента.

Цель. Изучение химической деструкции доксорубицина для обоснования возможности применения при обезвреживании и утилизации его фармацевтических отходов.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся раствор доксорубицина ((8S-цис)-10-(3-амино-2,3,6-тридезоксид-альфа-L-ликсогоксо-пиранозил)окси-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-тригидрокси-8-(гидроксиацетил)-5,12-нафтендион) с концентрацией 2 мг/мл (концентрат для приготовления раствора для инфузий).

В качестве деструктирующего реагента использовали раствор гипохлорита кальция 5,25 %.

Приготовлены следующие растворы доксорубицина с конечным разведением 1 к 80:

- 1) раствор доксорубицина (исходный раствор);
- 2) раствор доксорубицина с гипохлоритом кальция.

Контроль деструкции проводили с помощью жидкостного хроматографа UltiMate3000 с флуориметрическим и диодноматричным детекторами (рис. 1). Хроматографическое разделение проводили на колонке PerfectSil C18 (4,6 × 250 мм, размер частиц 5 мкм). Подвижную фазу, состоящую из ацетонитрила и воды, доведенной до pH 2,6 с помощью ортофосфорной кислоты, в градиентном режиме подавали со скоростью потока 1 мл/мин. Соотношение ацетонитрила и воды в подвижной фазе составляло 32:68. Температуру колонки поддерживали на уровне 35 °С. Длины волн возбуждения и испускания устанавливали на 475 и 555 нм соответственно. Длины волн детекции 254 и 500 нм. Объем инъектируемой пробы составил 10 мкл [3]. Обработка данных проводилась в программе «Chromleon 7» [3].

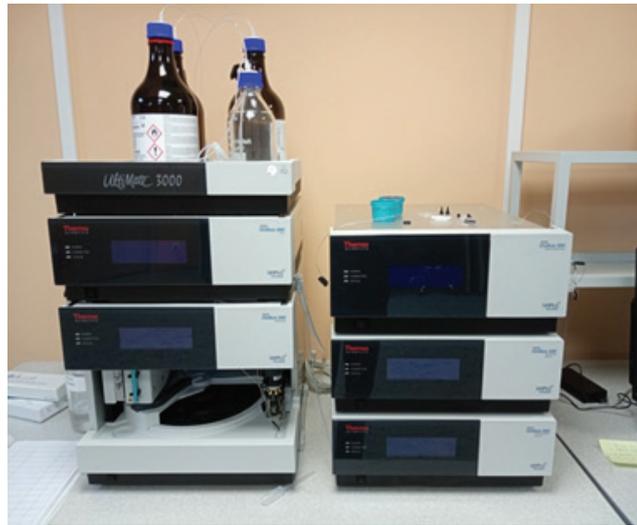


Рисунок 1. Жидкостной хроматограф UltiMate3000

Результаты и обсуждение. Хроматографические и спектральные характеристики доксорубина до и после добавления гипохлорита кальция, а также продуктов деструкции доксорубина, приведены в таблице и на рисунках 2-5.

Таблица – Хроматографические и спектральные характеристики растворов доксорубина и доксорубина с гипохлоритом кальция

Название вещества	Время удерживания, с	Площадь пика, mAU	Максимумы поглощения, нм
Доксорубин (основной пик, рис. 2)	25,9	120,1551	233, 253, 290, 479
Доксорубин с гипохлоритом кальция – (основной пик, рис. 2)	26,2	103,7296	195, 233, 253, 294, 485
Доксорубин с гипохлоритом кальция (дополнительный пик)	35,2	193, 233, 253, 494	
Доксорубин с гипохлоритом кальция (продукт деструкции)	19,0	7,2445	235, 478
Доксорубин с гипохлоритом (продукты деструкции)	3,4	0,0053	268; 310

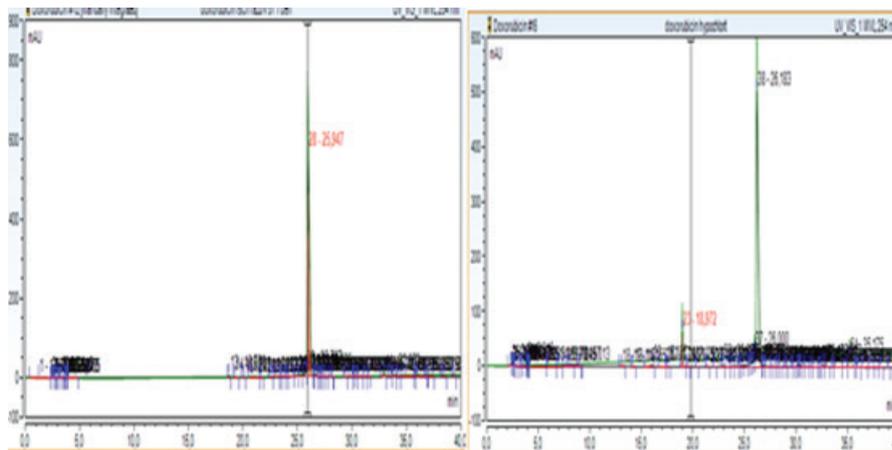


Рисунок 2. Хроматограмма раствора доксирубина до (слева) и после взаимодействия (справа) с раствором гипохлорита кальция

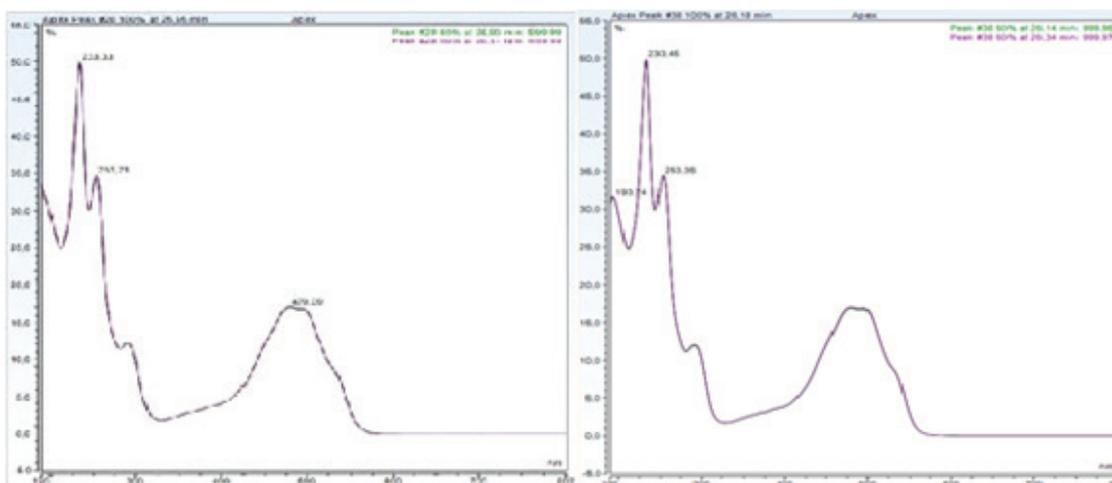


Рисунок 3. Спектр поглощения доксорубина (слева) и доксорубина после реакции с гипохлоритом кальция (справа)

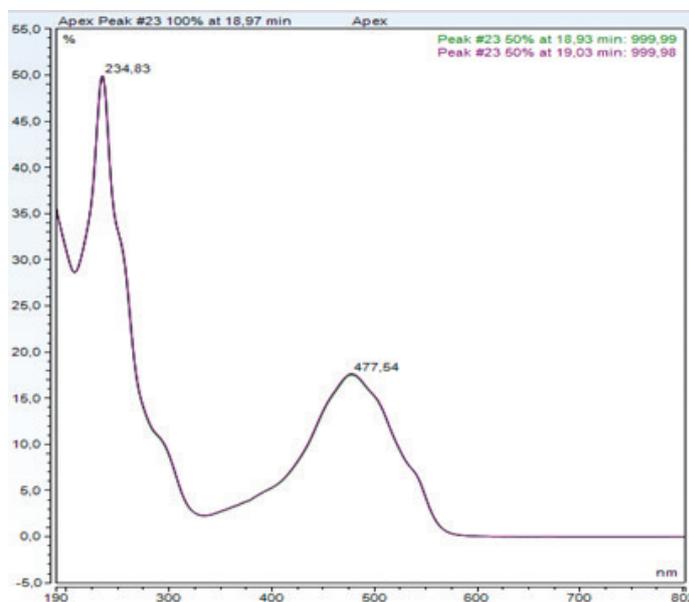


Рисунок 4. Спектр поглощения продукта деструкции с временем удерживания 19,0с

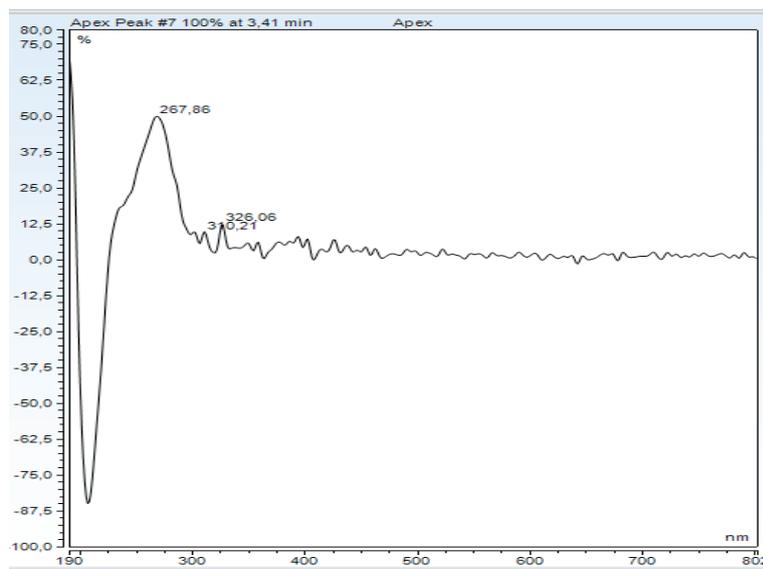


Рисунок 5. Спектр поглощения продукта деструкции с временем удерживания 3,4с

Из таблицы и рис. 2-5 видно, что при добавлении к доксорубину гипохлорита кальция снижалась площадь хроматографического пика доксорубина на 13,67% и появлялись дополнительные пики, что говорит о том, что произошла частичная деструкция изучаемого цитостатика. При этом основной пик на исходном растворе и в растворе после деструкции

имел одинаковые спектральные и хроматографические характеристики, однако появляются два пика, которые отличаются от основного по времени удерживания, но имели схожие спектральные характеристики (максимум около 500 нм).

При добавлении гипохлорита кальция на хроматограммах также появляются дополнительные пики с простыми спектральными характеристиками, что указывало на то, что они принадлежали продуктам деструкции.

Заключение. Изменения в хроматографических характеристиках при проведении реакции доксорубина с гипохлоритом кальция (появление новых пиков, уменьшение площади основного пика доксорубина, изменения спектральных характеристик) указывает на протекание химической реакции, что в перспективе может быть использовано для химической деструкции данного цитостатика при обезвреживании и утилизации его фармацевтических отходов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

1. Bailly C., Thuru X., Quesnel B. Combined cytotoxic chemotherapy and immunotherapy of cancer: modern times // NAR Cancer. 2020. Vol. 2(1). P. zcaa002. doi: 10.1093/narcan/zcaa002.

2. Доксорубин // Vidal: Справочник лекарственных средств: сайт. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/344> (дата обращения: 28.02.2023).

3. Daeihamed M, Haeri A, Dadashzadeh S. A Simple and Sensitive HPLC Method for Fluorescence Quantitation of Doxorubicin in Micro-volume Plasma: Applications to Pharmacokinetic Studies in Rats // Iran J Pharm Res. 2015. Vol.14(Suppl) P.33–42.

SUMMARY

CONTROL OF THE CHEMICAL DESTRUCTION OF DOXORUBICIN BY HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

Pyshinskiy A.V., 4th year student

Supervisor: Lukashou R.I., Ph.D., associate professor

Belarusian State Medical University

220083, Minsk, Dzerzhinsky Ave., 83, Republic of Belarus

E-mail: anton.pyshinskiy@gmail.com

In the work carried out on the chemical degradation of doxorubicin, calcium hypochlorite is used. The control of the reaction is carried out using the method of high performance liquid chromatography. The article presents the chromatographic and spectral characteristics of doxorubicin and its degradation products, proposed for the dangerous chemical destruction of this substance. A decrease in the area of the chromatographic peak of doxorubicin and the appearance of new peaks, the content of their products in degradation, indicated the occurrence of chemical reactions.

Keywords: *doxorubicin, calcium hypochlorite, chemical degradation, toxicity, HPLC, toxicity.*

REFERENCES

1. Bailly C., Thuru X., Quesnel B. Combined cytotoxic chemotherapy and immunotherapy of cancer: modern times // NAR Cancer. 2020. Vol. 2(1). P. zcaa002. doi: 10.1093/narcan/zcaa002.

2. Doxorubicin // Vidal: Directory of medicines: website. Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/344> (Accessed: 28.02.2023). (In Russ)

3. Daeihamed M, Haeri A, Dadashzadeh S. A Simple and Sensitive HPLC Method for Fluorescence Quantitation of Doxorubicin in Micro-volume Plasma: Applications to Pharmacokinetic Studies in Rats // Iran J Pharm Res. 2015. Vol.14(Suppl) P. 33–42.

УДК 615.322

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛЕНОК НА ОСНОВЕ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И L-ЛИЗИНА

Свотин А.А., студ. 5 курса

Руководители: Терехов Р.П., к.фарм.н., доцент (ORCID: 0000-0001-9206-8632),

Селиванова И.А., д.фарм.н., профессор (ORCID: 0000-0002-2244-445X)

Кафедра химии, Институт фармации им. А.П. Нелюбина

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

E-mail: svotin_a_a@student.sechenov.ru

Описан способ получения пленок на основе композиции флавоноида дигидрокверцетина и аминокислоты лизина. В результате применения комплекса физико-химических методов установлено аморфное строение синтезированного объекта, образованного путем формирования водородных связей между исходными компонентами.

Ключевые слова: флавоноиды, дигидрокверцетин, лизин, пленки, механоактивация, ИК-спектроскопия, ЯМР¹H-спектроскопия, рентгеновская порошковая дифракция.

Флавоноиды представляют собой обширную группу полифенольных соединений, широко представленных в растительном сырье. Для них установлены различные фармакологические эффекты [1]. На основе флавоноидов были получены различные микро- и наноструктурированные функциональные материалы, которые могут найти применение в биомедицинской практике [2, 3].

Дигидрокверцетин (ДКВ) является природным флавоноидом, который получают из древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Ledeb.) и лиственницы даурской (*Larix dahurica* Turcz.). На основе ДКВ были получены различные функциональные материалы, среди которых отсутствуют пленки. В связи с этим представляет интерес синтез подобного объекта на основе исследуемого флавоноида. К перспективным коформерам – компонентам твердофазной системы, образующим нековалентные межмолекулярные связи с действующим веществом – можно отнести аминокислоту лизин, обладающую рядом фармакологических эффектов: антиоксидантным, ноотропным, противовоспалительным действием. Ранее были описаны методы получения композиции исследуемого флаваноида с различными аминокислотами, но лизин в них не использовали. Таким образом, целью данной работы является получение пленок на основе ДКВ и их характеристика комплексом физико-химических методов.

Материалы и методы. Для получения механической смеси ДКВ (АО «Аметис», Россия) смешивали с L-лизинном («AppliChem», Германия) и растирали в ступке в течение 10 минут. Для образования пленок раствор механической смеси в дистиллированной воде, нанесенный на твердую полиэтиленовую подложку выдерживали в сушильном шкафу до полного застывания во временном диапазоне 3-30 минут при температуре от 25 до 100 °С.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ¹H снимали на спектрометре Bruker AV-300 с рабочей частотой 300,13 МГц при температуре 25 °С. В качестве растворителя использовали ДМСО-*d*₆. Величину химического сдвига определяли по внешнему стандарту – тетраметилсилану.

Для получения спектров поглощения в инфракрасной области (ИК) точную навеску образцов запрессовывали в таблетки с предварительно высушенным бромидом калия. Исследования проводили на ИК-спектрометре AM-300 (Bruker, США) в области от 4000 до 500 см⁻¹ с шагом 1 см⁻¹.

Рентгеновскую порошковую дифракцию (РПД) выполняли на дифрактометре ARL X'TRA (Thermo Electron Corporation, США), оборудованном вертикальным широкоугольным гониметром и полупроводниковым детектором Пельтье. В качестве источника излучения использовали медный катод ($\lambda = 1,54 \text{ \AA}$), работающий при силе тока 25 мА и под напряжением 45 кВ. Данные собирали при 295 К в диапазоне 2θ от 5° до 50° с шагом 0,04° и временем накопления заряда 1 с.

Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) осуществляли на калориметре DSC 204 F1 Phoenix (NETZSCH Group, Германия). Предварительную калибровку системы проводили по точно установленным фазовым переходам веществ (циклогексан, ртуть, галлий, бензойная кислота, нитрат калия, индий, олово, висмут, свинец, цинк, хлорид цезия) с чистотой более 99,999% в соответствии с международными стандартами ASTM E967 и ASTM E2253. Средняя ошибка калибровки составила 5% по теплоте и 0,2 К по температуре. В качестве объекта сравнения использовали пустую алюминиевую кювету. Систему нагревали в токе осушенного азота, подаваемого со скоростью 40 мл/мин, в диапазоне от 25 °С до 600 °С со скоростью 10 К/мин.

Термогравиметрию (ТГА) проводили на термовесах TG 209 F1 Iris (NETZSCH Group, Германия). Предварительную калибровку системы проводили по точно установленным фазовым переходам веществ (индий, олово, висмут, цинк, алюминий, серебро, золото) с чистотой более 99,999% в соответствии с международными стандартами ASTM E968 и ASTM E1582. Средняя ошибка калибровки составляла 0,2% по теплоте и 0,3 К по температуре. В качестве объекта сравнения использовали пустую кювету из оксида алюминия. Систему нагревали в диапазоне от 25 °С до 600 °С со скоростью 10 К/мин в токе осушенного азота, подаваемого со скоростью 70 мл/мин.

Результаты и обсуждение. В результате механоактивации получен порошок светло-кремового цвета. После растворения и отжига были сформированы пленки насыщенного желто-оранжевого цвета (рис. 1).



Рисунок 1. Результат синтеза

Таблица 1 – Оптимизация условий синтеза

Температура застывания, °С	Время, мин	Описание пленок
25	25	эластичные
30	20	эластичные
35	14	эластичные
40	13	эластичные
45	11	эластичные
50	9	эластичные
55	7	эластичные
60	5	эластичные
65	5	эластичные
70	5	хрупкие
75	4	хрупкие
80	4	хрупкие
85	4	хрупкие
90	4	хрупкие
95	3	хрупкие
100	3	хрупкие

Условия синтеза при 65С в течение 5 минут были признаны оптимальными, поскольку в этом случае продукт обладал умеренной эластичностью при минимальных затратах времени и энергии.

Данные ЯМР ^1H свидетельствуют об ионизации фенольных гидроксильных групп ДКВ, поскольку наблюдается отсутствие сигналов при 11,9 м.д., 10,8 м.д., 9,1 м.д. и 9,0 м.д. (табл. 2).

Таблица 2 – Спектральные характеристики ЯМР ^1H

Источник сигнала		Величина химического сдвига, δ , м.д.		Мультиплетность сигнала
Молекула	Протон	Исходная субстанция	Пленки	
ДКВ	-ОН 5	11,9	-	синглет
	-ОН 7	10,8	-	синглет
	-ОН 4'	9,1	-	синглет
	-ОН 3'	9,0	-	синглет
	-Н 2'	6,9	6,9	синглет
	-Н 5'	6,8	6,7	синглет
	-Н 6'			
	-Н 6	5,9	5,7	дублет
	-ОН 3	5,8	5,7	синглет
	-Н 2	5,0	4,7	дублет
Лизин	-Н 3	4,5	4,4	дублет
	-Н 2	3,4	3,1	мультиплет
	-Н 6	2,9	2,7	триплет
	-Н 3	1,7	1,6	мультиплет
	-Н 5			
	-Н 4	1,4	1,3	мультиплет

В ИК-спектре полученных пленок (рис. 2) наблюдаются полосы поглощения 1594 и 1530 cm^{-1} деформационных колебаний NH_3^+ , что говорит о формировании ионной структуры анализируемых соединений. Неизменность исходной структуры ДКВ подтверждается наличием полос поглощений валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ при 1634 cm^{-1} , связанных валентных $\text{O}-\text{H}$ при 3440 cm^{-1} , валентных $\text{C}-\text{O}$ вторичных спиртов при 1120 cm^{-1} , деформационных $\text{O}-\text{H}$ вторичных спиртов при 1355 cm^{-1} , валентных $\text{C}_{\text{ар}}-\text{C}_{\text{ар}}$ при 1477 и 1409 cm^{-1} , валентных асимметричных и симметричных при 1281 и 1075 cm^{-1} , соответственно.

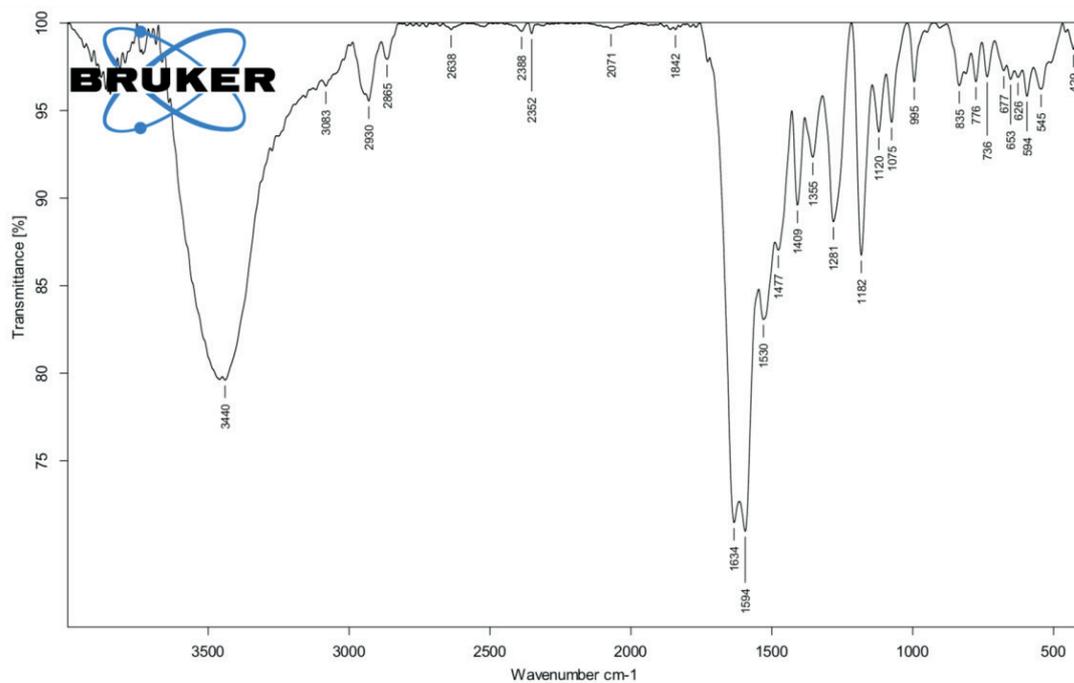


Рисунок 2. ИК-спектр пленок

Спектр ДКВ (рис. 3А) и спектр L-лизина (рис. 3Б) характеризуются множеством пиков, что свидетельствует о кристаллическом строении исходных веществ. В дифрактограмме пленок (рис. 3В) присутствует «аморфное гало» с максимумом при $22,2^\circ$, что говорит об аморфном строении продукта синтеза.

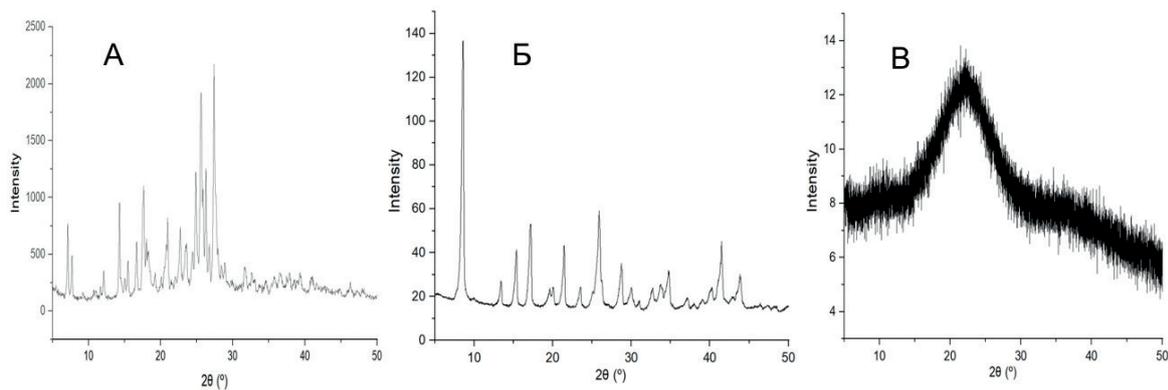


Рисунок 3. Дифрактограммы: А – ДКВ, Б – лизин, В – пленки

По результатам ТГА и ДСК (рис. 4) пленок наблюдали 4 выраженных экзотермических эффекта, которые отсутствовали на термограммах исходных веществ.

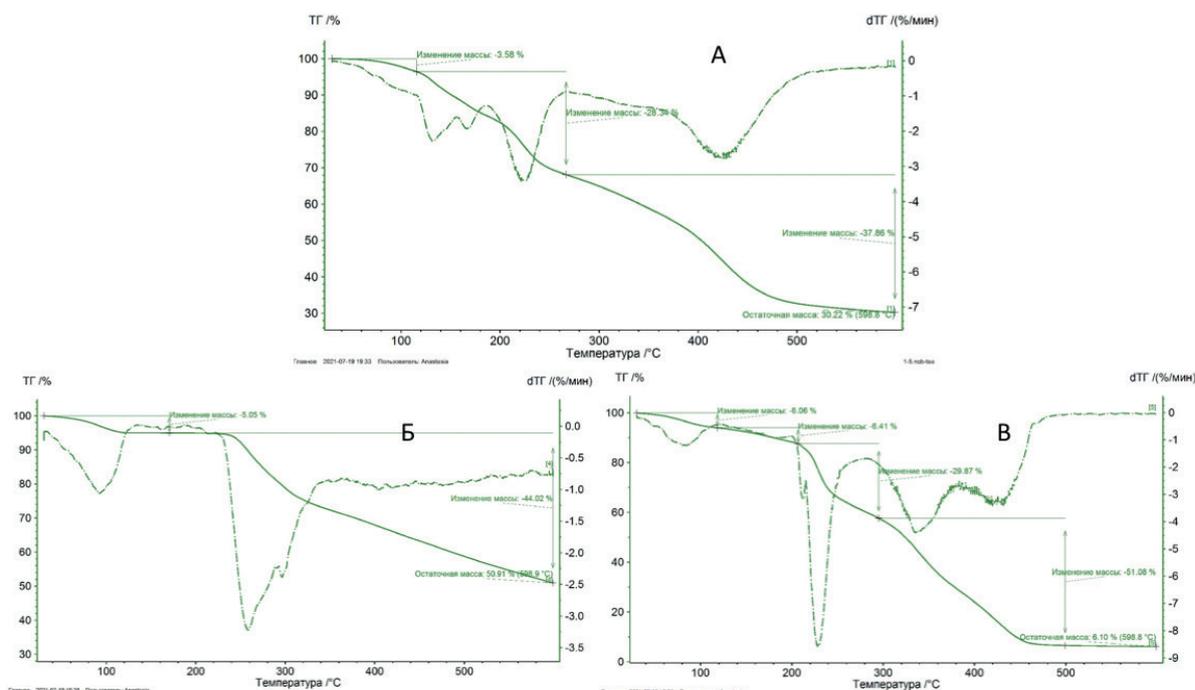


Рисунок 4. ДСК и ТГА: А – пленки, Б – ДКВ, В – лизин

Полученные продукты супрамолекулярного синтеза были охарактеризованы термином: очень хорошо растворимы (по данным ГФ XIV и фармакопей ЕАЭС), в отличие от исходного ДКВ, который очень мало растворим в воде при комнатной температуре.

Заключение. В ходе проведенного эксперимента получены и исследованы механическая смесь и пленки дигидрокверцетина с лизином. При этом наблюдали формирование водородных связей между аминогруппами аминокислоты и фенольными гидроксильными группами флавоноида. Установлено, что полученные в результате отжига пленки характеризуются аморфной структурой и обладают гораздо лучшей растворимостью по сравнению с исходным флавоноидом. Полученный в результате супрамолекулярного синтеза объект представляет интерес для дальнейшего изучения в качестве функционального материала для биомедицинского применения.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.23.39 Кумарины, флавоноиды, антоцианы и родственные соединения
76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

1. Asmi K. S. [et al.]. Therapeutic aspects of taxifolin – An update // Journal of Advanced Pharmacy Education and Research. 2017. Vol. 7. N 3. P. 187–189.
2. Sathishkumar P. [et al.]. Flavonoids mediated ‘Green’ nanomaterials: A novel nanomedicine system to treat various diseases – Current trends and future perspective // Materials Letters. 2018. Vol. 210. P. 26–30.
3. Shikov A. N. [et al.]. Nanodispersions of taxifolin: Impact of solid-state properties on dissolution behavior // International Journal of Pharmaceutics. 2009. Vol. 377. P. 148-152. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.04.044

SUMMARY

PRODUCTION AND STUDY OF FILMS BASED ON DIHYDROQUERCETIN AND L-LYSINE

Svotin A.A., 5th year student

Advisors: **Terekhov R.P.**, candidate of pharmaceutical sciences, docent (ORCID: 0000-0001-9206-8632),

Selivanova I.A., Ph.D., Prof. (ORCID: 0000-0002-2244-445X)

Department of Chemistry, Institute of Pharmacy

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8-2 Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation, 119991

E-mail: svotin_a_a@student.sechenov.ru

Here we describe a synthesis method for films based on combination of the flavonoid dihydroquercetin and the amino acid lysine. A complex of physicochemical methods demonstrated the amorphous structure of the obtained object. Its formation associates with new hydrogen bonds between the initial components.

Keywords: *flavonoids, dihydroquercetin, lysine, films, mechanical activation, IR spectroscopy, ¹H NMR spectroscopy, X-ray powder diffraction.*

REFERENCES

1. Asmi K. S. [et al.]. Therapeutic aspects of taxifolin – An update // Journal of Advanced Pharmacy Education and Research. 2017. Vol. 7. N 3. P. 187–189.
2. Sathishkumar P. [et al.]. Flavonoids mediated ‘Green’ nanomaterials: A novel nanomedicine system to treat various diseases – Current trends and future perspective // Materials Letters. 2018. Vol. 210. P. 26–30.
3. Shikov A. N. [et al.]. Nanodispersions of taxifolin: Impact of solid-state properties on dissolution behavior // International Journal of Pharmaceutics. 2009. Vol. 377. P. 148-152. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.04.044

УДК 615.32

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
И КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ЛЬНЯНКИ ОБЫКНОВЕННОЙ
(*LINARIA VULGARIS* MILL.)**

Симоненко Ю.А., студ. 4 курса

Руководитель: **Жохова Е.В.**, канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-9763-096X, Researcher ID: AAR-7829-2020)
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
E-mail: yuliya.simonenko@spcru.ru

Проведено определение содержания экстрактивных веществ в надземной части льнянки обыкновенной. Установлено, что максимальное количество экстрактивных веществ извлекается спиртом этиловым 40%. Также осуществлено прогнозирование биологической активности индивидуальных соединений, содержащихся в надземной части льнянки обыкновенной методом *in silico*.

Ключевые слова: льнянка обыкновенная, экстрактивные вещества, биологическая активность, вторичные метаболиты, PASSonline, *in silico*.

Одной из актуальных задач современной фармацевтической науки является поиск индивидуальных веществ растительного происхождения перспективных для создания на их основе препаратов различного фармакологического действия. Многолетний опыт исследований лекарственных растений свидетельствует об их многостороннем воздействии на организм человека и низкой токсичности.

Объектом исследования была выбрана льнянка обыкновенная *Linaria vulgaris* Mill., из сем. норичниковых – *Scrophulariaceae*, многолетнее травянистое растение с длинным, тонким, деревянистым корнем. Стебель прямостоячий, длиной до 55 см, густооблиственный, голый, разветвленный (число боковых побегов 4-11). Листья очередные, простые, сидячие, цельно-крайние, линейно-ланцетной формы, длиной 2-5 см, шириной 0,2-0,4 см. Соцветие – густая верхушечная кисть. Цветки светло-желтого цвета, зигоморфные, с двугубым венчиком с ширококоническим прямым шпорцем. Верхняя губа двухлопастная, нижняя у основания с оранжевым выростом, закрывающим зев. Плод – продолговатая, гладкая коробочка. Семена многочисленные, дисковидные, черного цвета [1].

Льнянка обыкновенная широко распространена на территории России, в Западной и Восточной Европе, реже в Западной Сибири. Встречается вблизи жилищ, на полях, сухих лугах, пустырях.

По литературным данным в траве льнянки обыкновенной содержатся разные группы биологически активных веществ (БАВ), среди которых преобладают флавоноиды, гликозиды и алкалоиды, также присутствуют прионды, органические кислоты и аскорбиновая кислота [1-4].

Надземная часть льнянки применяется в народной медицине в качестве противовоспалительного, диуретического, антикоагулянтного, антимикробного средства. Фармакологические исследования показали, что водные и спиртовые извлечения льнянки оказывают гипотензивное, кардиотоническое, седативное и противосудорожное действие [1,2].

Целью исследования является определение содержания экстрактивных веществ в льнянке обыкновенной и предварительная оценка вклада биологически активных соединений в фармакологические свойства льнянки обыкновенной.

Материалы и методы. Надземная часть льнянки обыкновенной (верхушки облиственных цветоносных побегов длиной до 25 см), собранная в фазу цветения (конец июля – начало августа) в 2022 году в г. Санкт-Петербург, была высушена воздушно-теневым способом, измельчена и просеяна через сито с диаметром отверстий 2 мм.

Одним из основных числовых показателей, характеризующих качество растительного сырья, является содержание экстрактивных веществ. Исследование проводилось в соответствии с ОФС.1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания по методу 1 (однократная экстракция). В качестве экстрагентов использовали воду очищенную и спирт этиловый различных концентраций (40%, 70% и 95%). Содержание экстрактивных веществ определяли в пересчете на абсолютно сухое сырье.

Влажность лекарственного растительного сырья определяли в соответствии с ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья».

Статистическую обработку результатов исследования проводили в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента».

Следующим этапом исследования стало изучение влияния биологически активных соединений на фармакологические свойства льнянки обыкновенной. Для прогнозирования биологической активности были предложены следующие индивидуальные вещества, содержащиеся в надземной части льнянки обыкновенной:

1) Гликозиды (бензилового спирта β -D-(2'-O-бета-ксилопиранозил)гликопиранозид, бензилового спирта O- β -D-гликопиранозид, бензилового спирта O- β -D-примверозид, 3,5-диметил-4-гидрокси бензальдегид, глюкосиринговая кислота, сирингин и лириодендрин) [3]

2) Флавоноиды (лимарин, пектолимарин, 4-O-ацетил-пектолимарин) [3]

3) Иридоиды (антирринозид, антиррид, 10- β -глюкозилукубин) [4].

Для прогнозирования активности использовали Интернет-ресурс (компьютерную программу) PASSonline [5]. Программа позволяет по структурной формуле вещества оценивать наличие (Pa) или отсутствия (Pb) биологической активности. В качестве основы для описания структуры органических соединений используется структурная формула. Результаты представлены в виде вероятности наличия активности (Pa).

Результаты и обсуждения. Проведено исследование по определению экстрагента, максимально извлекающего комплекс биологически активных веществ из надземной части льнянки обыкновенной. Для этого использовали воду очищенную и спирт этиловый различных концентраций (40%, 70% и 95%), результаты представлены на рисунке.

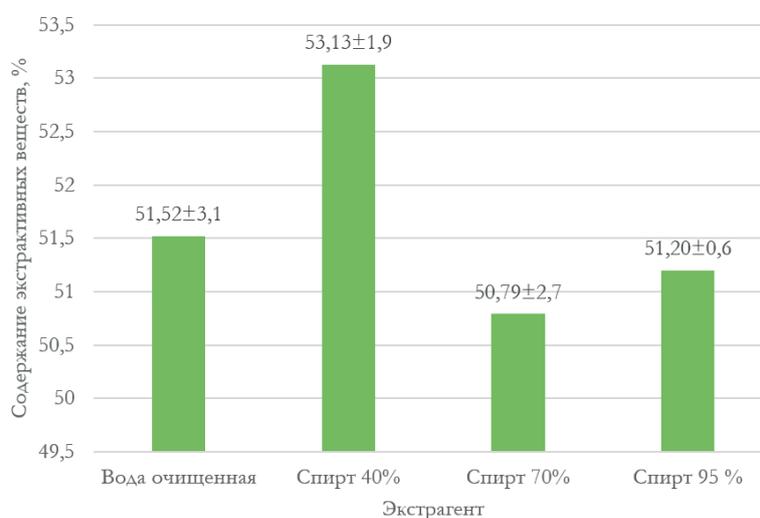


Рисунок. Определение содержания экстрактивных веществ в траве льнянки обыкновенной

Согласно проведенному анализу, наибольшее содержание экстрактивных веществ обнаружено при использовании в качестве экстрагента спирта этилового с концентрацией 40% (53,13%), что указывает на максимальное извлечение экстрактивных веществ.

В таблице 1 представлены результаты компьютерного прогноза биологической активности вторичных метаболитов, содержащихся в надземной части льнянки обыкновенной.

Таблица 1 – Спрогнозированная методом *in silico* биологическая активность отдельных соединений, входящих в состав надземной части льнянки обыкновенной

Эффект	Индивидуальное вещество (Pa)
Гепатопротекторный	10- β -глюкозилукубина (0,981)
	4-O-ацетил-пектолимарин (0,954)
	Лимарин (0,942)
	Пектолимарин (0,940)
	Антиррид (0,924)
	Бензиловый спирт бета-D- (2'-O-бета-ксилопиранозил) гликопиранозид (0,879)
	Сирингин (0,846)
	Глюкосиринговая кислота (0,838)
	Бензиловый спирт O-бета-D-примверозид (0,788)
	Бензиловый спирт O-бета-D-гликопиранозид (0,776)
Лириодендрин (0,770)	

Эффект	Индивидуальное вещество (P _д)
Вазопротекторный	Пектолинарин (0,977) Линарин (0,975) 4-О-ацетил-пектолинарин (0,960) Сирингин (0,932) Бензиловый спирт О-бета-D-глюкопиранозид (0,927) Бензиловый спирт О-бета-D-примверозид (0,926) Бензиловый спирт бета-D- (2'-О-бета-ксилопиранозил) глюкопиранозид (0,861) Глюкосиринговая кислота (0,858) Лириодендрин (0,836) 10-β-глюкозилаукубина (0,804)
Диуретический (осмотический диуретик)	Бензиловый спирт бета-D- (2'-О-бета-ксилопиранозил) глюкопиранозид (0,816) Бензиловый спирт О-бета-D-глюкопиранозид (0,844) Бензиловый спирт О-бета-D-примверозид (0,796)
Противоопухолевый	Антирринозид (0,896) Антиррид (0,896) Лириодендрин (0,865) Линарин (0,854) 4-О-ацетил-пектолинарин (0,844) Пектолинарин (0,838) Сирингин (0,830) 10-β-глюкозилаукубина (0,829) Бензиловый спирт бета-D- (2'-О-бета-ксилопиранозил) глюкопиранозид (0,824) Глюкосиринговая кислота (0,814) Бензиловый спирт О-бета-D-примверозид (0,765)
Слабительный	Сирингин (0,859) Бензиловый спирт О-бета-D-глюкопиранозид (0,817)
Антисеборейный	3,5-диметил-4-гидроксибензальдегид (0,776)
Кардиопротекторный	Пектолинарин (0,976) 4-О-ацетил-пектолинарин (0,947) Глюкосиринговая кислота (0,930) Линарин (0,946)
Антипротозойный (лейшманиоз)	Пектолинарин (0,942) 4-О-ацетил-пектолинарин (0,938) Сирингин (0,922) Линарин (0,836) Лириодендрин (0,705)
Антиканцерогенный	4-О-ацетил-пектолинарин (0,965) Пектолинарин (0,947) Линарин (0,895) Сирингин (0,878) Лириодендрин (0,875)
Кровоостанавливающий	4-О-ацетил-пектолинарин (0,985) Линарин (0,980)
Поглотитель свободных радикалов	4-О-ацетил-пектолинарин (0,984) Пектолинарин (0,976) Линарин (0,973)
Химиофилактический	4-О-ацетил-пектолинарин (0,966) Пектолинарин (0,955) Линарин (0,918)
Лечение ломкости капилляров	Линарин (0,854)
Антигиперхолестеринемический	4-О-ацетил-пектолинарин (0,935) Пектолинарин (0,927)
Антипролиферативный	4-О-ацетил-пектолинарин (0,932)
Противовоспалительный	10-β-глюкозилаукубина (0,901) Антирринозид (0,895) Антиррид (0,849)
Лечение заболеваний печени	10-β-глюкозилаукубина (0,983) Антиррид (0,948) Антирринозид (0,804)

Заключение. Наибольшее содержание экстрактивных веществ извлекается из надземной части льнянки обыкновенной при использовании в качестве экстрагента спирта этилового с концентрацией 40%.

Результаты прогнозирования подтверждают противовоспалительную и диуретическую активность гликозидов и иридоидов льнянки обыкновенной. Также были выявлены и другие предположительные эффекты, которые требуют изучения *in vivo* и *in vitro*. Иридоиды проявляют преимущественно противоопухолевую и гепатопротекторную активность, и могут применяться при лечении заболеваний печени. Наибольший вклад в вазопротекторный, кардиопротекторный, антипротозойный, антиканцерогенный, кровоостанавливающий, химиофилактический, антигиперхолестеринемический и антипролиферативный эффекты вносят флавоноиды (линарин, пектолинарин, 4-О-ацетил-пектолинарин). Для биологически активных веществ льнянки обыкновенной перечисленные эффекты прогнозируются с высокой вероятностью.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31.Фармакогнозия

ЛИТЕРАТУРА

1. Щербакова О. В., Петриченко В. М., Марценюк В. Б. Микроскопическое исследование травы льнянки обыкновенной // Фармация. 2012. N 3. С. 30-32.
2. Елькина О. В., Шрамм Н. И., Молохова Е. И., Петриченко В. М. Оптимизация процесса экстракции биологически активных веществ из травы льнянки обыкновенной // Химико-фармацевтический журнал. 2014. Т. 4. N 48. С. 32-34.
3. Hua H., Cheng M., Li X., Pei Y. A New Pyrroloquinazoline Alkaloid from *Linaria vulgaris* // Chem. Pharm. Bull. 2002. Vol. 50, N 10. P. 1393-1394. DOI: 10.1248/cpb.50.1393.
4. Guiso M., Tassone G., Nicoletti M., Serafini M., Bianco A. Chemotaxonomy of iridoids in *Linaria vulgaris* // Natural Product Research. 2007. Vol. 21. N 13. P. 1212-1216. DOI: 10.1080/14786410701536403.
5. PASSonline. Available at: <http://www.way2drug.com/passonline.html>. (Accessed: 23.02.2023).

SUMMARY

DETERMINATION OF THE EXTRACTIVE SUBSTANCES AMOUNT AND COMPUTER PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF SECONDARY METABOLITES OF THE AERIAL PART OF COMMON TOADFLAX (*LINARIA VULGARIS* MILL.)

Simonenko Yu.A., 4th year student

Academic advise: **Zhokhova E.V.**, candidate of pharmaceutical sciences, associate professor
(ORCID: 0000-0002-9763-096X, Researcher ID: AAR-7829-2020)
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: yuliya.simonenko@spcpu.ru

Determination of the amount of extractive substances of *Linaria vulgaris* Mill. (common toadflax) aboveground part was carried out. It was found that the highest number of extractive substances is extracted with 40% ethyl alcohol. The prediction of the biological activity of individual compounds contained in the aboveground part of *Linaria vulgaris* was also carried out by the *in silico* method.

Keywords: *Linaria vulgaris*, extractive substances, biological activity, secondary metabolites, PASSonline, *in silico*.

REFERENCES

1. Shcherbakova O. V., Petrichenko V. M., Martsenyuk V. B. The microscopic study of *Linaria vulgaris* herb // Pharmacy. 2012. N 3. P. 30-32. (In Russ)
2. Yelkina O.V. Optimization of the extraction process of bioactive substances from *Linaria vulgaris* herb // Chemical and Pharmaceutical Journal. 2014. Vol. 4. N 48. P. 32-34. (In Russ)
3. Hua H., Cheng M., Li X., Pei Y. A New Pyrroloquinazoline Alkaloid from *Linaria vulgaris* // Chem. Pharm. Bull. 2002. Vol. 50. N 10. P. 1393-1394. DOI: 10.1248/cpb.50.1393.
4. Guiso M., Tassone G., Nicoletti M., Serafini M., Bianco A. Chemotaxonomy of iridoids in *Linaria vulgaris* // Natural Product Research. 2007. Vol. 21. N 13. P. 1212-1216. DOI: 10.1080/14786410701536403
5. PASSonline. Available at: <http://www.way2drug.com/passonline.html>. (Accessed: 23.02.2023).

**МЕТОДЫ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ
И ДВУМЕРНОГО ЛАЗЕРНОГО СВЕТОРАССЕЯНИЯ ДЛЯ АНАЛИЗА
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЛЕВОФЛОКСАЦИНА
ПОСЛЕ ПРОИЗВЕДЕННОГО МЕХАНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

Симутина А.С., магистрант 1 года, Кузьмина Е.С., студ. 4 курса

Научный руководитель: Успенская Е.В., доктор фарм. наук, профессор (ORCID: 0000-0003-2147-8348)

ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»

117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия

E-mail: simutina.nastia@yandex.ru

В работе проводилась оценка использования методов двумерного лазерного рассеяния света и инфракрасной спектроскопии для анализа физико-химических характеристик левофлоксацина. Установлено, что результаты мультискрипторного анализа коррелируют с результатами ИК-Фурье спектроскопии, что позволяет сделать вывод об возможности применения математической модели свертки двумерной картины рассеяния в дескриптор для анализа механоактивированных образцов.

Ключевые слова: левофлоксацин, мультискрипторный анализ, ИК-спектроскопия, механохимическая активация, 2D-DLS.

Механохимическая активация способствует появлению новых физико-химических и биологических свойств лекарственных веществ [1]. Для оценки динамики неравновесных состояний, возникающих в результате механических воздействий, используется классический метод инфракрасной спектроскопии [2]. Специфичность поверхности механоактивированных образцов левофлоксацина позволяет использовать хемометрический подход для исследования диспергирования свойства субстанции. Сравнение спекл-структур образцов открывает возможности использования мультискрипторного анализа для контроля качества механоактивированных лекарственных субстанций.

Цель исследования заключалась в оценке возможности применения инфракрасной спектроскопии в сочетании с анализом математической модели свертки двумерной картины рассеяния в дескриптор (2D-DLS) для анализа физико-химических характеристик механоактивированных образцов субстанции левофлоксацина.

Материалы и методы. Объектом исследования выступил левофлоксацина полугидрат. Было проанализировано 8 механоактивированных образцов $\text{Lv}\cdot\text{Hh}$ с различными временами выгрузки в диапазоне от $t=0$ мин до 21 мин. Механическое воздействие на субстанцию было произведено в ножевой мельнице роторного типа «Stegler LM-250» мощностью 1300 Вт и скоростью вращения 28000 об/мин.

Для исследования деформирования ковалентных связей применили метод инфракрасной спектроскопии при использовании спектрофотометра с Фурье-преобразованием. Зондирование поверхности образцов выгрузки $\text{Lv}\cdot\text{Hh}$ производилось методом обратного светорассеяния с применением светодиодов нового поколения в области 360–410 нм. Измерения в рамках применения метода 2D-рассеяния света проводились в течение 60 секунд с шагом 1 секунду с числом повторов $N=2$.

Полученные картины светорассеяния обрабатывались с помощью десяти топологических дескрипторов, аналогичных Винера (W) и Балабана-Тринайстича (J-1), применяемых в QSAR [3]. Поскольку каждый дескриптор является топологической сверткой матрицы светорассеяния, полученной при поэлементном вычитании фона, следовательно, отражает не только пространственные неоднородности поверхности, но и динамическую изменчивость отражения света. Комбинация из десяти дескрипторов характеризует каждую из исследуемых поверхностей и отражает степень различия полученных интерференционных картин.

Результаты. ИК-спектр нативного образца левофлоксацина (кривая черного цвета) представлен несколькими характерными полосами при 3250, 2800, 1617, 1297 и 800 cm^{-1} (рис. 1).

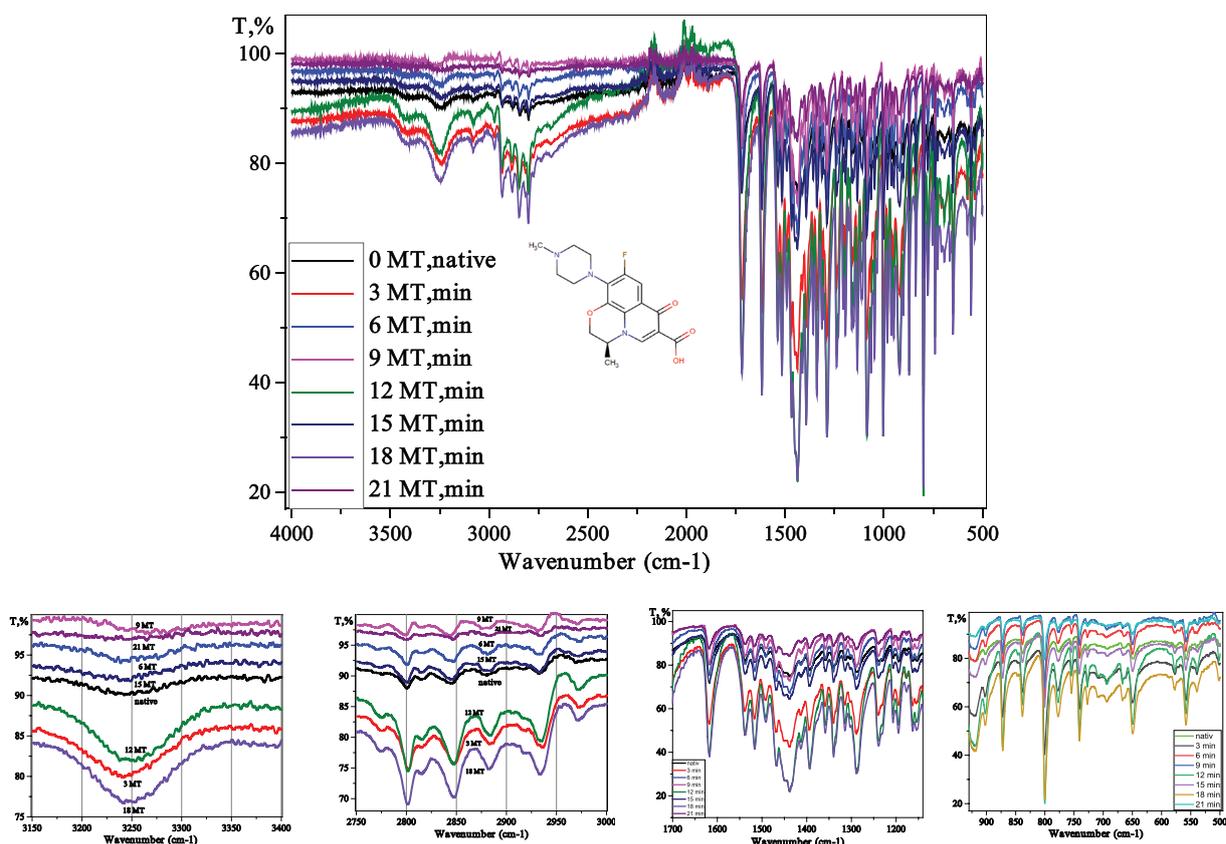


Рисунок 1. ИК-спектр образцов-выгрузок Lvf•Hh с разным временем механического воздействия в диапазоне от 0 до 21 мин.

При сравнительном анализе спектров пропускания исследуемых образцов субстанций с разным временем механического воздействия было установлено, что механоактивированные образцы Lvf•Hh с временем выгрузки $t=3, 12$ и 18 минут имеют более выраженные полосы в области 3250 см^{-1} , соответствующие колебаниям гидроксильной группы -ОН. Так же данные образцы имеют полосы пропускания в области 2800 см^{-1} , обусловленные $-\text{CH}_2$ симметричными и асимметричными колебаниями. Полоса при 1720 см^{-1} соответствует колебаниям связи $\text{C}=\text{O}$, полоса в области 1622 см^{-1} характеризует связь $\text{C}=\text{O}$ в ароматическом кольце, и полоса 839 см^{-1} характеризует колебания группы $\text{C}-\text{F}$ [4]. При длительном механическом воздействии на образец субстанции Lvf•Hh ($t=9$ и $t=21$ мин) полосы в коротковолновой области ($3550\text{--}2750\text{ см}^{-1}$) сглажены, что обусловлено исчезновением поглощения гидроксильной группой. Этот факт позволяет не только различать образцы, но и сделать вывод о механохимических превращениях и переходе вещества в область пластических деформаций [5].

Результаты корреляционного 2D-LS метода в виде двумерных диаграмм мультидескрипторного анализа позволяют наглядно проиллюстрировать топологию 2D-светорассеяния для механоактивированных образцов Lvf•Hh с разным временем механического воздействия (рис. 2).

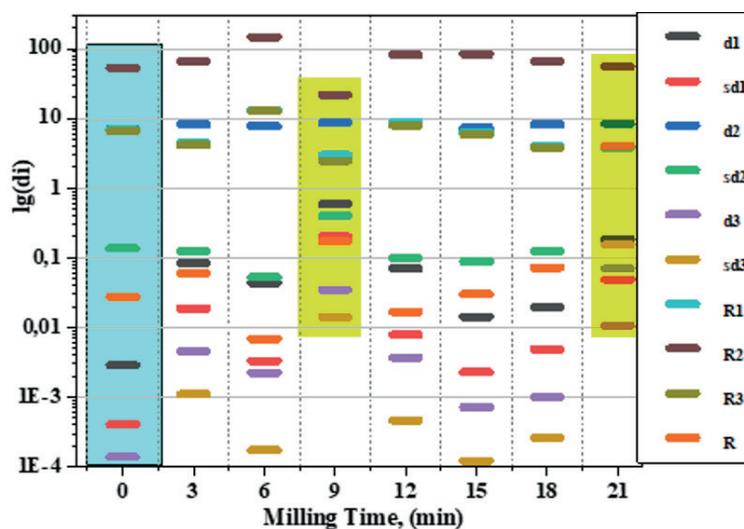


Рисунок 2. Диаграмма – «отпечатки пальцев» для десяти хемотрических дескрипторов образцов выгрузки Lvf•Hh с различными временами механоактивации в диапазоне от 0 до 21 мин.

Каждый дескриптор является топологической сверткой матрицы светорассеяния, полученной при поэлементном вычитании фона. Поэтому дескриптор отражает не только пространственные неоднородности на поверхности или цвет, но и изменчивость отражения света. Комбинация из десяти дескрипторов характеризует каждую из исследуемых поверхностей и отражает степень различия полученных интерференционных картин.

В выделенной области диаграммы синего цвета представлен «fingerprin» нативной субстанции Lvf•Nh ($t=0$ мин), демонстрирующий эффективное разделение хемометрических дескрипторов, и выступающий в качестве образца сравнения.

Анализ полученной диаграммы, аналогичной «отпечаткам пальцев» в молекулярной биологии не выявил образцов, идентичных исходной субстанции, наибольшее различие зафиксировано для образца выгрузки Lvf•Nh при $t=9$ мин и $t=21$ мин. Тонкий помол субстанции, достигнув предела диспергирования, претерпевает трихимические превращения, сопровождающиеся образованием промежуточных неравновесных состояний, деформированием твердого тела и изменением динамических характеристик светорассеяния, достигающих максимума в изменении свойств при указанном времени механического воздействия.

Результаты мультидескрипторного анализа согласуются с результатами ИК-Фурье спектроскопии – кривая, соответствующая ИК-спектру образца при механическом воздействии $t=9$ мин и $t=21$ мин занимает максимальное верхнее положение, приближающееся по величине светопропускания к 100 % на протяжении всей области волновых чисел

Выводы. Проведено исследование спектральными методами анализа образцов лекарственной субстанции левофлоксацина полугидрата, претерпевших высокоинтенсивное механическое воздействие в ножевой мельнице роторного типа в течение 21 минуты с шагом выгрузки $t=3$ минуты. Продемонстрированы различия не только в сравнении с исходной субстанцией, но и между образцами-выгрузками. Различия зафиксированы результатами ИК-Фурье и 2D-LS методов. Показано, что существует корреляция между значениями топологических дескрипторов и интенсивностью пропускания, что говорит о возможности применения хемометрического подхода при оценке физико-химических характеристик механоактивированной лекарственной субстанции.

ЛИТЕРАТУРА

- Colombo I., Grassi G., Grassi M. Drug mechanochemical activation // J. Pharm. Sci. 2009. N 11(98).P. 3961–3986. DOI: 10.1002/jps.21733
- Andini S., Bolognese A., Formisano D., Manfra M., Montagnaro F., Santoro L. Mechanochemistry of ibuprofen pharmaceutical. Chemosphere. 2012. N 5(88). 548-53. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2012.03.025
- Syroeshkin A. V., Stepanova N. A., Popov P. I. [et al.]. Prognostication of toxicity of a group of chemical compounds comprising anti-tuberculosis medicines by the quantitative structure-activity correlation method // Sud Med Ekspert. 2009. Vol. 52. N 4. P. 210–17.
- Corduas F. et al. Melt-extrusion 3D printing of resorbable levofloxacin-loaded meshes: Emerging strategy for urogynaecological applications // Mater. Sci. Eng. 2021. Vol. 131. P. 112523. DOI: 10.1016/j.msec.2021.112523
- Бутягин П. Ю. Проблемы и перспективы развития механохимии // Успехи химии. 1994. Т.6 3. N 12. С. 1031-1043. DOI 10.1070/RC1994v063n12ABEH000129

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБИКИ

76.01.37 Стандартизация

SUMMARY

METHODS OF INFRARED SPECTROSCOPY AND TWO-DIMENSIONAL LASER LIGHT FOR ANALYSIS PHYSICAL AND CHEMICAL CHARACTERISTICS OF LEVOFLOXACIN AFTER MECHANICAL IMPACT

Simutina A.S., master 1st years, Kuzmina E.S., 4th years student

Advisor: Uspenskaya E.V., Dr. of Habilitus, full Professor of the department of pharmaceutical and toxicological chemistry (ORCID: 0000-0003-2147-8348)

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)

6 Miklukho-Maklaya St., 117198, Moscow, Russian Federation

E-mail: simutina.nastia@yandex.ru

The work evaluated the use of two-dimensional laser light scattering and infrared spectroscopy to analyze the physicochemical characteristics of levofloxacin. It has been established that the results of multidescrptor analysis correlate with the results of IR-Fourier spectroscopy, which allows us to conclude that it is possible to use a mathematical model for convolution of a two-dimensional scattering pattern into a descriptor for the analysis of mechanically activated samples.

Keywords: *levofloxacin, multidescrptor analysis, IR spectroscopy, mechanochemical activation, 2D-DLS.*

REFERENCES

- Colombo I., Grassi G., Grassi M. Drug mechanochemical activation // J. Pharm. Sci. 2009. N 11(98).P. 3961–3986. DOI: 10.1002/jps.21733
- Andini S., Bolognese A., Formisano D., Manfra M., Montagnaro F., Santoro L. Mechanochemistry of ibuprofen pharmaceutical. Chemosphere. 2012. N 5(88). 548-53. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2012.03.025

3. Syroeshkin A. V., Stepanova N. A., Popov P. I. [et al.]. Prognostication of toxicity of a group of chemical compounds comprising anti-tuberculosis medicines by the quantitative structure-activity correlation method // *Sud Med Ekspert.* 2009. Vol. 52. N 4. P. 210–17.

4. Corduas F. et al. Melt-extrusion 3D printing of resorbable levofloxacin-loaded meshes: Emerging strategy for urogynaecological applications // *Mater. Sci. Eng.* 2021. Vol. 131. P. 112523. DOI: 10.1016/j.msec.2021.112523

5. Butyagin P. Y. Problems in mechanochemistry and prospects for its development // *Uspekhi khimii.* 1994. Vol. 63. N 12. P.1031-1043. DOI: 10.1070/RC1994v063n12ABEH000129 (In Russ)

УДК 61:615.072

ОЦЕНКА НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

Сотникова Т.В., студ. 5 курса (ORCID: 0009-0004-8991-7866),

Жигалина А.А., асп. 3 г.о. (ORCID: 0000-0002-2881-8707)

Руководитель: Стрелова О.Ю., д. фарм.н., доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии
(ORCID: 0000-0001-6737-1023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: tatyana.sotnikova@spcspu.ru

Оценка неопределенности результатов измерения необходимый шаг для достижения метрологической прослеживаемости. В статье дан обзор методов и подходов определение неопределенности в разных случаях. На примере титрования генистеина указаны выявленные источники неопределенности, дан расчет неопределенности для каждого компонента. Также была определена суммарная и расширенная неопределенности. В результате, расчет неопределенности количественного определения генистеина показал значение $98,82 \pm 5,24\%$.

Ключевые слова: стандартный образец, генистеин, неопределенность результатов измерения, прослеживаемость.

Применение стандартных образцов (СО) обеспечивает метрологическую сопоставимость и сходимость результатов анализа, выполненных в разных лабораториях, разными аналитиками, в разное время. Для сертифицированных стандартных образцов одним из требований является указание неопределенности аттестованного значения. Оценивание неопределенности измерений является необходимым элементом для установления метрологической прослеживаемости – свойство результата измерения, в соответствии с которым результат может быть соотнесен с основой для сравнения через документированную непрерывную цепь калибровок, каждая из которых вносит вклад в неопределенность измерений. [1].

Полученные результаты измерения физической величины должны сопровождаться некоторой количественной характеристикой качества данных измерений, чтобы при использовании данного результата возможно было оценить их достоверность. Без такой информации результаты измерений нельзя сопоставить ни друг с другом, ни со значениями, указанными в технических условиях или стандарте. Это требует наличия простой в применении, понятной и общепринятой процедуры, позволяющей характеризовать качество результата измерений, т.е. оценивать и выражать его неопределенность [2].

Неопределенность измерения – параметр, относящийся к результату измерения и характеризующий разброс значений, которые могли бы быть обоснованно приписаны измеряемой величине. По мере наблюдаемого ужесточения допусков в технологических процессах роль неопределенности измерений при оценке соответствия этим допускам все более возрастает. Центральную роль неопределенность измерения играет также при оценке качества стандартных образцов [3].

Так как любое измерение имеет некое отклонение, то обычно результат измерения является только аппроксимацией или оценкой значения измеряемой величины и, таким образом, будет полным только в том случае, если он сопровождается указанием неопределенности этой оценки.

В настоящее время выделяют три надежных способа (подхода), по количественной оценке, неопределенности измерения.

1. Метод моделирования, изложенный в «Руководство по выражению неопределенности в измерениях» GUM, с применением закона распределения неопределенности.

2. Метод моделирования Монте-Карло (Приложение 1 к GUM) [4].

3. Эмпирические методы, основанные на внутрилабораторном или межлабораторном исследовании методов измерений (испытаний).

Метод Монте-Карло применим, когда модель не дифференцируема или сильно нелинейная, а также когда распределение значительно отличается от нормального.

Эмпирические подходы, которые включают результаты внутрилабораторных или межлабораторных исследований, находят применение там, где нельзя применить метод моделирования и смоделировать вклады влияющих величин в неопределенность, а также когда имеется вся необходимая информация по межлабораторным или внутрилабораторным исследованиям для расчета неопределенности измерений [5].

Очень часто для оценки неопределенности необходимо применять комбинацию различных подходов

Метод моделирования является наиболее разработанным и широко используемым для оценки неопределенности измерений. Он заключается в установлении модели измерений, которая связывает измеряемую величину с влияющими величинами, расчете стандартной неопределенности каждой влияющей величины и оценке с учетом весовых коэффициентов (коэффициентов чувствительности) стандартной неопределенности измеряемой величины. При использовании этого метода предполагается, что поправки на значимые систематические эффекты включены в модель. Применение закона распространения неопределенности дает возможность оценить суммарную неопределенность, связанную с результатом [5].

Целью нашего данного исследования было определить неопределенность результатов количественного определения стандартного образца генистеина.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся генистеин 96%, (ABCRCGuteChemie, Испания). Количественное определение методом неводного титрования проводили на рН-метре лабораторном F-20 (METTLER TOLEDO, США) в среде ДМФА х.ч., (АО «ЭКОС-1», Россия). Все результаты были посчитаны с помощью программы EXCEL (Microsoft).

Результаты и обсуждения. Одним из подходов к количественному определению вещества как стандартного образца является использование абсолютного метода, то есть без использования сравнительных методов, такого как титриметрия. Генистеин по своей природе изофлавоон, который не растворим в воде, и является очень слабой кислотой. Исходя из этих особенностей его свойств, было выбрано неводное титрование с потенциометрическим определением конечной точки титрования [6,7,8]. Схема методики представлена на рисунке 1.

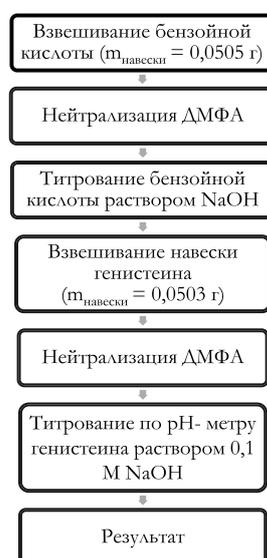


Рисунок 1. Схема проведения количественного определения генистеина

Затем была построена модель измерения. Стадия моделирования является чрезвычайно важной, так как в ней необходимо учесть все источники неопределенности. Источниками неопределенности могут быть пробоотбор, условия окружающей среды, чистота реактивов, погрешность приборов, вычислительные эффекты, влияние оператора и др.

С целью обобщения источников неопределенности измеряемую (выходную) величину и выявленные источники неопределенности: входные величины и величины, на них влияющие, целесообразно представить на диаграмме «причина – следствие» (рис. 2).

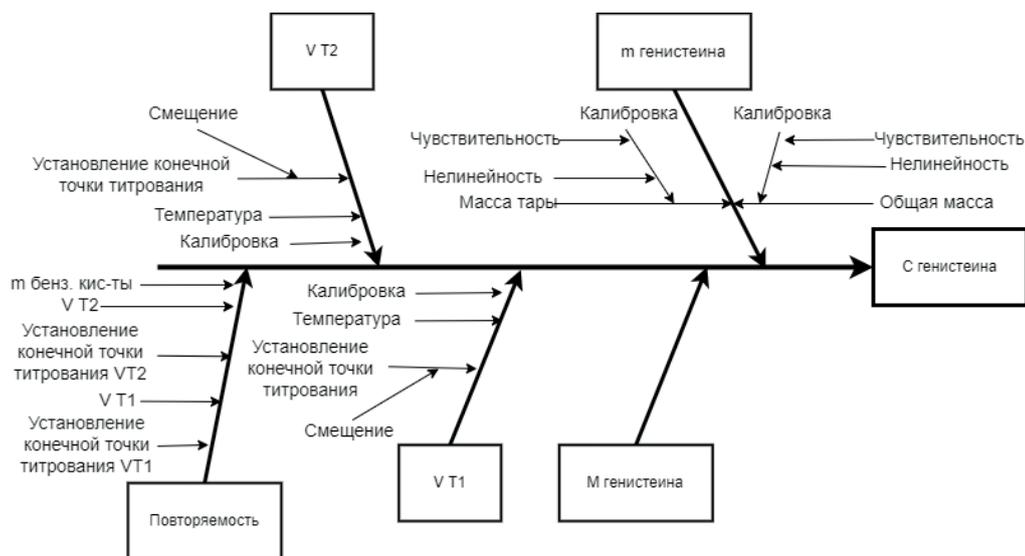


Рисунок 2. Диаграмма «причина – следствие»

Следующим этапом после выявления источников неопределенности является количественное описание неопределенностей, возникающих от этих источников. Это может быть сделано двумя путями:

– оценением неопределенности, возникающей от каждого отдельного источника с последующим суммированием составляющих;

– непосредственным определением суммарного вклада в неопределенность от некоторых или всех источников с использованием данных внутрилабораторных или межлабораторных исследований об эффективности метода в целом [5].

Оценивание неопределенности от каждого источника возможно двумя способами: по типу А и по типу В [3]. Классификация по типам А и В введена только для указания на наличие двух разных способов оценивания составляющих неопределенности и для удобства обсуждения. Ее не следует интерпретировать как различие в природе составляющих неопределенности, полученных разными методами оценивания. Оба способа оценивания основаны на распределении вероятностей, и независимо от способа оценивания составляющие неопределенности количественно характеризуются одним и тем же параметром: дисперсией или стандартным отклонением.

При оценивании неопределенности по типу А часто делают предположение, что распределение, наилучшим образом соответствующее входной величине X в условиях имеющихся повторных независимых показаний, это распределение Гаусса. В таком случае X характеризуется математическим ожиданием, наилучшей оценкой которого является среднее арифметическое показаний, и стандартным отклонением, равным стандартному отклонению среднего арифметического. Если неопределенность оценивают по малому числу показаний (являющихся мгновенными реализациями величины, распределенной по нормальному закону), то соответствующим распределением будет t -распределение [3].

При оценивании неопределенности по типу В часто единственной доступной информацией является то, что X лежит в определенном интервале $[a, b]$. Имеющую информацию о величине X необходимо правильно описать с помощью функции распределения вероятностей, чтобы затем определить оценки величин и их стандартные отклонения [3]. При этом используются следующие основные распределения:

1. Прямоугольное (равномерное);
2. Треугольное;
3. Трапецидальное;
4. U-образное (арксинуса);
5. Нормальное (Гауса).

Наиболее часто в химических исследованиях встречаются треугольное и прямоугольное распределения.

Прямоугольное распределение применяется, когда об измеряемой величине известно только, что ее значение наверняка лежит в определенной области и что каждое значение между границами этой области с одинаковой вероятностью может приниматься в расчет.

$$u(x) = \frac{a}{\sqrt{3}}$$

Данное распределение применяется в случаях, когда в сертификате или иной технической документации на оборудование и аппараты даны пределы без указания уровня доверия. Также прямоугольное распределение используется при расчете неопределенности исследования, проводимом в нестандартных температурных условиях. Например, по данным производителя мерной посуды колбу калибровали при температуре 20 °С, в то время как температура в лаборатории колеблется в пределах ± 4 °С. Неопределенность, вызванную этим эффектом, можно вычислить исходя из указанного диапазона температур и коэффициента объемного расширения. Объемное расширение жидкостей существенно больше, чем объемное расширение стекла, поэтому следует учитывать только первую составляющую. Коэффициент объемного

расширения воды равен $2,1 \times 10^{-4} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$. Неопределенность измерений молярной массы вещества также рассчитывается через прямоугольное распределение. Неопределенность молярной массы соединения можно определить, суммируя неопределенности атомных масс составляющих его элементов. Таблица атомных масс, включающая оценки неопределенности, раз в два года публикуется ИЮПАК в *Journal of Pure and Applied Chemistry*.

Треугольное распределение применяется, когда доступная информация относительно значений величины менее ограничена, чем для прямоугольного распределения. Значения возле среднего арифметического более вероятны, чем у границ. Оценка получена в форме максимальных значений диапазона ($\pm a$), описанного симметричным распределением вероятностей.

$$u(x) = \frac{a}{\sqrt{6}}$$

Данное распределение применяется при вычислении неопределенности вносимой, например, мерной посудой. Так как в реальном процессе производства мерной посуды номинальные значения объема более вероятны, чем крайние значения. Получающееся в результате распределение вероятностей лучше аппроксимировать треугольным распределением, чем прямоугольным.

Типичными выходными данными подхода моделирования является «бюджет неопределенности», дающий возможность получить итоговую оценку суммарной стандартной неопределенности результата измерения из неопределенностей входных величин. Бюджет неопределенности включает данные о каждой «входной величине» и ее вкладе в результат измерения и неопределенность, и сами данные о результате измерения и ее неопределенности.

В результате расчетов неопределенности неводного титрования генистеина был получен бюджет неопределенности, представленный в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты неопределенности количественного определения генистеина

	Наименование	Значение x	Стандартная неопределенность u(x)	Относительная стандартная неопределенность u(x)/x	Относительная суммарная стандартная неопределенность	Расширенная неопределенность
m бенз. кис-ты	Масса бензойной кислоты	0,0505 г	0,0001	0,0023	0,0265	5,24
V _{T2}	Объем NaOH, пошедший на титрование бензойной кислоты	4,15 мл	0,1665	0,0106		
m генист.	Масса генистеина	0,0503 г	0,0001	0,0023		
M генист.	Молярная масса генистеина	270,24 г/моль	0,0176	0,0000651		
V _{T1}	Объем NaOH, пошедший на титрование генистеина	1,85 мл	0,1665	0,0241		

При оценивании неопределенности с целью установления суммарной неопределенности от разных источников необходимо производить суммирование относительных стандартных неопределенностей входных величин.

$$\begin{aligned} \frac{u_c(c_{\text{Генист.}})}{c_{\text{Генист.}}} &= \sqrt{\left(\frac{u(m_{\text{бенз.}})}{m_{\text{бенз.}}}\right)^2 + \left(\frac{u(V_{T2})}{V_{T2}}\right)^2 + \left(\frac{u(m_{\text{Генист.}})}{m_{\text{Генист.}}}\right)^2 + \left(\frac{u(M_{\text{Генист.}})}{M_{\text{Генист.}}}\right)^2 + \left(\frac{u(V_{T1})}{V_{T1}}\right)^2} \\ &= 0,0265 \\ \Rightarrow u_c(c_{\text{Генист.}}) &= c_{\text{Генист.}} * \frac{u_c(c_{\text{Генист.}})}{c_{\text{Генист.}}} = 98,82 * 0,0265 = 2,62 \end{aligned}$$

Расширенную неопределенность U получают путем умножения стандартной неопределенности выходной величины $u_c(y)$ на коэффициент охвата k.

При выборе значения коэффициента охвата следует учитывать:

- требуемый уровень достоверности;
- информацию о предполагаемом распределении;
- информацию о количестве наблюдений, использованных для оценки случайных эффектов [5].

Часто на практике принимают $k = 2$ для интервала, имеющего доверительную вероятность $P = 95\%$ и $k = 3$ для интервала, имеющего доверительную вероятность $P = 99\%$ [2].

Так как бюджет неопределенности содержит информацию об относительных величинах вкладов различных входных величин в неопределенность, то эта информация может быть использована для улучшения методики измерения и повышения ее точности.

Заключение. Таким образом, расчет неопределенности результатов измерения является необходимым условием для обеспечения прослеживаемости, так как абсолютных значений не существует. Неопределенность измерения можно представить через степень уверенности. Такая неопределенность будет отражать неполноту знания об измеряемой величине. Понятие «уверенности» очень важно, так как оно перемещает метрологию в сферу, где результат измерения должен рассматриваться и численно определяться в терминах вероятностей, которые выражают степень доверия.

Расчет неопределенности измерений путем оценивания, возникающей от каждого отдельного источника с последующим суммированием составляющих, показал значение $98,82 \pm 5,24\%$.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

1. Р 50.2.058-2007. Государственная система обеспечения единства измерений. Оценивание неопределенностей аттестованных значений стандартных образцов: дата введения 2008-08-01// Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200060953> (дата обращения: 02.02.2022)
2. ГОСТ Р 54500.3-2011/Руководство ИСО/МЭК 98-3:2008. Неопределенность измерения. Часть 3. Руководство по выражению неопределенности измерения: дата введения 2012- 01-01.// Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200088855> (дата обращения: 02.02.2022)
3. ГОСТ Р 54500.1-2011/Руководство ИСО/МЭК 98-1:2009 Неопределенность измерения. Часть 1. Введение в руководство по неопределенности измерения: дата введения 20-01-01// Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200088854> (дата обращения: 02.02.2022)
4. JCGM 100:2008. Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement. Working Group 1 of the Joint Committee for Guides in Metrology// Bureau International des Poids et Mesures. URL: https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM_100_2008_E.pdf/cb0ef43f-baa5-11cf-3f85-4dcd86f77bd6 (дата обращения: 02.02.2022)
5. Заяц Н. И., Стасевич О. В. Оценка неопределенности измерений: учебно-методическое пособие для студентов вузов по специальности 1-54 01 03 «Физико-химические методы и приборы контроля качества продукции». Минск: БГТУ, 2012. 91 с. URL: <https://elib.belstu.by/handle/123456789/3504> (дата обращения: 02.02.2022)
6. ОФС.1.1.0007.18 «Стандартные образцы» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. 1. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/185/> (дата обращения: 02.02.2022)
7. ОФС.1.2.3.0014.15 «Кислотно-основное титрование в неводных средах» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. 1. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/1047/> (дата обращения: 02.02.2022)
8. ФС.2.1.0175.18 «Рутозид тригидрат Рутозид Rutosidum trihydricum» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. 3. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol3/1503/> (дата обращения: 02.02.2022)

SUMMARY

ESTIMATION OF UNCERTAINTY OF QUANTITATIVE DETERMINATION RESULTS IN PHARMACEUTICAL ANALYSIS

Sotnikova T.V., 5th year student (ORCID: 0009-0004-8991-7866),
Zhigalina A.A., postgraduate student in 3rd year of study (ORCID: 0000-0002-2881-8707)
 Academic supervisors: **Strelova O.Y.**, PharmDr., Assoc. Prof.,
 Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry (ORCID: 0000-0001-6737-1023)
 St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: tatyana.sotnikova@spcpu.ru

Estimation of uncertainty of measurement results is a necessary step to achieve metrological traceability. The article provides an overview of methods and approaches for determining uncertainty in different cases. The identified sources of uncertainty, the calculation of uncertainty for each component are indicated by the example of titration of genistein. The total and extended uncertainty was also determined. As a result, the calculation of the uncertainty of the quantitative determination of genistein showed a value of $98.82 \pm 5.24\%$.

Keywords: *RS (reference material), genistein, uncertainty of measurement results, traceability.*

REFERENCES

1. R 50.2.058-2007. Gosudarstvennaya sistema obespecheniya edinstva izmerenij. Ocenivanie neopredelennostej attestovanny`x znachenij standartny`x obrazczov: data vvedenija 2008-08-01// E`lektronny`j fond pravovy`x i normativno-texnicheskix dokumentov Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200060953> (Accessed: 02.02.2022) (in Russ)
2. GOST R 54500.3-2011/Rukovodstvo ISO/ME`K 98-3:2008. Neopredelennost` izmerenija. Chast` 3. Rukovodstvo po vy`razheniyu neopredelennosti izmerenija: data vvedenija 2012- 01-01// E`lektronny`j fond pravovy`x i normativno-texnicheskix dokumentov. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200088855> (Accessed: 02.02.2022) (in Russ)

3. GOST R 54500.1-2011/Rukovodstvo ISO/ME`K 98-1:2009. Neopredelennost` izmereniya. Chast` 1. Vvedenie v rukovodstva po neopredelennosti izmereniya: data vvedeniya 2012-01-01// E`lektronny`j fond pravovy`x i normativno-tekhnicheskix dokumentov Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200088854> (Accessed: 02.02.2022) (in Russ)
4. JCGM 100:2008. Evaluation of measurement data – Guide to the expression of uncertainty in measurement. Working Group 1 of the Joint Committee for Guides in Metrology.// // Bureau International des Poids et Mesures. Available at: https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM_100_2008_E.pdf/cb0ef43f-baa5-11cf-3f85-4dcd86f77bd6 (Accessed: 02.02.2022)
5. Zayacz N. I., Stasevich O. V. Ocenka neopredelennosti izmerenij: ucheb.-metod. Posobiedlya studentov special`nosti 1-54 01 03 «Fiziko-ximicheskie metody` ipribory` kontrolya kachestva produkcii». Minsk: BGTU, 2012. 91 p. Available at: <https://elib.belstu.by/handle/123456789/3504> (Accessed: 02.02.2022) (in Russ)
6. OFS.1.1.0007.18 «Standartnye obrazcy» // Gosudarstvennaja farmakopeja RF. XIV ed. 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/185/> (Accessed: 02.02.2022) (in Russ)
7. OFS.1.1.0014.15 «Kislotno-osnovnoe titrovaniye v nevodny`x sredax» // Gosudarstvennaja farmakopeja RF. XIV ed. 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/1047/> (Accessed: 02.02.2022) (in Russ)
8. FS.2.1.0175.18 «Rutozid trigidrat Rutozid Rutosidum trihydricum» // Gosudarstvennaja farmakopeja RF. XIV ed. 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol3/1503/> (Accessed: 02.02.2022) (in Russ)

УДК 615.451.16:547.816.3:543.544

КАЧЕСТВЕННОЕ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУРАНОКУМАРИНОВ В ЭКСТРАКТЕ БОРЩЕВИКА СОСНОВСКОГО

Статкевич В.С., студ. 4 курса

Руководитель: Лукашов Р.И., заведующий кафедрой фармацевтической химии, к.ф.н., доцент

Белорусский государственный медицинский университет
220116, Минск, пр-т Дзержинского 83, Республика Беларусь

E-mail: slawenizm@gmail.com

В корнях, траве и соцветиях-зонтиках обнаружены умбеллиферон, ксантотоксин и бергаптен методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием стандартных образцов. Рассчитано содержание индивидуальных кумаринов в разных частях борщевика Сосновского. Наибольшее содержание умбеллиферона отмечено в корнях, ксантотоксина – в корнях и соцветиях, бергаптена – в соцветиях.

Ключевые слова: борщевик Сосновского, фуранокумарины, количественное содержание, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Растения рода борщевик широко распространены в странах Европы и СНГ, в том числе и на территории Республики Беларусь. Борщевик Сосновского, обладая способностями к быстрому росту, формированию большой фитомассы, устойчивостью к фитоболезням и вредителям, крайне высокой семенной продуктивностью, активно выращивался в 70-ых годах прошлого века на территории бывшего СССР в качестве кормово-силостного растения. Впоследствии из-за выявленных токсических эффектов на крупный рогатый скот от его использования как корма решено отказаться. Однако благодаря неприхотливости и устойчивости к неблагоприятным погодным условиям, борщевик Сосновского стал трудноискоренимым сорным растением, представляющим опасность не только для природных экосистем и животных, но и для человека.

Борщевик Сосновского способен накапливать вещества кумариновой природы. Именно они вызывают контактный дерматит, представляющий собой острую фототоксическую реакцию, вызванную совместным воздействием кумаринов и ультрафиолетового излучения [1].

Вместе с тем, согласно многочисленным исследованиям известно, что эти вещества обладают широким спектром фармакологических эффектов. Производные кумарина и фуранокумарина проявляют противоопухолевую [2, 3] и антиоксидантную активность [4], что позволяет применять их для лечения различных заболеваний [5] и, в конечном итоге, разработки новых лекарственных форм.

Цель работы: Провести качественный и количественный анализ фуранокумаринов в различных частях борщевика Сосновского методом ВЭЖХ.

Для достижения поставленной цели планируется решить следующие задачи:

1) Провести качественный анализ водно-спиртовых экстрактов различных частей борщевика Сосновского методом ВЭЖХ при сопоставлении со стандартами кумаринов;

2) Провести количественный анализ водно-спиртовых экстрактов различных частей борщевика Сосновского методом ВЭЖХ;

3) Определить часть растения с наибольшим содержанием фуранокумаринов.

Материалы и методы. Объектами исследования являются различные органы борщевика Сосновского (травы, соцветия-зонтики, корни). Растительное сырьё было заготовлено в местах естественного произрастания в Минском районе

летом 2022 г. в период цветения. Образцы заготовлены в соответствии с требованиями безопасности, избегая попадания сока борщевика на открытые участки кожи и с использованием средств индивидуальной защиты. Собранное сырье подвергнуто воздушно-теневого сушке с последующим измельчением до размеров частиц не более 1 мм. До проведения исследований высушенное сырье хранили в бумажных пакетах в естественных условиях.

Для получения экстрактов использовали 70% этиловый спирт при соотношениях сырья и экстрагента 1:10 и 1:50. Извлечения получали на водяной бане при 60 °С в течение 2 ч с последующим охлаждением до комнатной температуры. Затем извлечения фильтровали и фильтрат использовали для анализа.

Присутствие кумаринов в водно-спиртовых экстрактах подтверждалось лактонной пробой: к 5 мл экстракта прибавляли 5 мл 10% спиртового раствора калия гидроксида. Полученную смесь нагревали на водяной бане в течение 5 мин. Раствор желтеет из-за образования кумаринатов – продуктов раскрытия лактонного цикла. Затем по каплям добавляли 10% раствор хлористоводородной кислоты. Помутнение раствора указывало на присутствие кумаринов в экстрактах.

Анализ извлечений проводили на жидкостном хроматографе Ultimate 3000 с насосом на четыре растворителя и устройством для вакуумной дегазации элюента, автосамплером с термостатом, термостатом для колонок с краном переключения, диодно-матричным и флуоресцентным детектором. Обработку хроматограмм и спектров поглощения проводили с помощью компьютерной программы Chromeleon 7.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии P* с размером частиц 5 мкм;
- температура колонки: 30°С;
- подвижная фаза: подвижная фаза А: *вода P*; подвижная фаза В: *ацетонитрил P*, объемное соотношение фаз изменялось согласно:

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0	55	45
0-5	55 → 45	45 → 55
5-10	45 → 40	55 → 60
10-25	40 → 30	60 → 70

- скорость подвижной фазы: 1 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 250 нм;
- объем вводимой пробы: 20 мкл.

Идентификацию БАВ проводили путем сопоставления времен удерживания и спектров поглощения веществ в извлечениях со стандартными образцами умбеллиферона (0,15 г/л), ксантотоксина (0,11 г/л) и бергаптена (0,1 г/л).

Количественное определение индивидуальных фуранокумаринов проводили с использованием метода внешнего стандарта.

Результаты и обсуждение. В полученных водно-спиртовых экстрактах наличие кумаринов подтверждалось с помощью лактонной пробы. Во всех частях борщевика обнаружены кумарины. При получении положительной реакции определяли процентное содержание кумаринов методом ВЭЖХ. Полученные данные представлены в таблицах 1–5 ниже.

Таблица 1 – Хроматографические и спектральные характеристики растворов стандартных образцов умбеллиферона, ксантотоксина и бергаптена

Название вещества	Концентрация, г/л	Время удержания, мин	Максимумы поглощения на спектрах, нм			
Умбеллиферон	0,15	4,3	198		324	
Ксантотоксин	0,11	7,9	218	248	301	
Бергаптен	0,1	9,1	222	250	267	312

Таблица 2 – Хроматографические и спектральные характеристики экстрактов корней борщевика Сосновского

Название вещества	Время удержания, мин	Максимумы поглощения на спектрах, нм			
Экстракт корней (1:50)					
Умбеллиферон	4,2	199		324	
Ксантотоксин	8,0	214	247	301	
Бергаптен	9,1	222	250	267	312
Экстракт корней (1:10)					
Умбеллиферон	4,3	198		319	
Ксантотоксин	7,9	215	239	300	
Бергаптен	9,1	221	250	266	312

На приведенных ниже хроматограммах цифрами отмечены: 1 – умбеллиферон; 2 – ксантотоксин; 3 – бергаптен (рис. 1).

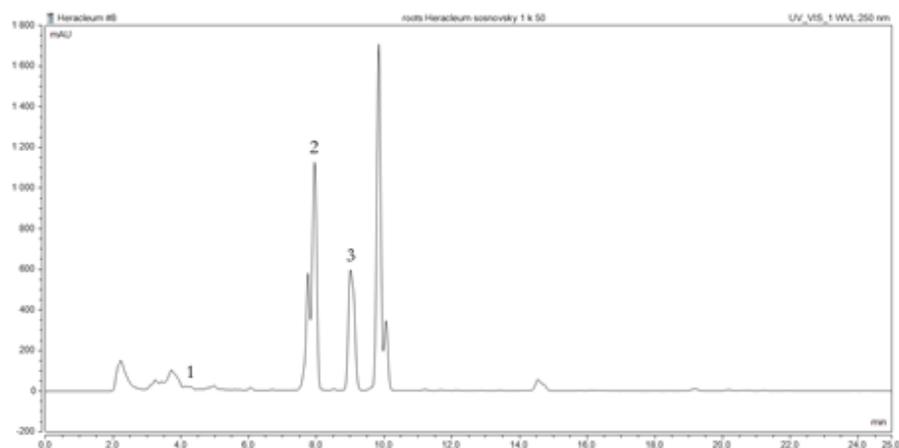


Рисунок 1. Хроматограмма водно-спиртового извлечения из корней борщевика при соотношения сырья и экстрагента 1:50

Таблица 3 – Хроматографические и спектральные характеристики экстрактов травы борщевика Сосновского

Название вещества	Время удержания, мин	Максимумы поглощения на спектрах, нм			
Экстракт травы (1:50)					
Умбеллиферон	4,2	204		323	
Ксантотоксин	8,1	215	247	301	
Бергаптен	9,2	222	250	267	312
Экстракт травы (1:10)					
Умбеллиферон	4,3	196		317	
Ксантотоксин	7,9	216	240	301	
Бергаптен	9,1	222	250	267	312

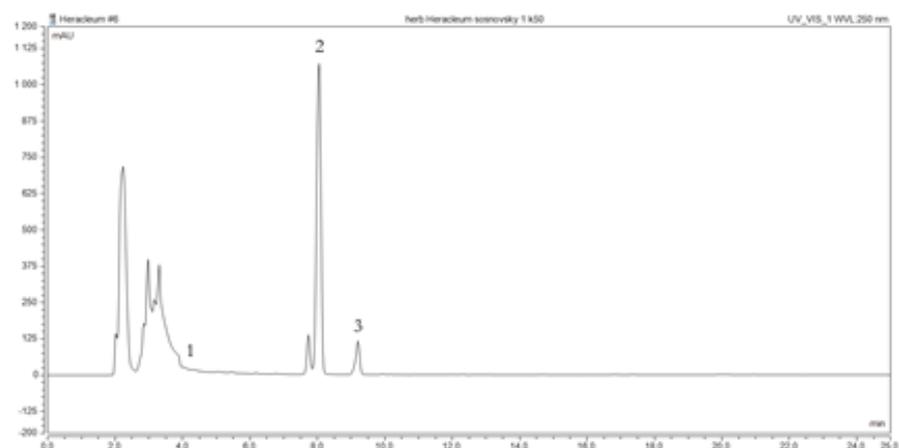


Рисунок 2. Хроматограмма водно-спиртового извлечения из травы борщевика при соотношения сырья и экстрагента 1:50

Таблица 4 – Хроматографические и спектральные характеристики экстрактов соцветий борщевика Сосновского

Название вещества	Время удержания, мин	Максимумы поглощения на спектрах, нм			
Экстракт соцветий (1:50)					
Умбеллиферон	4,4	202		324	
Ксантотоксин	8,0	214	244	300	
Бергаптен	9,1	222	250	266	312
Экстракт соцветий (1:10)					
Умбеллиферон	4,4	202		324	
Ксантотоксин	8,0	216	236	300	
Бергаптен	9,1	218	249	264	310

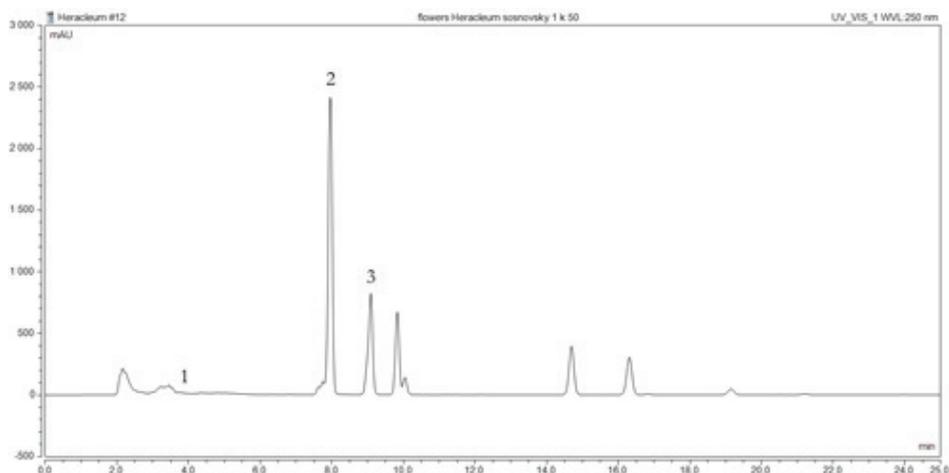


Рисунок 3. Хроматограмма водно-спиртового извлечения из соцветий борщевика при соотношения сырья и экстрагента 1:50

Из рисунков 1–3 и таблиц 2–4 видно, что во всех экстрактах из травы, соцветий и корней борщевика обнаружены умбеллиферон, кантотоксин и бергаптен. При этом в извлечениях с соотношением сырья и экстрагента равными 1:50 хроматографические пики умбеллиферона, отмеченные цифрой 1, однозначно определяют только при приближении. Присутствие данных веществ ранее также было установлено в статье [6].

После обработки полученных данных рассчитаны средние концентрации и средние массовые доли веществ, в пересчете на сухое сырье (рисунки 4 и 5 соответственно).

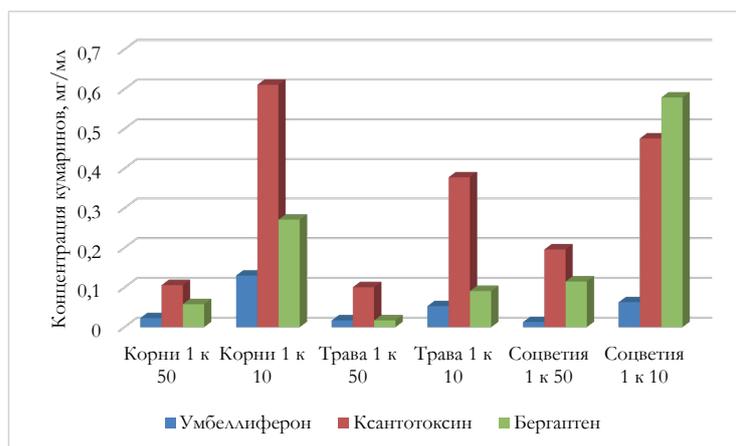


Рисунок 4. Концентрации фуранокумаринов в экстрактах борщевика Сосновского из разных частей растения при разных соотношениях сырья и экстрагента

Полученные данные на рисунке 4 показывают, что наибольшая концентрация умбеллиферона приходится на корни; бергаптена – на соцветия; кантотоксина при соотношении сырья и экстрагента 1:10 – на корни, при соотношении 1:50 – на соцветия.

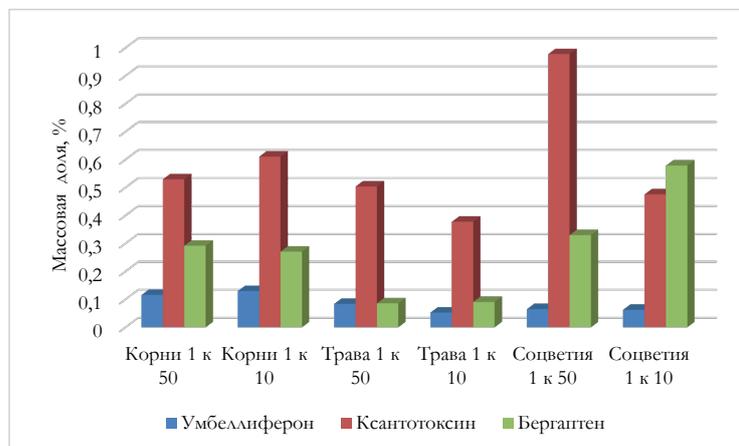


Рисунок 5. Массовая доля фуранокумаринов в пересчете на сухое сырье в различных органах борщевика Сосновского при разных соотношениях сырья и экстрагента

Полученные данные на рисунке 5 показывают, что наибольшая массовая доля умбеллиферона приходится на корни, бергаптена – на соцветия, ксантотоксина – при соотношении сырья и экстрагента 1:10 на корни, при соотношении 1:50 – на соцветия.

Таким образом, наибольшее содержание фуранокумаринов приходится на корни и соцветия. Полученные результаты сопоставимы с данными работы [6], где состав растения исследовали методом спектрофотометрии и показали, что наименьшее содержание кумаринов определено в траве, а наибольшее – в соцветиях. Корни в данной работе не изучались.

Заключение. В ходе работы во всех исследуемых частях борщевика (корни, трава, соцветия-зонтики) обнаружены умбеллиферон, ксантотоксин и бергаптен.

Наибольшая концентрация и массовая доля умбеллиферона отмечаются в корнях, ксантотоксина – в корнях и соцветиях, бергаптена – в соцветиях. Выявлено, что трава содержит наименьшее количество кумаринов по сравнению с корнями и соцветиями-зонтиками.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия

ЛИТЕРАТУРА

1. Kasperkiewicz K., Erkiert-Polguj A., Budzisz E. Sunscreening and photosensitizing properties of coumarins and their derivatives // *Lett. Drug Design Discovery*. 2016. Vol. 13. N 5. P. 465–474. doi.org/10.2174/1570180812666150901222106
2. Emami S., Dadashpour S. Current developments of coumarin-based anti-cancer agents in medicinal chemistry // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 102. P. 611–630. doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.08.033
3. Dandriyal J., et al. Recent developments of C-4 substituted coumarin derivatives as anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 119. P. 141–168. doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.087
4. Al-Majedy Y., et al. Antioxidant activity of coumarins // *System. Rev. Pharm.* 2017. Vol. 8. N 1. P. 24–30. doi.org/10.5530/srp.2017.1.6
5. Hu Y. Q., et al. Recent developments of coumarin-containing derivatives and their anti-tubercular activity // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 136. P. 122–130. doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.s004
6. Andreeva L. V. Content of Coumarins in Various Organs of Sosnovsky's Hogweed (*Heracleum Sosnowski Mandena*) // *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. Veliky Novgorod*, 07 Oct. 2021. Veliky Novgorod, 2021. – P. 012006 Режим доступа : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/852/1/012007>. – Дата доступа: 08.01.2023. doi.org/10.1088/1755-1315/852/1/012006

SUMMARY

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF FURANOCUMARINS IN THE EXTRACT OF SOSNOVSKY'S HOGWEED

Statkevich V.S., 4th year student

Advisor: **Lukashou R.I.**, head of the department of pharmaceutical chemistry,
candidate of pharmaceutical sciences, associate professor
Belarusian State Medical University
220116, Minsk, 83 Dzerzhinsky Ave., Republic of Belarus
E-mail: slawenizm@gmail.com

Umbelliferone, xanthotoxin, and bergapten were found in roots, herbs, and umbellate inflorescences by high performance liquid chromatography (HPLC) using standard samples. The content of coumarins in different parts of Sosnowsky's hogweed was calculated. The highest content of umbelliferone was noted in the roots, xanthotoxin – in the roots and inflorescences, bergapten – in the inflorescences.

Keywords: *Sosnovsky's hogweed, furanocoumarins, quantitative content, high performance liquid chromatography.*

REFERENCES

1. Kasperkiewicz K., Erkiert-Polguj A., Budzisz E. Sunscreening and photosensitizing properties of coumarins and their derivatives // *Lett. Drug Design Discovery*. 2016. Vol. 13. N 5. P. 465–474. doi.org/10.2174/1570180812666150901222106
2. Emami S., Dadashpour S. Current developments of coumarin-based anti-cancer agents in medicinal chemistry // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 102. P. 611–630. doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.08.033
3. Dandriyal J., et al. Recent developments of C-4 substituted coumarin derivatives as anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 119. P. 141–168. doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.087
4. Al-Majedy Y., et al. Antioxidant activity of coumarins // *System. Rev. Pharm.* 2017. Vol. 8. N 1. P. 24–30. doi.org/10.5530/srp.2017.1.6
5. Hu Y. Q., et al. Recent developments of coumarin-containing derivatives and their anti-tubercular activity // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 136. P. 122–130. doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.s004
6. Andreeva L. V. Content of Coumarins in Various Organs of Sosnovsky's Hogweed (*Heracleum Sosnowski Mandena*) // *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. Veliky Novgorod*, 07 Oct. 2021. Veliky Novgorod, 2021. – P. 012006 Режим доступа :

УДК 61:615.07

**РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОЙ МЕТОДИКИ
КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУРАНОКУМАРИНОВ МЕТОДОМ ВЭЖХ**

Сурбеева Е.С., асп. 2 курса обучения, Шуракова В.С., студ. 3 курса, Ефремова У.А., студ. 4 курса

Руководитель: Тернинко И.И., докт. фарм. наук, доцент, начальник ИЛ (ЦККАС),

профессор кафедры фармацевтической химии (ORCID: 0000-0002-2942-1015)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: valeriya.shurakova@spcpu.ru

Разработана экспрессная и ресурсосберегающая методика количественного определения кумаринов методом ВЭЖХ и оценено их содержание в спиртовом извлечении из корнеплодов сельдерея пахучего. Показано, что использование изократического режима элюирования и нейтральной подвижной фазы положительно сказывается на времени записи хроматограмм и способствуют щадящему использованию хроматографического оборудования.

Несмотря на то, что накопление данной группы БАВ в сельдерее относительно мало – в сумме около 0,025% – изучение данных веществ и их сырьевых источников является весьма актуальным в связи с их многообразными фармакологическими свойствами.

Ключевые слова: фуранокумарины, *Arium graveolens* L., сельдерей корневой, количественное определение, ВЭЖХ, регуляция метаболизма.

Сельдерей пахучий (*Arium graveolens* L.) – пищевая культура семейства *Ariaceae* – с опытом применения в диетологии, который в последнее время приобретает популярность в фармакологических исследованиях, где проявляет гепатопротекторные, гиполипидемические, противовоспалительные свойства [2, 6]. Согласно данным литературы, сельдерей пахучий является источником ряда кумаринов (рис. 1) (скополетин, эскулетин) и фуранокумаринов (метоксален, бергаптен, псорален, изопимпнеллин) [3, 13]. Обычно группа кумаринов рассматривается как антикоагулянты и антиоксиданты, так как являются антагонистами витамина К. Однако недавние исследования [1, 2, 4, 5] демонстрируют возможность их использования в качестве антидиабетических, антигиперлипидемических и гепатопротекторных средств.

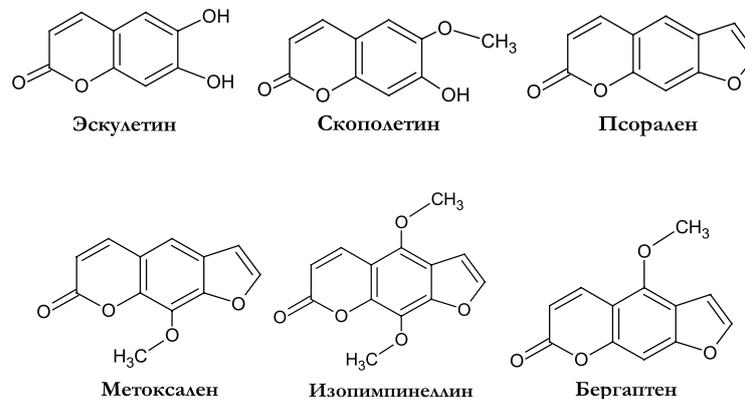


Рисунок 1. Некоторые представители кумаринов и фуранокумаринов

Одним из способов качественного и количественного анализа фуранокумаринов является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) – инструментальный метод, вид колоночной хроматографии высокого давления, который нашел применение в большинстве областей науки за счет скорости решения аналитических задач с минимальными затратами. Важно отметить, что данный вид хроматографии предоставляет возможность исследовать разнообразные по физико-химическим свойствам испытуемые образцы. Преимуществом данного метода являются высокая точность количественного определения, высокая чувствительность (позволяет определять микроколичества веществ в сложных смесях), гибкость метода в обеспечении разделения соединений различной природы и селективность (почти всегда значительно выше, чем у других хроматографических методов) [11-12]. В литературе представлено значительное число методик ВЭЖХ-анализа кумаринов в обращено-фазовом варианте в растительном сырье (табл. 1). Как правило, научные группы используют колонки с привитыми-C18 фазами длиной 250 мм, диаметром 4,6 мм и размером частиц 3-5 мкм. Наблюдается использование преимущественно градиентного режима элюирования, водно-ацетонитрильных растворов кислот в качестве подвижной фазы и значительное время записи хроматограмм (35-55 минут).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика методик количественного определения кумаринов методом ВЭЖХ

Колонка	t°C	Подвижная фаза (ПФ)	Условия элюирования	Определяемое соединение	t _Р , мин	Скорость потока, мл/мин	Вр. зап., мин	Ист.
Polaris C18 (250 мм × 4,6 мм, 5 мкм)	40	ПФ А – 0,5% раствор уксусной кислоты ПФ В – Ацетонитрил	10 до 20% В 0-20 мин; 20-30% В 20 – 35 мин; 30-90% В 35 – 45 мин	Скополетин	20	0,8; 0,8-1; 1,0.	45	[7]
MS C18 (4,6 × 250 мм, 5 мкм)	25	ПФ А -Ацетонитрил ПФ В – 0,5% фосфорная кислота	0-40 мин – 95 – 20% В, 40-41 мин – 20 – 95% В, 41-48 мин 95% В.	Скополетин	9,5	1,0	50	[8]
				Умбел-лифферон	9,7			
				Псорален	13,5			
				Метоксален	13,7			
Hypersil ODS C18 (250 × 4,6 мм, 3 мкм)	30	ПФ А – Вода ПФ В -Ацетонитрил и ТГФ (6:4)	0-15 мин – 25-55% В, 15-20 мин – 36-60% В, 20-22 мин 60-80% В, 22-28 мин 80% В, 28-28,1 мин – 80- 25% В, 28,1–35 мин 25%	Бергаптен	15	0,8	35	[9]
				Изо-пимпинеллин	22,5			
Agilent Eclipse Plus-C18 (4,6 × 150 мм, 3,5 мкм)	30	ПФ А – 0,01% фосфорная кислота/ вода ПФ В – ацетонитрил ПФ С – метанол.	0-9 мин, затем 14% В 37% С; 9-11 мин: 14-31% В, 37-10% С; 11-25 мин: 31-65% В и 10% С; 25-27 мин: 65-95% В, 10-0% С; 27-30 мин: 95% В; и 30-55 мин: 14% В и 37% С	Скополетин	2,5	1,0	55	[10]
				Бергаптен	7,2			

Использование кислот в составе подвижных фаз может уменьшать время эксплуатации хроматографической колонки, а длительное время записи хроматограммы приводит к повышенному расходу дорогостоящих реактивов и затруднения при рутинном анализе. Таким образом, разработка экспрессной ресурсосберегающей методики анализа кумаринов и фуранокумаринов методом ВЭЖХ является актуальным направлением фармацевтических исследований.

Целью данной работы является разработка условий пробоподготовки и подбор оптимальных хроматографических условий для количественно определения фуранокумаринов в растительном сырье на примере корнеплодов сельдерея пахучего.

Материалы и методы. Для разработки методики количественного определения фуранокумаринов использовали ВЭЖХ как доступный метод рутинного анализа с использованием хроматографа Prominence LC-20 (Shimadzu, Япония) с диодно-матричным детектором (длина волны детекции – 220 нм) на колонке Intersil 5 µm ODS-3 100 Å 250*4.6 m. В качестве объектов исследования использовали высушенное и измельченное до порошка сырье корнеплодов сельдерея пахучего сорта «Каскаде» (приобретен в сети магазинов Санкт-Петербурга, страна-производитель Россия).

Испытуемый раствор: около 1,0 г (точная навеска) измельченных корнеплодов сельдерея пахучего помещали в круглодонную колбу на 25 мл, прибавляли 10 мл 96% спирта этилового, присоединяли к водяной бане с обратным холодильником и экстрагировали при кипячении в течении 2 часов. Полученное извлечение фильтровали через обеззоленный фильтр в мерную колбу на 10 мл, довели до метки 96% спиртом этиловым. Затем 2,0 мл полученного извлечения помещали в мерную колбу на 10 мл и доводили до метки смесью вода-ацетонитрил (1:1).

Смесь стандартных образцов (СО): в качестве СО использовались CRS скополетина, бергаптена и псоралена (SigmaAldrich). Около 10 мг субстанций (точная навеска) помещали в мерную колбу на 50 мл и доводили до метки 96% спиртом этиловым (*исходный раствор*).

1,0 мл исходного раствора помещали в мерную колбу на 10 мл и доводили до метки смесью вода-ацетонитрил (1:1). 0,5 мл полученного раствора помещали в мерную колбу на 10 мл и доводили до метки смесью вода-ацетонитрил (1:1) (C_{СО} скополетина, псоралена и бергаптена = 0,001 мг/мл (0,00124 мг/мл, 0,00127 мг/мл и 0,00125 мг/мл, соответственно).

Условия хроматографирования: для испытания вводили пробу объемом 20 мкл, скорость потока подвижной фазы 1 мл/мин, температура термостата колонки 40°C, детектор диодно-матричный, длина волны детекции 220 нм. В качестве подвижной фазы (ПФ) использовали ацетонитрил (элюент А) и воду (элюент В). Для определения оптимального режима элюирования анализируемые вещества хроматографировали в следующих условиях: изократические режимы с концентрацией ацетонитрила 60%, 50% и 40%, а также градиентного режима элюирования 1-5 мин. 15-30% ацетонитрила, 5-20 мин. 30-50% ацетонитрила, 20-25 мин. 50% ацетонитрила. Время записи хроматограмм составило 10-20 минут мин.

Пригодность хроматографической системы, которая характеризовала адекватность подобранных условий, оценивали в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.2.0001.15 «Хроматография» [14] по следующим показателям: число теоретических тарелок (N), фактор асимметрии пика (A_s), разрешение между пиками (R_s) и относительное стандартное отклонение (RSD) времени удерживания и площади пиков СО кумаринов.

Содержание кумаринов и фуранокумаринов в корнеплодах сельдерея пахучего (%) определяли по формуле:

$$X(\%) = \frac{S_x \times a_0 \times P \times 10 \times 10 \times 1 \times 0,5 \times 100}{S_0 \times a \times 100 \times 50 \times 10 \times 10 \times 2 \times (100 - W)} = \frac{S_x \times a_0 \times P}{S_0 \times a \times 200 \times (100 - W)},$$

где S_x – площадь пика соответствующего фуранокумарина в испытуемом растворе;

a_0 – масса навески СО соответствующего фуранокумарина, мг;
 S_0 – площадь пика соответствующего фуранокумарина в растворе СО;
 a – масса навески сырья, мг;
 P – содержание соответствующего фуранокумарина в СО, %.

Результаты и обсуждение. Хроматограммы смеси СО кумаринов и испытуемого раствора (спиртового извлечения сельдерея) в оптимальном режиме элюирования (конц. ацетонитрила – 50%, время записи хроматограммы 12 мин) представлена на рисунках 2-3.

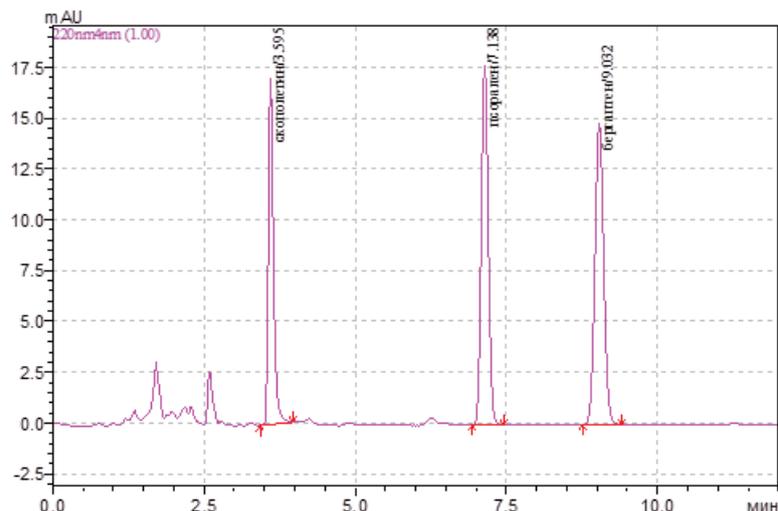


Рисунок 2. Хроматограмма раствора СО скополетина, псоралена и бергаптена

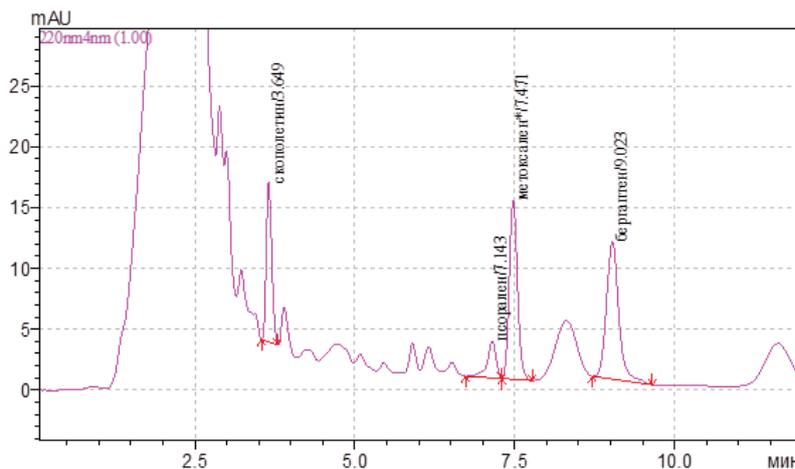


Рисунок 3. Хроматограмма испытуемого раствора (спиртового извлечения сельдерея)

Результаты оценки критериев пригодности хроматографической системы в оптимальных условиях хроматографирования приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Параметры пригодности хроматографической системы.

СО	RSD (t_R), %	RSD (S), %	N	A_s
Скополетин	0,35	0,66	7631	1,452
Псорален	0,19	0,58	15459	1,116
Бергаптен	0,18	0,52	16321	1,080

Разработка методики ВЭЖХ-анализа показала, что использование в качестве ПФ воды оптимально для анализа кумаринов и фуранокумаринов разного химического состава. Проверка пригодности хроматографической системы (табл. 2) смеси стандартных образцов ($n=5$), продемонстрировала значения RSD времен удерживания и площадей пиков бергаптена, псоралена и скополетина менее 1% и A_s входит в указанный ОФС.1.2.1.2.0001.15 «Хроматография» [14] диапазон. Таким образом, можно сделать вывод о том, что данная методика пригодна для качественного и количественного определения бергаптена, псоралена и скополетина.

Предварительная количественная оценка по предложенным хроматографическим условиям содержания фуранокумаринов в испытуемом образце сырья представлена в таблице 3. Учитывая отсутствие СО метоксалена его идентификацию

проводили по спектральным характеристикам в сравнении с его УФ-спектром по данным литературы [15] (рис. 4). Бергаптен и метоксален являются изомерами и, следовательно, имеют одинаковый отклик детектора. Поэтому количественное содержание метоксалена было рассчитано методом внутренней нормализации по сопоставлению с площадью бергаптена.

Таблица 3 – Количественное содержание фуранокумаринов в корнеплодах сельдерея

Показатель	Фуранокумарины			
	Скополетин	Псорален	Бергаптен	Метоксален*
$t_{R, \text{мин}}$	3.65	7.14	9.02	7.47
X (n=3)	0,0083 ± 0,0001	0,0016 ± 0,0001	0,0089 ± 0,0002	0,0080 ± 0,0003

*(идентификация по УФ-спектру, содержание рассчитано методом внутренней нормализации)

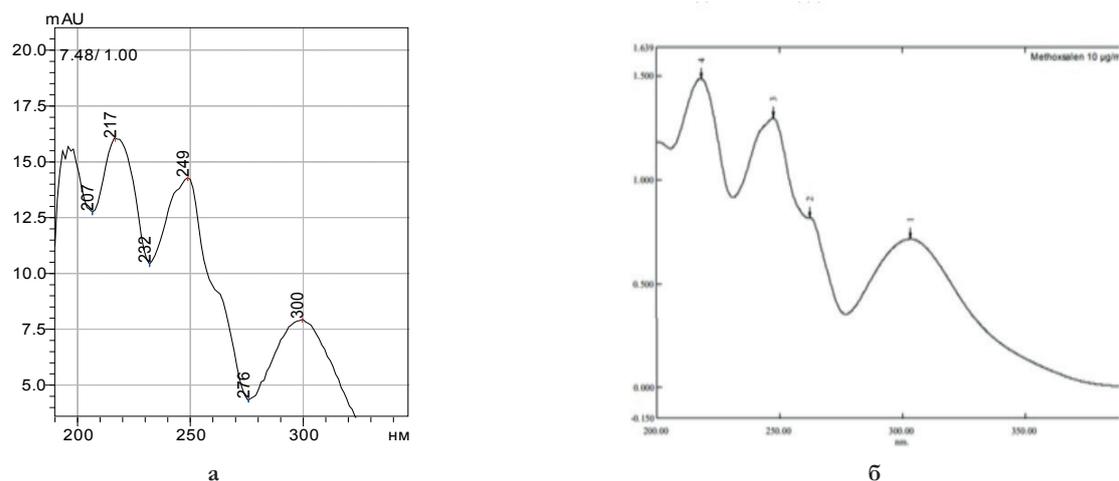


Рисунок 4 (а) УФ-спектр метоксалена:

4(а) – пик с временем удерживания 7.47 в испытуемом растворе; 4(б) – УФ-спектр метоксалена [15]

Результаты анализа спиртового извлечения сельдерея корневого показали содержание 0,0083 ± 0,0001% скополетина, 0,0016 ± 0,0001% псоралена, 0,0089 ± 0,0002% бергаптена, 0,0080 ± 0,0003% метоксалена.

Выводы. Разработана оптимальная экспрессная методика количественного определения бергаптена, псоралена и скополетина методом ВЭЖХ. Использование изократического режима элюирования с подвижной фазой ацетонитрил : вода (1:1) является щадящими для работы насосов и продолжительности эксплуатации хроматографической колонки. Время записи хроматограммы 12 минут позволяет использовать методику как экспрессный метод анализа в рутинных испытаниях растительного сырья. Для подтверждения работоспособности и воспроизводимости данной методики необходима дальнейшая процедура валидационной оценки.

Профиль кумаринов корнеплодов сельдерея пахучего представлен скополетинном, псораленом, бергаптенном и метоксаленом, однако их накопление в сырье относительно мало – 0,0083 ± 0,0001%, 0,0016 ± 0,0001%, 0,0089 ± 0,0002% и 0,0080 ± 0,0003% соответственно, что суммарно составляет около 0,025%. Можно сделать вывод о том, что выделение веществ данной группы в индивидуальном виде нецелесообразно, однако их содержание будет вносить вклад в фармакологическую составляющую фитокомпозиций сельдерея пахучего.

ЛИТЕРАТУРА

1. Riveiro M. [et al.]. Coumarins: Old Compounds with Novel Promising Therapeutic Perspectives // Current Medicinal Chemistry. 2010. Vol. 17(13). P. 1325–1338. doi:10.2174/092986710790936284
2. Medina Fernanda G. [et al.]. Coumarin heterocyclic derivatives: chemical synthesis and biological activity // Natural product reports. 2015. Vol. 32(10). P. 1472-1507. doi:10.1039/c4np00162a
3. Najda A. [et al.]. Identification and profile of Furanocoumarins from the ribbed celery (*Apium Graveolens* L. Var. *Dulce mill./Pers.*) // Food Science and Technology Research. 2015. Vol. 20(1). P. 67-75 doi: 10.3136/fstr.21.67
4. Chu Y. F. [et al.]. Antioxidant and antiproliferative activities of common vegetables // Journal of agricultural and food chemistry. 2002. Vol. 50(23). P. 6910-6916. doi: 10.1021/jf020665f
5. Vasanthkumar R., Jeevitha M. Evaluation of antiobesity activity of *Apium graveolens* stems in rats // Int J Chem Pharm Sci. 2014. Vol. 5(2). P. 159-163.
6. Jorge V. G. [et al.]. Vasorelaxant activity of extracts obtained from *Apium graveolens*: Possible source for vasorelaxant molecules isolation with potential antihypertensive effect // Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2013. Vol. 3(10). P. 776–779. doi: 10.1016/S2221-1691(13)60154-9
7. Zhang G. [et al.]. Simultaneous analysis of trans-and cis-isomers of 2-glucosyloxycinnamic acids and coumarin derivatives in *Dendrobium thysiflorum* by high-performance liquid chromatography (HPLC)-photodiode array detection (DAD)-electro-

- spray ionization (ESI)-tandem mass spectrometry (MS) // *Analytica chimica acta*. 2006. Vol. 571(1). P. 17-24. doi: 10.1016/j.aca.2006.04.062
8. Wang S. [et al.]. Simultaneous determination of 12 coumarins in bamboo leaves by HPLC // *Journal of AOAC International*. 2013. Vol. 96(5). P. 942-946. doi:10.5740/jaoacint.12-441
9. Jungen M. [et al.]. A pragmatic authenticity assessment of lemon (*Citrus limon* [L.] Burm. f.) juices by its profile of coumarins, psoralens, and polymethoxyflavones // *Food Control*. 2023. Vol. 146. P. 109529. doi:10.1016/j.foodcont.2022.109529
10. Li G. J. [et al.]. Determination of citrus juice coumarins, furanocoumarins and methoxylated flavones using solid phase extraction and HPLC with photodiode array and fluorescence detection // *Food chemistry*. 2019. Vol. 271. P. 29-38. doi:10.1016/j.foodchem.2018.07.130
11. ОФС.1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Том I. 2018. С. 894-910. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/897/#zoom=z> (Дата обращения: 24.02.2023)
12. Хацаюк А. С. [и др.]. Роль и значение высокоэффективной жидкостной хроматографии в практике высокотехнологичных лабораторных исследований // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2016. Т. 3. N 66. С. 215–219.
13. Arsenov D. [et al.]. Roots of *Apium graveolens* and *Petroselinum crispum*—Insight into phenolic status against toxicity level of trace elements // *Plants*. 2021. Vol. 10(9). P. 1785.
14. ОФС.1.2.1.2.0001.15 “Хроматография” // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Том I. 2018. С. 845-872. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/848/#zoom=z> (Дата обращения: 26.02.2023)
15. Unde S., Kurup N. Development and Validation of Ultraviolet Spectroscopic Method for Estimation of Methoxsalen in Bulk using Methanol and Phosphate Buffer (pH 7.4) // *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2021. Vol. 55(2). P. S572-S579. doi:10.5530/ijper.55.2s.129

SUMMARY

DEVELOPMENT OF AN OPTIMAL METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF FURANOCOUMARINS BY HPLC

Surbееva E.S., 2nd year postgraduate student, **Shurakova V.S.**, 3rd year student, **Efremova U.A.**, 4th year student
 Supervisor: **Terninko I.I.**, Doctor of Pharmacy, Associate Professor, Head of TL (CQCM),
 Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry (ORCID: 0000-0002-2942-1015)
 St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: valeriya.shurakova@spcpu.ru

Developed the express and resource-saving method of quantitative determination of coumarins by HPLC method and estimates their content in alcohol extraction from the roots of *Apium graveolens* L. It is shown that the use of isocratic mode of elution and neutral moving phase positively affects the time of chromatogram recording and promote the sparing use of chromatographic equipment.

Although the accumulation of this group of BASs in celery is relatively small – total of about 0.025% – the study of these substances and their raw materials is very relevant due to their diverse pharmacological properties.

Keywords: *furanocoumarins, Apium graveolens* L, *celeriac, quantitative definition, HPLC, metabolic regulation.*

REFERENCES

- Riveiro M. [et al.]. Coumarins: Old Compounds with Novel Promising Therapeutic Perspectives // *Current Medicinal Chemistry*. 2010. Vol. 17(13). P. 1325–1338. doi:10.2174/092986710790936284
- Medina Fernanda G. [et al.]. Coumarin heterocyclic derivatives: chemical synthesis and biological activity // *Natural product reports*. 2015. Vol. 32(10). P. 1472-1507. doi:10.1039/c4np00162a
- Najda A. [et al.]. Identification and profile of Furanocoumarins from the ribbed celery (*Apium Graveolens* L Var. Dulce mill./Pers.) // *Food Science and Technology Research*. 2015. Vol. 20(1). P. 67-75 doi: 10.3136/fstr.21.67
- Chu Y. F. [et al.]. Antioxidant and antiproliferative activities of common vegetables // *Journal of agricultural and food chemistry*. 2002. Vol. 50(23). P. 6910-6916. doi: 10.1021/jf020665f
- Vasanthkumar R., Jeevitha M. Evaluation of antiobesity activity of *Apium graveolens* stems in rats // *Int J Chem Pharm Sci*. 2014. Vol. 5(2). P. 159-163.
- Jorge V. G. [et al.]. Vasorelaxant activity of extracts obtained from *Apium graveolens*: Possible source for vasorelaxant molecules isolation with potential antihypertensive effect // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2013. Vol. 3(10). P. 776–779. doi: 10.1016/S2221-1691(13)60154-9
- Zhang G. [et al.]. Simultaneous analysis of trans-and cis-isomers of 2-glucosyloxycinnamic acids and coumarin derivatives in *Dendrobium thysiflorum* by high-performance liquid chromatography (HPLC)-photodiode array detection (DAD)-electrospray ionization (ESI)-tandem mass spectrometry (MS) // *Analytica chimica acta*. 2006. Vol. 571(1). P. 17-24. doi: 10.1016/j.aca.2006.04.062
- Wang S. [et al.]. Simultaneous determination of 12 coumarins in bamboo leaves by HPLC // *Journal of AOAC International*. 2013. Vol. 96(5). P. 942-946. doi:10.5740/jaoacint.12-441
- Jungen M. [et al.]. A pragmatic authenticity assessment of lemon (*Citrus limon* [L.] Burm. f.) juices by its profile of coumarins, psoralens, and polymethoxyflavones // *Food Control*. 2023. Vol. 146. P. 109529. doi:10.1016/j.foodcont.2022.109529

10. Li G. J. [et al.]. Determination of citrus juice coumarins, furanocoumarins and methoxylated flavones using solid phase extraction and HPLC with photodiode array and fluorescence detection // Food chemistry. 2019. Vol. 271. P. 29-38. doi:10.1016/j.foodchem.2018.07.130
11. OFS.1.2.1.2.0005.15 «High-performance liquid chromatography» // The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. I. 2018. P. 894-910. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/897/#zoom=z> (Accessed: 24.02.2023)
12. Khatsayuk A. S. [et al.]. The role and significance of high-performance liquid chromatography in the practice of high-tech laboratory research // Health. Medical ecology. The science. 2016. Vol. 3(66). P. 215-219. DOI:10.18411/es.d-2016-146
13. Arsenov D. [et al.]. Roots of *Apium graveolens* and *Petroselinum crispum*—Insight into phenolic status against toxicity level of trace elements // Plants. 2021. Vol. 10(9). P. 1785
14. OFS.1.2.1.2.0001.15 «Chromatography» // The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. I. 2018. P. 845-872. Available at: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (Accessed: 26.02.2023)
15. Unde S., Kurup N. Development and Validation of Ultraviolet Spectroscopic Method for Estimation of Methoxsalen in Bulk using Methanol and Phosphate Buffer (pH 7.4) // Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research. 2021. Vol. 55(2). P. S572-S579. doi:10.5530/ijper.55.2s.129

УДК 615.28; 004

ПРИМЕНЕНИЕ IN SILICO МЕТОДОВ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ ДОКИНГА ЛЕВОФЛОКСАЦИНА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ С АКТИВНЫМ ЦЕНТРОМ РЕЦЕПТОРА

Суханова В.А., студ. 4 курса

Руководитель: Успенская Е.В., доктор фарм. наук, профессор (ORCID: 0000-0003-2147-8348)

ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»

117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия

E-mail: vasuhanova@mail.ru

В данной работе приведены результаты *in silico* методов молекулярного моделирования для поиска центров связывания ДНК-гиразы II с молекулой левофлоксацина, антимикробного средства класса фторхинолонов 3-го поколения. Методами компьютерного моделирования посредством молекулярного докинга найден сайт связывания с аминокислотным остатком в активном центре белка-рецептора [1-3]. Применение *in silico* методов позволило в короткий срок обнаружить потенциальные сайты связывания рецептора для стыковки с молекулой левофлоксацина, а также подтвердить уже известный активный центр «в кармане» ДНК-гиразы II. Данный подход обеспечивает высокую прогнозирующую способность математического моделирования для определения лиганд-рецепторного взаимодействия [4].

Ключевые слова: левофлоксацин, ДНК-гираза II, молекулярный докинг, *in silico* методы, *Achilles Blind Docking Server*, *Asp87*.

Разработка нового лекарственного средства (ЛС) представляет собой сложный процесс, включающий себя, также, подробное описание механизмов лигандо-рецепторного взаимодействия. Компьютерное моделирование, применяемое в качестве *in silico* подходов на многих этапах разработки ЛС, способствует сократить затраты и время, связанные с открытием лекарств, направляя экспериментальные исследования в русло оценки эффективности небольшой выборки средств-претендентов. Такие *in silico* подходы, как молекулярный докинг (Molecular Docking, MD), виртуальный скрининг (Virtual Screening, VS) и др. становятся незаменимым дополнением к дорогостоящему экспериментальному процессу высокопроизводительного скрининга [1].

Молекулярный докинг является одним из наиболее часто используемых методов, основанных на структурном дизайне лекарственных средств из-за его способности предсказывать со значительной степенью точности конформацию низкомолекулярных лигандов в пределах соответствующего сайта связывания-мишени. После разработки первых алгоритмов в 1980-х годах молекулярный докинг стал важным инструментом в открытии лекарств. Алгоритмы молекулярной стыковки выполняют количественные прогнозы энергии связывания, обеспечивая ранжирование полученных соединений на основе средства к связыванию лиганд-рецепторных комплексов [2].

Возможность вычислительного скрининга больших библиотек соединений, которые или обладают сходством с известными ингибиторами (на основе лигандов), или комплементарностью в отношении структур-мишеней, доказала свою эффективность в определении наиболее терапевтически активных вещества с последующим экспериментальным подтверждением.

Представленный подход был успешно применен нами для стыковки левофлоксацина (Lvf) – молекулы лекарственного средства группы фторхинолона антибактериального действия с активным центром ДНК-гиразы II, что в перспективе позволит предсказать сайты связывания белков-мишеней с молекулами новых лекарственных соединений.

Цель исследования заключается в применении инновационных программных продуктов на основании методов компьютерного моделирования для обнаружения активного сайта связывания ДНК-гиразы II с молекулами фторхинолонов на примере левофлоксацина.

Материалы и методы. В качестве *in silico* методов предсказания спектров активности исследуемых структур были применены программные продукты: HyperChem – программа, реализующая методы квантовой химии и молекулярной динамики для квантово-механического обсчета и построения наиболее близкой к реальной структуре молекулы, сервер Achilles Blind Docking Server – программный продукт для осуществления алгоритмов докинга, и PyMol – система визуализации молекул и их взаимодействий для получения высококачественных трехмерных изображений.

Объектами исследования выступили структуры левофлоксацина (Lvf) и его белок-мишень – ДНК гираза *E. Coli*. Белковая структура взята с сервера Protein Data Bank (PDB), представляет собой домен связывания и расщепления ДНК (рис. 1).

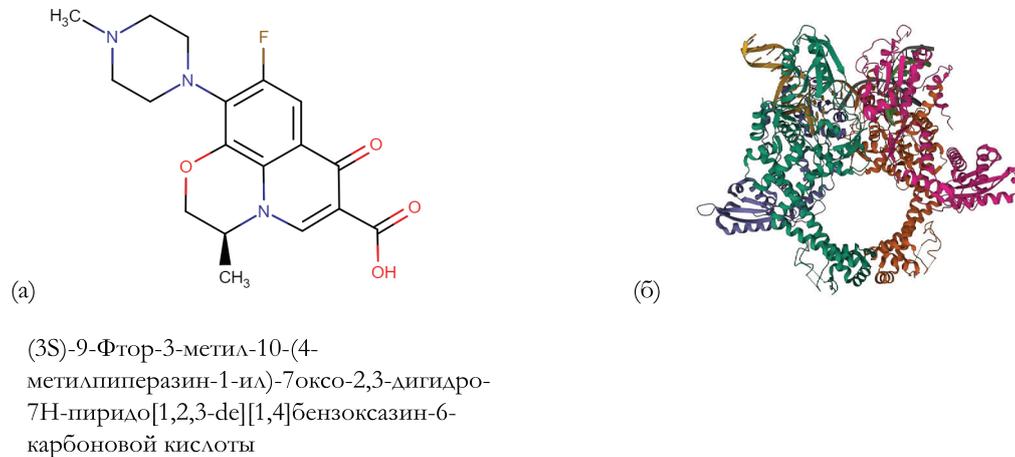


Рисунок 1. Объекты исследования: (а) – Структурная формула Lvf; (б) – 3д модель ДНК-гиразы II *E.Coli*

ДНК-гираза – уникальный фермент в бактериальных клетках, но не у высших эукариот. Это единственная топоизомераза, которая может вводить отрицательные суперспирали в ДНК, используя энергию гидролиза АТФ. Она в первую очередь отвечает за снятие напряжения, которое накапливается перед вилками репликации. Несмотря на то, что ДНК-гираза необходима для выживания клеток, она обладает потенциалом фрагментации генома, что позволяет использовать фторхинолоны для гибели бактериальной клетки.

Фторхинолоны связываются с ДНК во время прохождения ее нити и впоследствии интернализуются в расщепленную ДНК. Внутри субъединицы *gyrA* фермента фторхинолон образует водородные-связи с Ser83 и Asp87 через мостик из четырех молекул воды и иона магния (на примере ципрофлоксацина Cpf) (рис. 2).

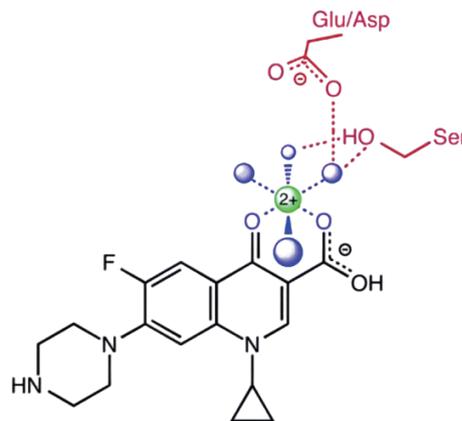


Рисунок 2. Структура комплекса между Cpf и субъединицей *gyrA*

У бактерий, устойчивых к фторхинолонам, мутации появляются в сайте связывания хинолона ДНК-гиразой и локализируются в аминокислотах Tyr122, Ser83 и Asp87. Этот конкретный домен субъединицы *gyrA* также известен как область, определяющая устойчивость к хинолонам, причем мутации в этой области приводят к неэффективному связыванию препарата активным центром молекулы с ферментом.

Результаты и обсуждение. Использование программных продуктов молекулярного докинга включает основные этапы:

1. прогнозирование конформации низкомолекулярного лиганда, его положения и ориентации в сайте связывания белка (поза белка);
2. оценка качества позы с помощью воспроизведения экспериментального режима связывания;
3. предиктивный докинг – качественная и количественная оценка активных соединений в сравнении с известными неэффективными средствами.

На результаты, как правило, влияет множество внешних по отношению к белку факторов, в связи с чем, алгоритм молекулярного докинга направлен на предсказание позы лиганда и оценку ее качества.

Применение методов молекулярного докинга позволило нам выявить эмпирически подтвержденный сайт связывания белка-рецептора с молекулой левофлоксацина [4]. С помощью продукта Achilles Blind Docking Server проведены расчеты структур для поиска минимальной энергии связывания и определения позы – последующей «стыковки» лекарственной молекулы в активном центре ДНК-гиразы.

Применение данного программного обеспечения (ПО) позволило, также обнаружить аминокислотные остатки в активном сайте рецептора, связанные с левофлоксацином (рис. 3).

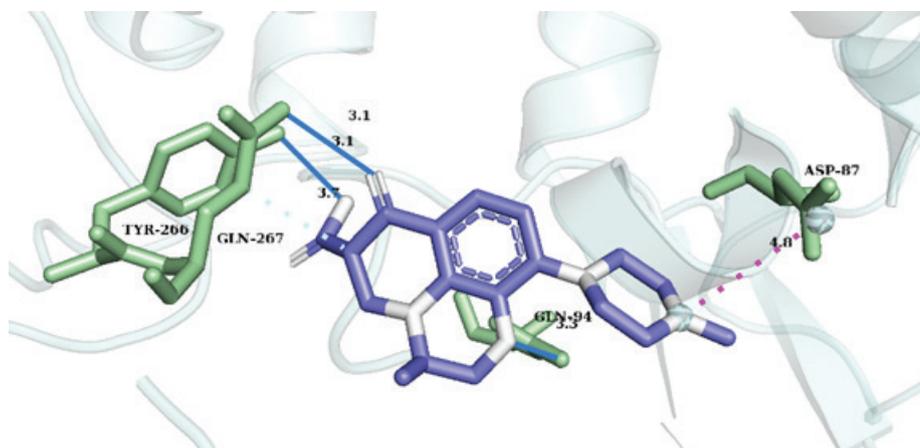


Рисунок 3. 3D-Модель межмолекулярных контактов молекулы Lvf с активным центром ДНК-гиразы

На изображении, полученном при помощи программы PyMol, показана интересующая нас водородная связь между 87-ым остатком аспариновой кислоты и левофлоксацином. Длина межмолекулярной связи между пиперазиновым азотом Lvf и ионизированной карбоксильной группой аспариновой кислоты, выделенная розовым цветом, составляет около 4.8 ангстрема. Показано [5], что мутации в этом сайте связывания вызывают в большинстве случаев резистентность бактерий к терапии фторхинолонами. Мутация в участке с аспариновой кислотой оказывает значительное влияние на сродство фторхинолонов к ДНК-гиразе II [6].

Выводы. Применен комплекс инновационных программных продуктов на основании методов компьютерного моделирования, позволивший обнаружить активный сайт связывания ДНК-гиразы II с фторхинолонами на примере левофлоксацина. Методом *in silico*, посредством молекулярного докинга, доступом к серверу Achilles Blind Docking Server, был обнаружен аминокислотный остаток Asp87, что позволило воспроизвести 3D-структуру супрамолекулярного комплекса «лиганд-рецептор».

Полученные результаты подтверждают актуальность метода молекулярного докинга в поиске сайтов связывания белка-мишени и молекулы лекарственного соединения, что позволит его активно применять в разработке новых лекарственных средств и доказательстве эффективности при их репозиционировании.

ЛИТЕРАТУРА

1. DiMasi J. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs // J Health Econ. 2016. N 47. P. 20–33. DOI: 10.1016/j.jhealeco.2016.01.012
2. Dighe S. Recent advances in DNA gyrase-targeted antimicrobial agents // European Journal of Medicinal Chemistry. 2020. Vol. 199. P. 112326. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112326
3. Yonezawa M. Analysis of the NH2-Terminal 87th Amino Acid of Escherichia coli GyrA in Quinolone-Resistance. Microbiology and immunology. 1995. N 39(7). P. 517-520. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1995.tb02236.x
4. Hooper D. Mechanisms of quinolone resistance. // Quinolone antimicrobial agents. 2003. P. 41-67. DOI: 10.1111/nyas.12830
5. Stanzione F. Use of molecular docking computational tools in drug discovery // Progress in Medicinal Chemistry. 2021. N 60. P. 273-343. DOI: 10.1016/bs.pmch.2021.01.004

SUMMARY

APPLICATION OF IN SILICO METHODS FOR MODELING THE MECHANISMS OF ANTIBACTERIAL LEVOFLOXACIN DOCKING WITH THE ACTIVE CENTER OF THE RECEPTOR

Sukhanova V.A., 4th year student

Advisor: Uspenskaya E.V., Dr. of Habilitation, full Professor (ORCID: 0000-0003-2147-8348)

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)

6 Miklukho-Maklaya St, Moscow, 117198, Russian Federation

E-mail: vasuhanova@mail.ru

This paper presents the results of *in silico* molecular modeling methods to search for binding centers of DNA gyrase II with a molecule of levofloxacin, an antimicrobial drug of the class of fluoroquinolones of the 3rd generation. The binding site with the amino acid residue is mentioned in scientific articles. The active center of the receptor protein was found by computer

modeling methods via molecular docking [1-3]. The usage of in silico methods made it possible in a short time to detect potential binding sites of the receptor for docking with the levofloxacin molecule, as well as to confirm the already known active center in the «pocket» of DNA gyrase II. This approach provides a high predictive ability of mathematical modeling to determine the ligand-receptor interaction [4].

Keywords: *levofloxacin, DNA gyrase II, molecular docking, in silico methods, Achilles Blind Docking Server, Asp87.*

REFERENCES

1. DiMasi J. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs// J Health Econ. 2016. N 47. P. 20–33. DOI: 10.1016/j.jhealeco.2016.01.012
2. Dighe S. Recent advances in DNA gyrase-targeted antimicrobial agents// European Journal of Medicinal Chemistry. 2020. Vol. 199. P. 112326. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112326
3. Yonezawa M. Analysis of the NH₂-Terminal 87th Amino Acid of Escherichia coli GyrA in Quinolone-Resistance. Microbiology and immunology. 1995. N 39(7). P. 517-520. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1995.tb02236.x
4. Hooper D. Mechanisms of quinolone resistance. //Quinolone antimicrobial agents. 2003. P. 41-67. DOI: 10.1111/nyas.12830
5. Stanzone F. Use of molecular docking computational tools in drug discovery //Progress in Medicinal Chemistry. 2021. N 60. P. 273-343. DOI: 10.1016/bs.pmch.2021.01.004

УДК 543.545

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИТАМИНОВ В1 И В6 В ПОЛИВИТАМИННОМ СИРОПЕ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Суязова О.С., студ. 2 курса, Иванова С.В., студ. 2 курса

Руководитель: Никитина Т.Г., к.х.н., доц. кафедры аналитической химии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: olga.suyazova@spcru.ru

Изучено влияние состава рабочего буферного раствора на определение витаминов В1 и В6 в поливитаминном сиропе, содержащем сорбитол и другие витамины группы В и С, методом капиллярного электрофореза. Показано, что стандартная методика электрофоретического определения с использованием боратного буферного раствора не позволяет определять витамин В6 в присутствии сорбитола. Приведены результаты определения витаминов В1 и В6 в сиропе методом капиллярного электрофореза с использованием фосфатного буферного раствора. Представлены данные об оценке воспроизводимости и правильности получаемых результатов анализа.

Ключевые слова: *витамины, сорбитол, поливитаминный сироп, капиллярный электрофорез, спектрофотометрия.*

Поливитаминные сиропы широко используются для профилактики гиповитаминозов при инфекционных заболеваниях, расстройствах функции желудочно-кишечного тракта и для лечения авитаминозов у детей. В связи с этим необходимым контролем над содержанием действующих веществ в этих лекарственных формах. Одним из видов поливитаминных сиропов является сироп, содержащий водорастворимые витамины группы В и С.

Количественное определение индивидуальных водорастворимых витаминов группы В проводят методом спектрофотометрии, тогда как для многокомпонентного определения витаминов в лекарственных препаратах используются высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) [1] или капиллярный электрофорез [2]. Однако при анализе сиропов, содержащих большое количество сахаров, использование ВЭЖХ может привести к разрушению сорбента хроматографической колонки, а при применении метода капиллярного электрофореза из-за присутствия макрокомпонентов сиропа наблюдается нестабильность фоновой линии прибора, что затрудняет идентификацию пиков витаминов на электрофореграмме [3]. Поэтому целью нашей работы была оптимизация условий определения витаминов В1 и В6 в поливитаминном сиропе методом капиллярного электрофореза.

Материалы и методы. В качестве объекта анализа был использован сироп следующего состава: никотиновая кислота 0,16 г, тиамин гидрохлорид (В1) 0,016 г, пиридоксин гидрохлорид (В6) 0,018 г, аскорбиновая кислота 0,9 г, рибофлавин (В2) 0,018 г, сорбитол 50,0 г, воды очищенной до 100,0 г.

Использованные реактивы: тиамин гидрохлорид (Sigma-Aldrich), пиридоксин гидрохлорид (Sigma-Aldrich), сорбитол (Sigma-Aldrich), Na₂HPO₄·12H₂O (ХИММЕД, «чда»), стандарт-титр натрий тетраборнокислый 10-водный (Вектон). Исходные растворы витаминов концентрациями 1 г/л (К(В1)=0,980 и К(В6)=1,00) готовили растворением точных навесок в мерных колбах на 10 мл. В качестве растворителя использовали дистиллированную воду. Стандартные растворы витаминов готовили разбавлением исходных растворов дистиллированной водой. При изучении влияния сорбитола на спектры поглощения витаминов и на электрофоретические подвижности витаминов готовили стандартные растворы с добавкой сорбитола. Концентрация сорбитола варьировалась в диапазоне 0 – 25 г/л.

В экспериментах были использованы аналитические весы САРТОГОСМ СЕ224-С, спектрофотометр Shimadzu mini-1240, автоматические дозаторы на 100 мкл, 200 мкл, 1000 мкл, 10 мл, иономер И-500 с рН-стеклянным комбинированным электродом ЭКС-10601/7, система капиллярного электрофореза «Капель-104Г» с кварцевым капилляром (внутренний диаметр 75 мкм, внешний 365 мкм, общая длина капилляра – 60 см, длина капилляра до детектора – 50 см). Все анализы проводились при напряжении 20 кВ, ввод пробы осуществляли давлением 30 мбар в течение 5 с. Длина волны детектирования 254 нм. Для регистрации электрофореграмм использовали компьютерную программу «Мультихром 1.5 для Windows».

Для исследования различных условий анализа были использованы боратный и фосфатный буферные растворы. Боратный буферный раствор приготавливали согласно инструкции к стандарт-титру. Фосфатный буфер готовили растворением точной навески $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ в 50 мл воды. рН растворов контролировали на рН-метре: для боратного буфера рН=9,18, для фосфатного – рН=8,8. При проведении капиллярного электрофореза использовали 0,02М фосфатный буфер, полученный разбавлением исходного в 5 раз.

Результаты и обсуждение. В предварительных экспериментах была использована методика определения витаминов с использованием боратного буферного раствора. Было установлено, что пик В6 находится в системном пике (рис. 1), что делает невозможным его определение. Было выдвинуто предположение, что в капилляре происходит взаимодействие тетрабората натрия, пиридоксина и сорбитола, вызывающее искажение фоновой линии на электрофореграмме.

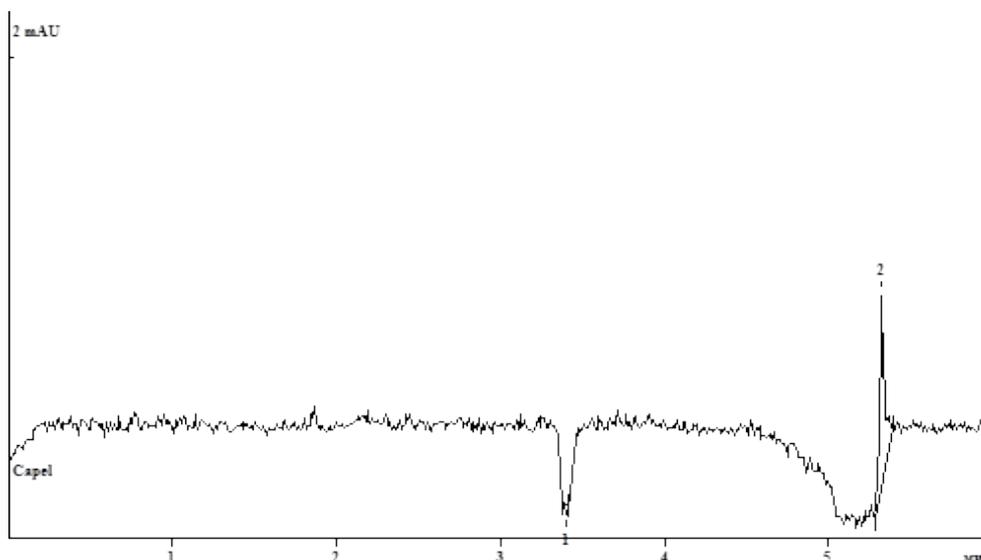


Рисунок 1. Электрофореграмма раствора витамина В6 (10 мг/л) с добавкой сорбитола (25 г/л). 0.05 М боратный буферный раствор (1 – электроосмотический поток, 2 – В6)

Поэтому было проведено изучение спектров поглощения индивидуальных растворов В1 и В6 с концентрацией 10 мг/л в различных буферных системах с добавкой и без добавки сорбитола, составы которых представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Составы растворов В1 и В6 для изучения спектров поглощения витаминов

№	Состав буферного раствора	Концентрация сорбитола, С, г/л
1	Водный раствор	0
2	Водный раствор	25
3	Боратный буфер, рН=9.18	0
4	Боратный буфер, рН=9.18	25
5	Фосфатный буфер, рН=8.8	0
6	Фосфатный буфер, рН=8.8	25

Полученные экспериментальные данные представлены на рисунке 2.

Было установлено, что спектр поглощения витамина В1 практически не зависит ни от состава буферного раствора, ни и от добавки сорбитола, поскольку длины волн максимумов поглощения составляют примерно 232 нм и 263 нм, а значения $A=0,367$ и $A=0,302$, соответственно. Для витамина В6 спектр в боратном буферном растворе существенным образом отличается от спектра поглощения в водном растворе и в фосфатном буферном растворе: наблюдается изменение количества пиков от одного до двух, а также изменение длин волн максимумов поглощения с 287 нм до 246 нм и 317 нм и A от 0,303А до 0,208А и 0,265А соответственно. Добавка сорбитола в боратный буферный раствор приводит к гиперхромному сдвигу в спектре поглощения витамина В6. На основании полученных экспериментальных данных можно сделать вывод о том, пиридоксин взаимодействует как с борат-ионом, так и с сорбитолом, что приводит к искажению фоновой линии на электрофореграмме.

Поэтому фосфатный буфер был выбран для дальнейшей оптимизации условий определения витаминов В1 и В6 в поливитаминном сиропе методом капиллярного электрофореза. Было установлено, что наблюдается стабильная фоновая линия и пики витаминов хорошо отделены от системного пика, обусловленного электроосмотическим потоком. На рис.3 представлена электрофореграмма разделения витаминов В1 и В6 в модельном растворе с добавкой сорбитола при использовании фосфатного буфера.

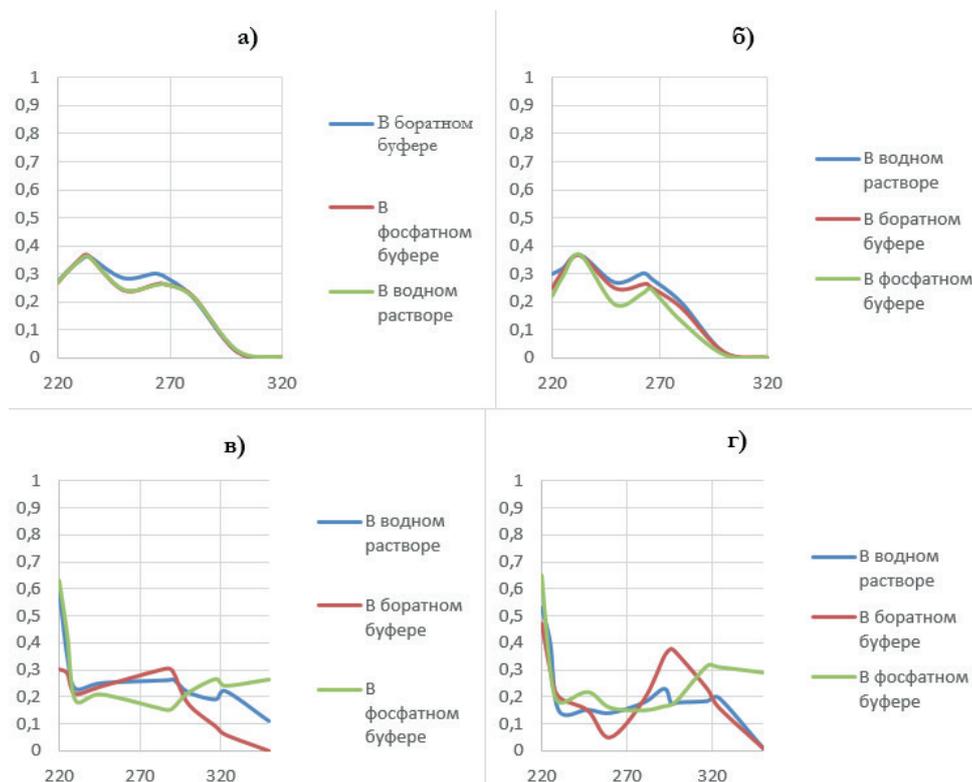


Рисунок 2. Спектры поглощения витаминов В1 и В6 в исследуемых растворах: а – В1 в растворах без сорбитола, б – В1 в растворах с добавкой сорбитола, в – В6 в растворах без сорбитола, г – В6 в растворах с добавкой сорбитола

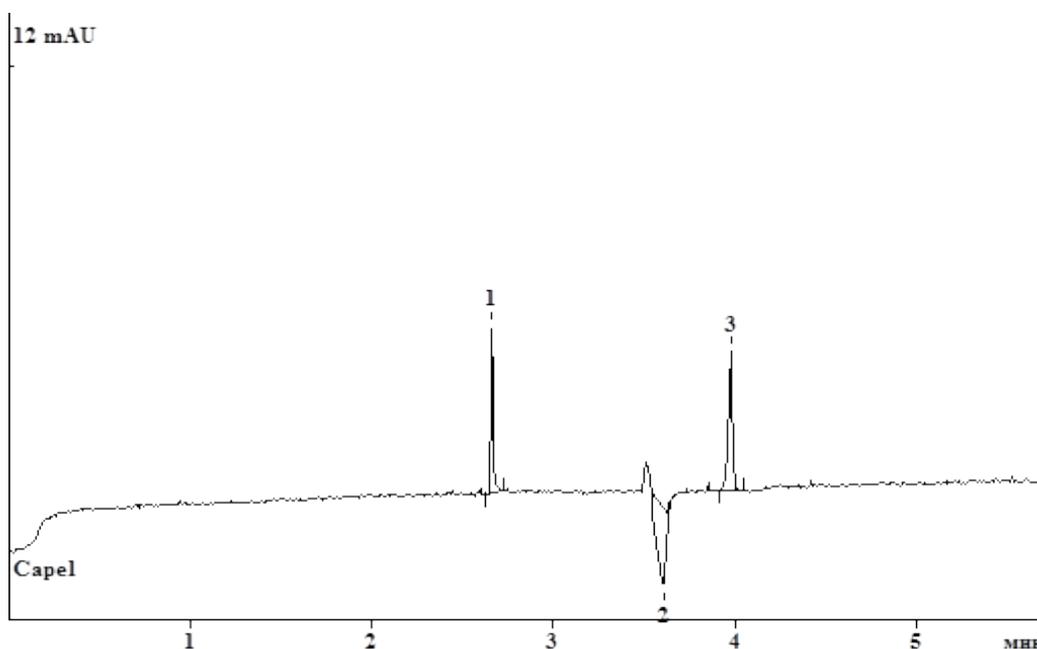


Рисунок 3. Электрофореграмма раствора витаминов В1 и В6 (по 10 мг/л) с добавкой сорбитола (25 г/л). 0.02 М фосфатный буферный раствор (1 – витамин В1, 2 – электроосмотический поток, 3 – витамин В6)

Было изучено влияние концентрации сорбитола в анализируемой пробе на высоты и площади пиков витаминов. Методом капиллярного электрофореза анализировали растворы, в которых концентрация каждого из витаминов составляла 10 мг/л, а концентрация сорбитола варьировалась от 0 до 25 г/л. Полученные экспериментальные данные представлены на рис. 4.

Было установлено, что изменение концентрации сорбитола сильнее сказывается на высоте и площади пика витамина В1, чем витамина В6. Однако, при концентрации сорбитола > 10 г/л площадь пиков становится практически постоянной. По данным эксперимента были рассчитаны относительные разбросы значений высот и площадей пиков. Для В1 разбросы значений площадей и высот пиков составили соответственно 0,21 и 0,65, а для В6 – 0,14 и 0,71 соответственно, что свидетельствует о том, что в качестве аналитического сигнала для обоих витаминов корректнее брать площадь.

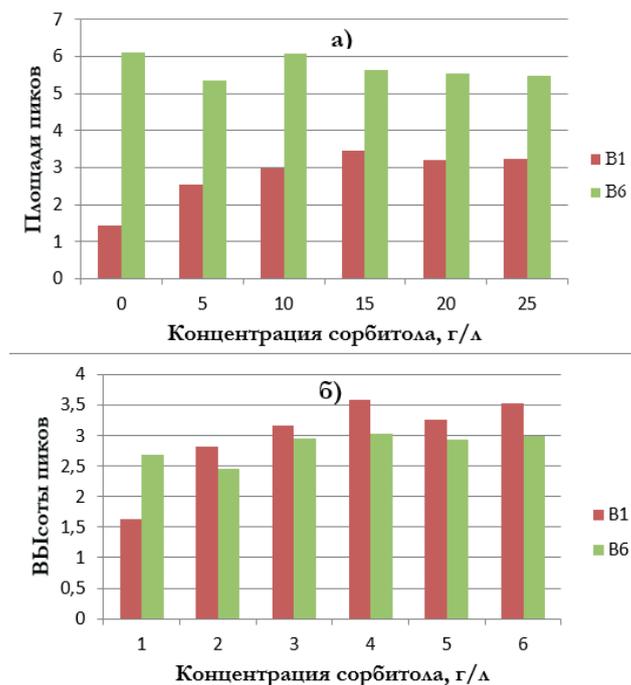


Рисунок 4. Диаграммы зависимости площадей (а) и высот (б) пиков витаминов В1 и В6 от концентрации сорбитола в растворе

Следующим этапом эксперимента был анализ сиропа методом капиллярного электрофореза. Пробоподготовка сиропа включала в себя его разбавление в 10 раз дистиллированной водой. Было установлено, что для получения воспроизводимых результатов анализа сиропа необходимо промывать капилляр новым буферным раствором после каждых 3 анализов. Типичная электрофореграмма разделения анионов в сиропе представлена на рис. 5. Помимо витаминов В1 и В6 на электрофореграмме присутствуют пики витамина В2, аскорбиновой и никотиновой кислот.

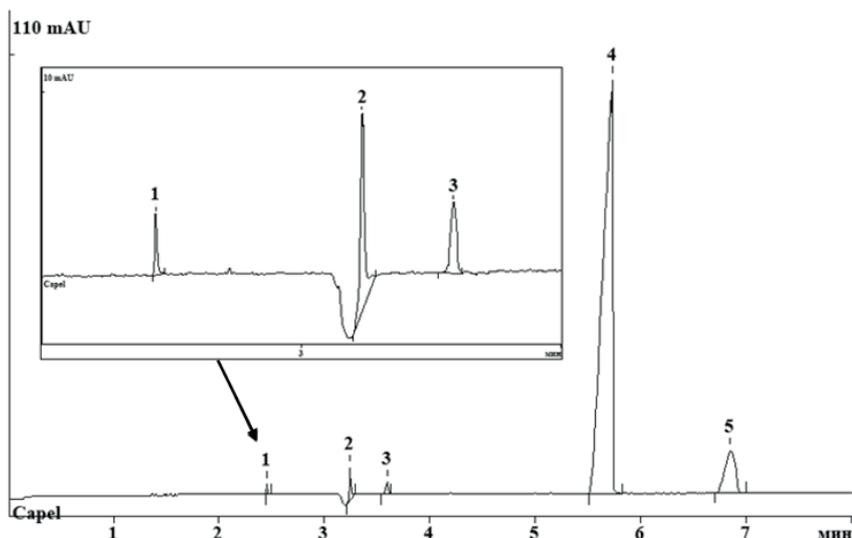


Рисунок 5. Электрофореграмма разделения пробы сиропа. Пики: 1 – витамин В1, 2 – электроосмотический поток и витамин В2, 3 – витамин В6, 4 – аскорбиновая кислота, 5 – никотиновая кислота

Для расчета содержания витаминов В1 и В6 в сиропе были использованы методы внешнего стандарта и метод стандартной добавки. В качестве стандартных растворов использовались растворы, полученные из исходных растворов витаминов разбавлением и добавлением навески сорбитола. Для расчета по методу стандартной добавки были приготовлены пробы сиропа (разбавлением его аликвот в 10 раз) с добавками витаминов по 20 мг/л. Полученные

результаты представлены в таблице 2. При использовании метода внешнего стандарта наблюдается большая систематическая погрешность определения витамина В1. Поэтому для одновременного определения витаминов В1 и В6 в сиропе предпочтительнее использовать метод стандартной добавки, полученные экспериментальные данные хорошо согласуются с теоретическими.

Таблица 2 – Результаты количественного определения витаминов В1 и В6 в сиропе

	Содержание В1 в 1 г сиропа, мг	Содержание В6 в 1 г сиропа, мг
Теоретическое (по исходным данным)	0,16	0,18
По методу внешнего стандарта	0,052 ± 0,018	0,19 ± 0,02
По методу добавки	0,16 ± 0,02	0,15 ± 0,04

Заключение. Оптимизированы условия определения витаминов В1 и В6 в поливитаминном сиропе методом капиллярного электрофореза, обоснован выбор рабочего буферного раствора. Показано, что для уменьшения систематической погрешности анализа необходимо использовать для расчета содержания витаминов В1 и В6 в сиропе метод стандартной добавки.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.23.23 Витамины. Коферменты

31.19.29 Анализ органических веществ

ЛИТЕРАТУРА

1. ОФС.1.2.3.001715 «Методы количественного определения витаминов» // Государственная фармакопея РФ. XIII изд., Т. 1. 2015. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol1/#798> (дата обращения: 20.01.2023)
2. Комарова Н. В., Каменцев Я. С. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ». Санкт-Петербург: ООО Веда. 2006. 212 с.
3. ГОСТ Р 58254-2018 Мед натуральный. Определение водорастворимых витаминов методом капиллярного электрофореза. Москва: Стандартинформ, 2018. 19 с.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF CONDITIONS FOR THE DETERMINATION OF VITAMINS B1 AND B6 IN MULTIVITAMIN SYRUP BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS

Suyazova O.S. 2th year student, Ivanova S.V. 2th year student

Advisor: Nikitina T.G., PhD, assistant professor of the department of analytical chemistry

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: olga.suyazova@spcpu.ru

The influence of the composition of the buffer solution on the determination of vitamins B1 and B6 in multivitamin syrup containing sorbitol and other vitamins of groups B and C by capillary electrophoresis was investigated. It is shown that the standard method of electrophoretic determination using a borate buffer solution does not allow the determination of vitamin B6 in the presence of sorbitol. The results of the determination of vitamins B1 and B6 in syrup by capillary electrophoresis using a phosphate buffer solution are introduced. Data on the assessment of reproducibility and accuracy of the obtained analysis results are presented.

Keywords: *vitamins, sorbitol, multivitamin syrup, capillary electrophoresis, spectrophotometry.*

REFERENCES

1. OFS.1.2.3.001715 «Metody kolichestvennogo opredeleniya» // Gosudarstvennaja farmakopeja RF. XII ed. Vol. 1. 2015. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol1/#798> (Accessed: 20.01.2023) (in Russ.)
2. Komarova N. V., Kamentsev Y. S.. Practical guide to the use of capillary electrophoresis systems «KAPEL». Saint Petersburg: LLC Veda. 2006. 212 p. (in Russ.)
3. GOST R 58254-2018 Natural honey. Determination of water-soluble vitamins by capillary electrophoresis method. Moscow : Standartinform, 2018. 19 p. (in Russ.)

**АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СПОСОБ СПЕКТРОФЛУОРИМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ПРИМЕСИ АЛЮМИНИЯ****Толстикова А.А.**, студ. 5 курса (ORCID: 0009-0007-6400-9951),**Вишняков Е.В.**, асп. 3 года обучения (ORCID: 0000-0002-4716-7866)Руководитель: **Тернинко И.И.**, докт. фарм. наук, доцент,

начальник ИЛ ЦККАС СПХФУ, профессор кафедры фармацевтической химии (ORCID: 0000-0002-2942-1015)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: aleksandra.tolstikova@spcru.ru

В данной работе рассматривается возможность применения методики спектрофлуориметрического определения примеси алюминия с помощью рутина в качестве альтернативы методике, представленной в Государственной Фармакопее Российской Федерации XIV. Предлагаемая авторами методика исключает применение высокотоксичного растворителя (хлороформа) и заменяет дорогостоящий лиганд (8-оксихинолин) на более дешёвый рутин, комплексы которого с металлами также обладают способностью к флуоресценции. Валидация проводилась в соответствии с требованиями ОФС «Валидация аналитических методик» для допустимых примесей по трём параметрам «Специфичность», «Предел обнаружения», «Линейность». Методика показала свою состоятельность при оценке содержания допустимой примеси алюминия в субстанции калия хлорида.

Ключевые слова: спектрофлуориметрия, рутин, алюминий, примеси, валидация, контроль качества.

Вопросы стандартизации и контроля качества лекарственных средств продолжают оставаться актуальными направлениями развития фармацевтического анализа, так как являются основным способом оценки эффективности и безопасности ЛС. Одним из основных элементов качества ЛС являются примеси, к оценке которых предъявляются строгие требования. Так, примеси металлов, в т.ч. и алюминия, на сегодняшний момент находятся в фокусе специалистов аналитического сектора, ведь содержащиеся в ЛС металлы могут оказывать токсическое действие на организм [1]. Алюминий – экзогенный фактор в развитии анемии, рахита, а также болезни Альцгеймера [2]. На данный момент в ГФ РФ XIV представлена методика спектрофлуориметрического определения алюминия с использованием 8-оксихинолина в хлороформе, которая применяется в анализе некоторых фармацевтических субстанций: лимонная кислота, калия хлорид, натрия хлорид, вода для инъекций, вода очищенная [3, 5-10]. Но учитывая токсическое действие хлороформа на организм и дороговизну лиганда (8-оксихинолина), а также трудоемкость представленной в ГФ методики, встает вопрос о поиске альтернативного метода определения алюминия. Руководствуясь тем, что рутин может образовывать флуоресцирующие комплексы с катионами металлов [4] и при этом является более доступным лигандом по сравнению с 8-оксихинолином, целесообразность его использования для контроля содержания алюминия в различных лекарственных средствах с помощью спектрофлуориметрического метода является оправданной. Исходя из этого **целью** настоящего исследования является создание альтернативной методики спектрофлуориметрического определения алюминия с помощью рутина.

Задачи исследования:

- определить длину волны возбуждения и эмиссии комплекса алюминия с рутином;
- подобрать условия анализа, опираясь на методику, представленной в ГФ;
- разработать альтернативную методику определения примеси алюминия;
- провести валидацию предложенной методики;
- апробировать данную методику на субстанции калия хлорида.

Материалы и методы. В качестве материалов исследования применялись следующие субстанции и реактивы: алюминия сульфат технически очищенный (ГОСТ 12966-85), рутин Sichuan Guangsong Pharmaceutical Co., Ltd., Китай), аммоний уксуснокислый (ГОСТ 3117-78) уксусная кислота ледяная (ГОСТ 19814-74), калия хлорид (ГОСТ 4234-77), вода деионизированная.

Подбор оптимальных условий с целью создания альтернативной методики определения содержания примеси алюминия в лекарственных средствах с дальнейшей её апробацией опирался на уже имеющиеся подходы, представленные в ГФ РФ ОФС.1.2.2.2.0001.15 Алюминий и ФС.2.2.0009.15 Калия хлорид.

Определение оптимальной длины волны возбуждения и эмиссии комплекса алюминия с рутином проводилось с использованием спектрофлуориметра *FL 6500* (PerkinElmer, USA) в режиме синхронизированного сканирования. Раствор комплекса готовили следующим образом: в мерную колбу на 50 мл добавили 10 мл стандартного раствора алюминий-иона (1 мкг/мл) (ОФС.1.2.2.2.0001.15 Алюминий) и 10 мл раствора рутина в 70% спирте с концентрацией 0,5 мг/мл, перемешали, довели до метки ацетатным буферным раствором pH 6, приготовленным с использованием pH-метра (Mettler Toledo, USA) по методике, приведённой в ОФС.1.3.0003.15 Буферные растворы. Предварительно определяли интенсивность флуоресценции рутина с концентрацией 0,1 мг/мл при длине волны возбуждения и эмиссии комплекса.

Построение градуировочной зависимости интенсивности флуоресценции комплекса от содержания алюминия (мкг) осуществлялось для оценки валидационных параметров «Предел обнаружения» и «Линейность» (ОФС.1.1.0012.15 Вали-

дация аналитических методик). В мерные колбы на 50 мл добавляли стандартный раствор алюминий-иона 1 мкг/мл – 2 мл, 3 мл, 4 мл, 5 мл и 6 мл соответственно. В каждую из пяти колб добавляли 10 мл раствора рутина концентрацией 0,5 мг/мл, доводили до метки ацетатным буфером pH 6. Измеряли интенсивность флуоресценции комплекса рутина с алюминием при его характерной длине волны возбуждения (445 нм) и длине волны эмиссии (565 нм). Граничные значения содержания алюминий-иона (2 мкг, 3 мкг, 5 мкг, 6 мкг) в растворах подбирались исходя из предельной концентрации (не более 0,0001 %), установленной для субстанции калия хлорида (ФС.2.2.0009.15 Калия хлорид).

Результаты и обсуждения. На рисунке 1 представлены спектры возбуждения и эмиссии комплекса, на которых отмечены соответствующие максимумы. Исходя из этого можно сделать вывод о том, что наибольшая интенсивность флуоресценции при 565 нм возникает при длине волны возбуждения в 445 нм.

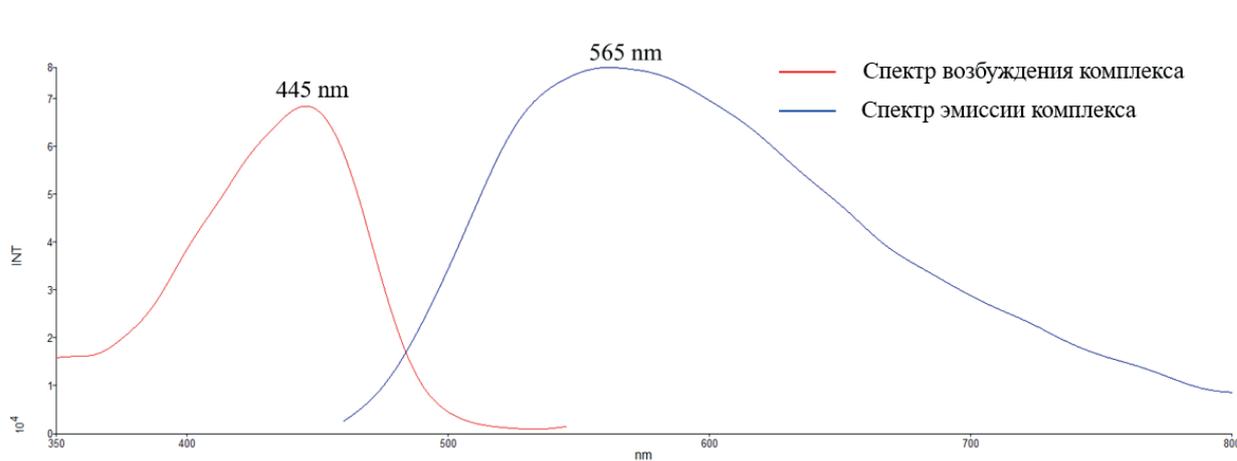


Рисунок 1. Спектры возбуждения и эмиссии комплекса рутина с алюминием

Альтернативный подход определения алюминия в субстанции калия хлорида опирался на методику, представленную в ГФ ФС.2.2.0009.15 Калия хлорид (алюминий): испытуемый раствор (4,0 г субстанции в 100 мл воды и 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6) помещают в делительную воронку, встряхивают с двумя порциями по 20 мл 8-оксихинолина в хлороформе 5г/л, затем еще с 10 мл этого раствора. Хлороформные слои отделяют и собирают в мерные колбы на 50 мл, доводят до метки хлороформом. Эталонный раствор (4 мл стандартного раствора алюминий-иона (1 ppm), 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6 и 98 мл воды) и контрольный раствор (10 мл ацетатного буферного раствора pH 6 и 100 мл воды) обрабатывают аналогично. Измеряют интенсивность флуоресценции испытуемого, эталонного и контрольного растворов при длине волны возбуждения 392 нм и длине волны флуоресценции 518 нм. Флуоресценция испытуемого раствора не должна превышать флуоресценцию эталонного раствора.

В предложенной выше методике предлагается заменить 8-оксихинолин в хлороформе на рутин в 70 % спирте. Таким образом, в альтернативном подходе исключается использование токсичного растворителя, а также происходит замена дорогостоящего лиганда (8-оксихинолина) на более дешевой (рутин). Стоит отметить и экспрессность альтернативной методики по сравнению с предусмотренной ГФ в связи с отсутствием проведения экстракции алюминия из водной фазы в хлороформ, содержащий лиганд. Было отмечено, что оптимальным значением pH для связывания металла с лигандом является 6,0. При более высоких значениях водородного показателя увеличивается вероятность связывания катиона алюминия с ОН-группами, что приводит к искажению получаемых данных. Объем рутина (0,5 мг/мл), который необходимо добавить к навеске, содержащей алюминий-ион, составил 10 мл, что оптимально с точки зрения избытка лиганда и чувствительности методики.

Исходя из вышесказанного, мы предлагаем следующую альтернативную методику определения примеси алюминия в субстанции калия хлорида: в мерную колбу на 50 мл к испытуемому раствору (4,0 г субстанции калия хлорида в 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6) добавляют 10 мл раствора рутина в 70% спирте 0,5 г/мл, доводят до метки ацетатным буферным раствором pH 6. В мерную колбу на 50 мл к эталонному раствору (4 мл стандартного раствора алюминий-иона 1 мкг/мл) и контрольному раствору (10 мл ацетатного буферного раствора pH 6) добавляют 10 мл раствора рутина в 70% спирте 0,5 мг/мл, доводят до метки ацетатным буферным раствором pH 6. Измеряли интенсивность флуоресценции испытуемого, эталонного и контрольного растворов при характерной длине волны возбуждения (445 нм) и длине волны флуоресценции (565 нм) комплекса алюминия с рутином. Флуоресценция испытуемого раствора не должна превышать флуоресценцию эталонного раствора.

Валидацию методики проводили по параметрам «Специфичность», «Предел обнаружения», «Линейность».

Специфичность. Экспериментально подтверждено, что присутствие сопутствующих компонентов не влияет непредусмотренным образом на результат анализа, так как комплекс алюминия с рутином имеет характерные только для него длину волны возбуждения 445 нм и длину волны флуоресценции 565 нм. Оценка специфичности методики проводилась на модельных смесях известного состава, содержащий комплекс. Значения максимумов на спектрах возбуждения и эмиссии составили 445 ± 2 нм и 565 ± 2 нм, соответственно.

Линейность. Построение градуировочной зависимости проводилось на 5 пробах с различным содержанием алюминий-иона (2 мкг, 3 мкг, 4 мкг, 5 мкг, 6 мкг). Линейная зависимость интенсивности эмиссии ($\lambda_{em} = 565$ нм, $\lambda_{ex} = 445$ нм) от

содержания алюминия представлена на рисунке 2. Коэффициент корреляции 0,9959 (>0,99). Уравнение калибровочной кривой имеет следующий вид:

$$y = 9305.243x + 10700.841 \quad (1)$$

где 9305.243 (b) – коэффициент чувствительности, 10700.841 – свободный член

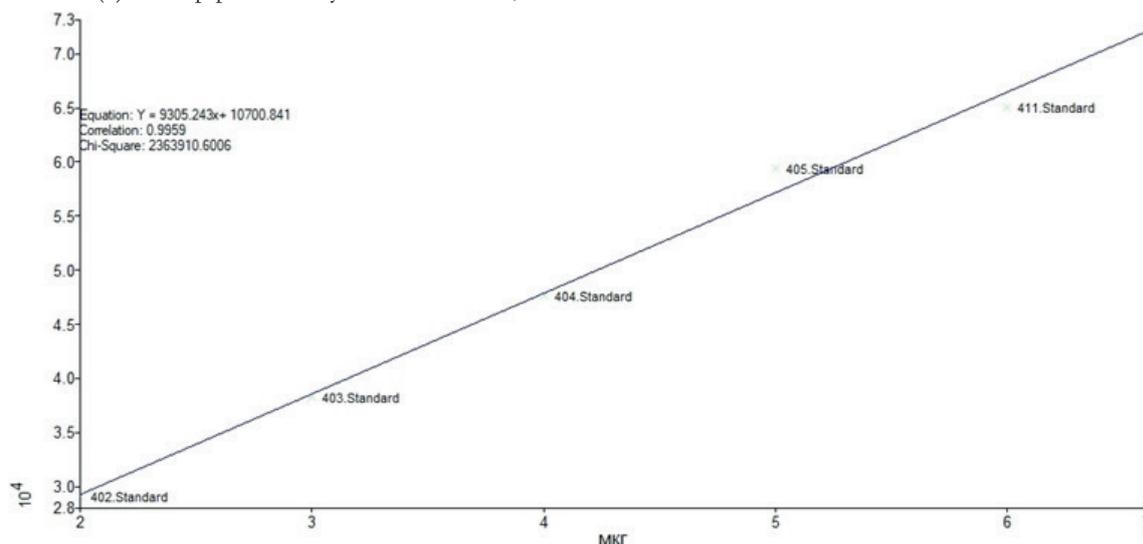


Рисунок 2. Калибровочная зависимость интенсивности флуоресценции комплекса алюминия с рутинотом от концентрации алюминий-иона

Предел обнаружения. Предел обнаружения (ПО) находят по величине стандартного отклонения сигнала и угловому коэффициенту калибровочного графика:

$$ПО = 3.3 \times \frac{S}{b} = \frac{3.3 \times 1785.23}{9305.243} = 0.63 \text{ мкг} \quad (2)$$

где S – стандартное отклонение аналитического сигнала; b – коэффициент чувствительности, представляющий собой отношение аналитического сигнала к определяемой величине (тангенс угла наклона калибровочной кривой) (уравнение 1). Стандартное отклонение аналитического сигнала оценивалось путём определения интенсивности флуоресценции раствора рутинотина с концентрацией 0,1 мг/мл (контрольный раствор).

Апробация методики осуществлялась на субстанции калия хлорида. В таблице представлены значения интенсивностей эталонного, контрольного и испытуемых растворов.

Таблица – Значения интенсивностей эталонного, контрольного и испытуемых растворов

№	Интенсивность эталонного раствора (I_2) (0,0001%)	Интенсивность контрольного раствора (I_3)	Интенсивность испытуемого раствора (I_1)	Заключение
1	47720,18	1785,23	6353,78	$I_2 - I_3 > I_1 - I_3$
2			7324,28	$I_2 - I_3 > I_1 - I_3$
3			7208,78	$I_2 - I_3 > I_1 - I_3$

Исходя из данных, представленных в таблице, можно сделать заключение о том, что содержание алюминия в субстанции калия хлорида не превышает содержание алюминия в эталонном растворе (не более 0,0001%). Следовательно, данная субстанция удовлетворяет требованию нормативной документации.

Заключение. В ходе проведенной исследовательской работы была разработана альтернативная методика определения примеси алюминия с помощью рутинотина спектрофлуориметрическим методом. Были определены длины волн возбуждения и эмиссии для комплекса рутинотина с алюминием при 445 нм и 565 нм соответственно. Для предложенной методики по обнаружению предельного содержания примесей алюминия в ЛС необходимо было рассчитать следующие валидационные параметры «Специфичность», «Предел обнаружения», «Линейность». Специфичность характеризуется конкретными значениями длин волн возбуждения и флуоресценции комплекса. В ходе построения калибровочной зависимости интенсивности эмиссии от концентрации алюминий-иона был рассчитан коэффициент регрессии 0,9959 (>0,99) и выведено уравнение графика линейной функции (1). Предел обнаружения составил 0,63 мкг (2). Данная методика была апробирована на субстанции калия хлорида. Результаты исследования показали, что содержание алюминия в субстанции не превышает предельную концентрацию (не более 0,0001%), заявленную в нормативной документации (т.е. интенсивность флуоресценции испытуемого раствора меньше интенсивности флуоресценции эталона).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Испытания проводили с использованием парка оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 31.19.03: Теоретические вопросы аналитической химии
31.19.15: Анализ неорганических веществ

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева Н. Ю. Современные направления обеспечения безопасности лекарственных средств // Актуальные проблемы естественных наук. 2015. С. 93-98.
2. Мартынова М. О., Козырев К. М., Албегова Ж. К. К вопросу современных представлений влияния алюминия на живые организмы // Современные проблемы науки и образования. 2014. N 2. С. 302-302.
3. Васильева В. И. [и др]. Спектральные методы анализа. Москва: Издательство Лань. 2014. 416 с.
4. Федосеева Г. М. [и др]. Фитохимический анализ растительного сырья, содержащего флавоноиды: методическое пособие по фармакогнозии. Иркутск. 2009. 67 с.
5. ОФС.1.2.2.2.0001.15 «Алюминий» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. I. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/> (дата обращения 20.02.2023).
6. ФС.2.1.0024.15 «Лимонная кислота» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. II. 2018. С. 943-946. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (дата обращения 20.02.2023).
7. ФС.2.2.0009.15 «Калия хлорид» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. II. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (дата обращения 20.02.2023).
8. ФС.2.2.0014.15 «Натрия хлорид» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. II. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (дата обращения 20.02.2023).
9. ФС.2.2.0019.15 «Вода для инъекций» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. II. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (дата обращения 20.02.2023).
10. ФС.2.2.0020.15 «Вода очищенная» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. II. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (дата обращения 20.02.2023).
11. ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методов» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. I. 2018. С. 276-288. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/> (дата обращения 20.02.2023).

SUMMARY

ALTERNATIVE METHOD OF SPECTROFLUORIMETRIC DETERMINATION OF ALUMINUM IMPURITY

Tolstikova A.A., 5th year student (ORCID: 0009-0007-6400-9951),
Vishnyakov E.V., postgraduate student 3rd year of study (ORCID: 0000-0002-4716-7866)
Supervisor: **Terninko I.I.**, Dr. Pharmaceutical sciences, Associate Professor,
Head of the Testing laboratory of the Center for Quality Control of Medicines SPCPU,
Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry (ORCID: 0000-0002-2942-1015)
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376, St. Petersburg, Prof. Popova d. 14, Russian Federation
E-mail: aleksandra.tolstikova@specpu.ru

This paper considers the possibility of using the spectrofluorimetric determination of aluminum impurities using rutin as an alternative to the method presented in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV Edition. The method proposed by the authors excludes the use of a highly toxic solvent (chloroform) and replaces an expensive ligand (8-hydroxyquinoline) with a cheaper rutin, whose complexes with metals also have the ability to fluorescence. Validation was carried out in accordance with the requirements of the OFS «Validation of analytical techniques» for permissible impurities in three parameters «Specificity», «Detection limit», «Linearity». The technique has shown its consistency in assessing the content of permissible aluminum admixture in the potassium chloride substance.

Keywords: *spectrofluorometry, rutin, aluminum, impurities, validation, quality control*

REFERENCES

1. Zaitseva N. Y. Modern directions of ensuring the safety of medicines // Actual problems of natural sciences. 2015. P. 93-98.
2. Martynova M. O., Kozыrev K. M., Albegova Z. K. On the issue of modern ideas of the influence of aluminum on living organisms // Modern problems of science and education. 2014. Vol. 2. P. 302-302.
3. Vasilyeva V. I. [et al.]. Spectral methods of analysis. Moscow: Lan Publishing House. 2014. 416 p.
4. Fedoseeva G. M. [et al.]. Phytochemical analysis of plant raw materials containing flavonoids: a methodological guide to pharmacognosy. Irkutsk. 2009. 67 p.

5. OFC.1.2.2.2.0001.15 “Aluminum” // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. T. I. 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/> (accessed 20.02.2023).
6. FS.2.1.0024.15 “Citric acid” // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. II. 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (Accessed 20.02.2023).
7. FS.2.2.0009.15 “Potassium chloride” // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. II. 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (Accessed 20.02.2023).
8. FS.2.2.0014.15 “Sodium chloride” // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. II. 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (Accessed 20.02.2023).
9. FS.2.2.0019.15 “Water for injection” // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. II. 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (Accessed 20.02.2023).
10. FS.2.2.0020.15 “Purified water” // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. II. 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (Accessed 20.02.2023).
11. OFS.1.1.0012.15 “Validation of analytical techniques” // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. T. I. 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/> (Accessed 20.02.2023).

УДК 542.06:543.645.6

ПЛАНИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТА ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ СИНТЕЗА ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА

Тропова А.И., студ. 5 курса

Руководители: **Криштанова Н.А.**, к. фарм. н., доцент каф. фармацевтической химии (ORCID: 0000-0002-4761-2077),
Никольская С.К., ИО Генерального директора ООО «Пептидные технологии»
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
E-mail: anastasiya.tropona@spspu.ru

В статье описываются методика проведения эксперимента по совершенствованию синтеза дельта-сон индуцирующего пептида и полученные результаты. Целесообразность коррекции синтеза объясняется наличием трудноотделяемых примесей, а предотвращение их образования позволит снизить стоимость конечного продукта. В работе дана характеристика пептида, описаны его применение, стадии получения и особенности этих стадий. Так же представлено объяснение появлению некоторых примесей и возможности их устранения.

Ключевые слова: *дельта-сон индуцирующий пептид (ДСИП), Дельталан, стресс, синтез, пептидная цепь, примеси.*

В настоящее время применяется дельта-сон индуцирующий пептид (ДСИП) как средство для коррекции нарушений при алкоголизме и стрессах и не имеет аналогов. Метод получения данного пептида был предложен еще в 90-е года прошлого столетия и незначительно изменялся. Этот метод называется твердофазным синтезом. Он основан на сборке пептида на нерастворимой полимерной подложке последовательным присоединением остатков аминокислот с защищенными α -амино- и боковыми группами.

Несмотря на довольно короткую аминокислотную последовательность (пептид состоит из 9 аминокислот Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu), синтез пептида сопровождается низким выходом целевого продукта. Предположительно это связано с наличием трудно отделяемых примесей. Коррекция синтеза позволит снизить материальные затраты на исходные компоненты и ускорит процесс производства.

Цель: получение фармацевтической субстанции дельта-сон индуцирующего пептида с максимальным выходом.

Задачи:

1. Изучить структуру и свойства дельта-сон индуцирующего пептида;
2. Изучить основы твердофазного синтеза пептидов;
3. Составить схему синтеза дельта-сон индуцирующего пептида;
4. Выявить возможности уменьшения содержания примесей в конечном продукте;
5. Проанализировать получившийся продукт.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся ДСИП. В начале исследования нами были изучены данные литературы и обобщены сведения о свойствах ДСИП и методах его синтеза и анализа. Далее провели серию экспериментов на площадке ООО «Пептидные технологии» в период с октября 2022 г. по февраль 2023 г. в рамках поставленных задач. Синтез был осуществлен путем твердофазного способа получения пептидов. Анализ проводился на высокоэффективном жидкостном хроматографе марки SHIMADZU.

Изучаемый пептид стал известен в 1977 г. группой швейцарских ученых – М. Монье и Г. Шоненбергера, который сообщили о выделении фактора пептидной природы Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu (WAGGDASGE) из церебральной венозной крови кроликов, подвергнутых низкочастотной гипногенной электростимуляции таламуса. Несмотря на то, что с момента появления первых сведений о дельта-сон индуцирующем пептиде прошло более 45 лет, никаких новых, основанных на последних достижениях науки и с использованием современных технологий,

исследований не проводилось. Что делает изучение данного соединения на основе передового опыта особенно актуальным.

Дельта-сон индуцирующий пептид обладает широким спектром биологических эффектов: гипногенным, противосудорожным, антиалкогольным, антимиастатическим, иммуномодулирующим, кардиотропным, антиоксидантным, нейропротективным, геропротективным. Однако применение нашло только антиалкогольный и антиоксидантный эффекты [1].

В Российской Федерации официально применяется только один препарат пептида – Дельтаран. Данный препарат применяется для лечения и профилактики стресс-индуцированных состояний, а также в терапии алкогольного абстинентного синдрома и первичного патологического влечения к алкоголю. Однако он не включен в клинические рекомендации по данным заболеваниям [2]. Дельтаран выпускается в виде ампул с лиофилизированным порошком или пористой массой белого цвета без запаха, хорошо растворимой в воде. В ампуле содержится 0,3 мг дельта-сон индуцирующего пептида и 3 мг глицина. Препарат предназначен для интраназального применения [3].

Адекватных аналогов препарата в мире нет. Фирмой Ciba-Geigy, был создан препарат Asea 1024 и фирмой Hoffmann La Roche препарат Clinalfa. Asea 1024 обладает более узким спектром действия, не является прямым дериватом ДСИП и содержит чужеродные для организма человека субстанции, в силу чего имеет ряд побочных, в том числе аллергенных, действий. Дельтаран, благодаря своей эндогенности, побочных действий не имеет и его терапевтический интервал практически не имеет границ. В сравнении с Дельтараном, Clinalfa имеет более узкую сферу применения: наркология и расстройства сна, его способ употребления – внутривенный менее удобен, кроме того, он, по меньшей мере, в три раза дороже Дельтарана [3].

В основе получения пептидов лежит твердофазный синтез. Твердофазный синтез пептидов был введен в 1963 г. с целью преодолеть многие из проблем промежуточных стадий очистки, связанных с синтезом пептидов в растворе. При твердофазном синтезе аминокислоты собираются в пептид любой необходимой последовательности, в то время как один конец цепи (например, С-конец) закреплен на нерастворимом носителе. Как только на носителе (подложке) собрана нужная последовательность, пептид отщепляют (то есть деблокируют) с носителя. Двумя стандартными защитными группами для α -аминогрупп соединяемых аминокислот являются *tert*-butyloxycarbonyl (Boc), которую удаляют сильной кислотой, и fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), которую удаляют основанием. Метод твердофазного синтеза относится к удобному способу производства пептидов с использованием комбинации обеих этих защит для α -аминогрупп в одном синтезе на недорогой 2-хлортритилхлоридной смоле на полимерной подложке (полистирол сополимер дивинилбензол).

При разработке синтеза пептидов твердофазным способом с использованием любой из указанных выше схем защиты α -аминогрупп важно, чтобы любые реакционноспособные «боковые группы» составляющих пептид аминокислот были в ходе сборки цепи защищены от нежелательных химических реакций. Необходимо также, чтобы выбранные для защиты различных боковых групп химические группы не удалялись реагентами, используемыми для снятия защиты с α -аминогрупп. В-третьих, важно, чтобы связь растущей пептидной цепи с частицей смолы была устойчива к действию реагентов, используемых в процессе сборки цепи для удаления любых типов защиты α -аминогрупп. В случае схемы защиты α -аминогрупп с использованием Fmoc, защита боковых групп должна быть устойчива к действию щелочных реагентов, используемых для удаления Fmoc. На практике эти защитные группы для боковых цепей обычно удаляют слабокислотными реагентами после завершения сборки пептидной цепи. Если используется схема защиты α -аминогрупп с использованием Boc, защита боковых групп должна быть устойчива к действию слабо кислотного реагента, используемого для снятия группы Boc в каждом цикле. На практике эти защитные группы для боковых цепей в схеме защиты α -аминогрупп с помощью Boc обычно удаляют безводным HF после завершения сборки пептидной цепи. В результате выделение и очистка промежуточных и целевых производных пептидов сводились просто к фильтрованию и тщательной промывке твердого полимера для удаления всех избыточных реагентов и побочных продуктов, остающихся в растворе [4].

Эксперимент по синтезу дельта-сон индуцирующего пептида начали с получения малых количеств вещества и отработки схемы получения (далее малый синтез).

Малый синтез проводился в 15 мл шприце на полимерном носителе и прикрепленному к нему линкеру – 2-хлортритилхлориду. Стадии синтеза можно описать в общем виде следующим способом. На первой стадии к линкеру присоединяют молекулу субстрата А. Молекула А иммобилизуется, но сохраняет способность реагировать с другим реагентом В (стадия 2). Продукт АВ остается на смоле, что позволяет отделить его от избытка реагента В (и побочных продуктов) простым промыванием. Можно добавлять все новые реагенты, последовательно усложняя исходный субстрат А, главное, чтобы линкер в этих реакциях оставался неизменным. Линкер L подбирается так, чтобы его связь со смолой S была более прочна, чем с субстратом А. Тогда на последней стадии целевое соединение АВ можно отделить от смолы, разрушив его связь с линкером. Понятно, что связь L–AB должна расщепляться в мягких условиях, не повреждая ни само соединение (связь A–B), ни контакт линкера со смолой (связь L–S) [5, 6].

Подготовка смолы: 1 г смолы загрузили в шприц, залили дихлорметаном (DCM), выдерживали в течение 5 мин и отфильтровывали смолу (набухание смолы).

Стадия 1. Иммобилизация N-защищенной аминокислоты на полимерном носителе.

Первой стадией схемы является иммобилизация аминокислоты на полимерный носитель. Для того, чтобы избежать таких побочных процессов, как образование олигопептидов, аминокислоту предварительно защищают. Как правило, используют N-защищенные аминокислоты, и образующаяся связь между аминокислотой и носителем является связью амидного или сложноэфирного типа. В данном синтезе использовалась 9Н-флуоренилметоксикарбонильная защита (Fmoc). Предпочтение было отдано именно этой защитной группе по ряду причин: во-первых, как уже говорилось выше, снятие Boc требует использования токсичной фтороводородной кислоты [4], во-вторых, Fmoc-производные аминокислот являются стандартными и используются в многотоннажном синтезе, а поэтому доступны и дешевы.

К смоле добавляли раствор С-концевой аминокислоты Fm-Glu(OtBu)-OH в дихлорметане и диизопропилэтиламин (DIPEA), перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смолу отфильтровывали и обрабатывали 2×10 мл смесью DCM/метанол/DIPEA (17:2:1) в течение 10 мин, промывали 5×10 мл диметилформамидом (DMF).

Стадия 2. Деблокирование защищенной аминокислоты на полимерном носителе

На второй стадии требуется снять защитную группу для активации аминогруппы. В большинстве методик описан способ удаления защиты с использованием пиперидина. Однако данное соединение входит в список IV перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, соответственно его использование затруднено. Поэтому удаление Fmoc-защиты аминокислот проводится 20%-ным раствором диэтиламина (DEA) в DMF в течение сначала 5 мин, а затем еще 20 минут с промежуточной помывкой DMF в течение 1 мин. Данная процедура необходима из-за обильного образования дибензфульвена при снятии защитной группы. Диэтиламин, в отличие от пиперидина, не образует комплекс с выделяющимся дибензфульвеном, и его активный центр может вступить в реакцию с α-группой аминокислот.

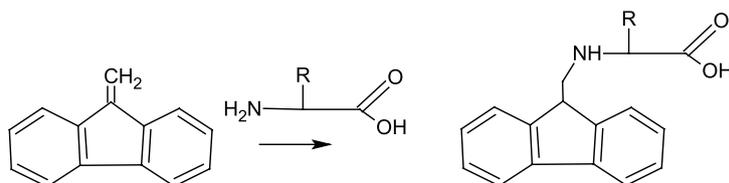


Рисунок 1. Схема взаимодействия дибензфульвена и аминокислоты

После снятия защиты смолу промывают 5 раз DMF для отмывки от продуктов разрушения Fmoc-защиты. Контроль за протеканием реакции возможен с помощью теста Кайзера. Для проведения этого теста необходимо отобрать небольшую пробу смолы, поместить в пенициллиновый флакон, промыть спиртом 5 раз. К смоле добавить несколько капель нингидрина и нагревать. Не должно наблюдаться синих зерен.

Стадия 3. Нарастивание цепи АК

Нарастивание цепи заключается в растворении аминокислоты в DMF и добавлении конденсирующих агентов: гидроксibenзотриазола (HOBT) и диизопропилкарбодимида (DIC). Они являются стандартной комбинацией, в основном за счет их дешевизны, а также значительного количества статистических данных о рацемизации аминокислот.

Тем не менее, второй аминокислотой в последовательности является глицин, который обладает достаточно кислыми свойствами. В комбинации с HOBT глицин создает кислые условия среды, которые могут способствовать подсытению других аминокислот. Это в итоге приведет к удвоению аминокислот в последовательности. В связи с этим используется следующая комбинация конденсирующих агентов: гидроксibenзотриазол-тетраметилурония гексафторфосфат (HBTU), HOBT и DIPEA.

К следующим защищенным аминокислотам добавляли гидроксibenзотриазол (HOBT) и диизопропилкарбодимида (DIC). Так же перемешивали и деблокировали.

Стадия 4. Снятие целевого соединения с полимерных носителей

Большинство линкеров при твердофазном органическом синтезе расщепляются в кислой среде. Для этого используется «коктейль»: трифторуксусная кислота (CF₃COOH), вода (H₂O), триизопропилсилан (TIS) в соотношении 95:2,5:2,5.

Триизопропилсилан – легкоалкилирующееся соединение, предохраняет ароматическое ядро триптофана от окисления.

Вода необходима для инактивации трет-бутильного катиона, образующегося при снятии защит с боковых групп аминокислот.

На данной стадии наиболее вероятно образование нежелательных примесей, поэтому были использованы скевинджеры – «мусорщики», такие как этандитиол. Он «собирает» активные частицы, образующиеся при кислотном деблокировании, и предохраняет от алкилирования азота в индольном кольце триптофана.

Далее раствор отправляется в морозилку на 30 мин. После чего коктейль загружается в шприц и оставляется на 2 часа. Раствор отфильтровывают, упаривают, заливают охлажденным эфиром и высаживают пептид; сушат осадок.

Анализ пептида проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

После отработки синтеза на малых количествах субстратов был осуществлен большой синтез, который проводился в реакторе объемом 1 л. Стадии и их последовательность были идентичны предыдущему синтезу. Для ускорения процесса конденсации использовалась ИК-лампа, расположенная на расстоянии 30 см от реактора ($t_{\text{смеси}} = 30\text{ }^{\circ}\text{C}$).

В ходе твердофазного синтеза DSIP были получены 760 мг вещества в малом и 38,77 г вещества в большом синтезах. Чистота которых равнялась 88% и 88,65% соответственно. Главной примесью являлся DSIP с не снятой защитой на группе триптофана – неполное деблокирование защиты триптофана привело к образованию карбаминовой кислоты на индольном кольце. Данная примесь устраняется путем растворения вещества в 10% уксусной кислоте.

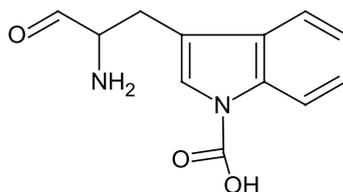


Рисунок 2. Триптофан с недоснятой защитой

Еще одной примесью предположительно являлось производное с удвоенным фрагментом Gly-Gly. Образование этой примеси можно избежать путем «пришивки» сразу двух глицинов (объединение двух стадий в одну). Однако это требует либо больших затрат, так как данная производная достаточно дорога, либо собственноручного синтеза, что требует дополнительной технологической схемы. Целесообразность использования таких фрагментов на данный момент не установлена.

Таким образом, было проведено два синтеза дельта-сон индуцирующего пептида и выделен продукт с чистотой более 88%. Определены некоторые примеси и возможности их устранения. Исследование продолжается и в дальнейшем планируется проанализировать влияние и установить структуру других сопутствующих примесей. Выяснение природы примесей поможет определить критическую точку в синтезе, коррекция которой приведет к увеличению выхода целевого продукта.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00 Химия

31.23.00 Биоорганическая химия. Природные органические соединения и их синтетические аналоги

31.23.27 Пептиды и белки

ЛИТЕРАТУРА

1. Михалева И. И. [и др.]. Пептид дельта-сна: наш путь от мифического фактора сна к эффективному лекарственному препарату Делтаран // Рос. биомед. журн. 2003. Т. 3. С. 279-307.
2. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Абстинентное состояние (синдром отмены) с делирием: клинические рекомендации / Рубрикатор клинических рекомендаций. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/590_1 (Дата обращения 24.02.2023)
3. Делтаран // Medline.ru. 2001. Т. 2. С. 57-65. URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom2/art16.phtml#1> (Дата обращения 26.02.2023)
4. Fmoc solid phase peptide synthesis. A practical approach / ed. W. C. Chan, P. D. White. Oxford: University press PAS. 2000. P. 376.
5. Бабаев Е. В., Ермолатьев А. С. Базовые приемы работы на твердой фазе: от азбуки пептидного синтеза к библиотекам неприродных аминокислот // Российский химический журнал. 2009. Т. 53. № 5. С. 42-56.
6. Christian A. G. N. Montalbetti and Virginie Falque Amide bond formation and peptide coupling // Tetrahedron. 2005. Vol. 61(46). P. 10827–10852

SUMMARY

PLANNING AN EXPERIMENT TO IMPROVE THE SYNTHESIS OF DELTA SLEEP-INDUCING PEPTIDE

Tropova A.I., 5th year student

Advisor: **Krishtanova N.A.**, c. pharm. sc., docent c. pharmaceutical chemistry (ORCID: 0000-0002-4761-2077),

Nikolskaya S.K., acting General Director of Peptide Technologies

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197022, Russia, St. Petersburg, st. Professor Popova, 14

E-mail: anastasiya.tropova@spcpu.ru

The article describes a methodology for an experiment to improve the synthesis of delta sleep-inducing peptide and the results. The feasibility of synthesis correction is explained by the presence of hard-to-removed impurities, and the prevention of their formation will reduce the cost of the final product. The work is given a characteristic of the peptide, describes its application, stages of obtaining and features of these stages. The explanation of some impurities and the possibility of their elimination is also predetermined.

Keywords: *delta sleep-inducing peptide (DSIP), Deltaran, stress, synthesis, peptide chain, impurities.*

REFERENCES

1. Mikhaleva I. I. [et al.]. Delta-sleep peptide: our path from the mythical sleep factor to the effective drug Deltaran // Russian Biomed. journal. 2003. Vol. 3. P. 279-307. (in Russ)
2. Mental and behavioral disorders caused by the use of psychoactive substances. Withdrawal condition (withdrawal syndrome) with delirium: clinical recommendations / Rubricator of clinical recommendations. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/590_1 (Accessed 24.02.2023) (in Russ)

3. Del'taran // Medline.ru. 2001. Vol. 2. P. 57-65. Available at: <http://www.medline.ru/public/art/tom2/art16.phtml#1> (Accessed 26.02.2023). (in Russ)
4. Fmoc solid phase peptide synthesis. A practical approach / ed. W. C. Chan, P. D. White. Oxford: University press PAS. 2000. P. 376..
5. Babaev E.V., Ermolat'ev D.S. Bazovye priemy raboty na tverdoj faze: ot azbuki peptidnogo sinteza k bibliotekam neprirodnyh aminokislot // Rossijskij himicheskij zhurnal. 2009. Vol. 53(5). P. 42-56. (in Russ)
6. Christian A. G. N. Montalbetti and Virginie Falque Amide bond formation and peptide coupling // Tetrahedron. 2005. Vol. 61(46). P. 10827–10852

УДК 57.2788

ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ КУЛЬТУРЫ РАСТИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ МЕТОДОМ ПОТЕНЦИОМЕТРИИ

Федоренко М.Д., студ. 2 курса

Руководитель: **Орехова И.А.**, к. б. н., доцент (ORCID: 0000-0003-4078-7023, Researcher ID: I-5507-2018)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: maksim.fedorenko@spspu.ru

Проведен сравнительный анализ доступности, точности, воспроизводимости методов количественного определения общей антиоксидантной активности биологически активных веществ клеток культуры растительной ткани. Оценена эффективность использования потенциометрического метода, как перспективного способа экспресс-диагностики антиоксидантов, содержащихся в биоматериале.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, потенциометрический метод, спектрофотометрический метод, культура ткани, антиоксиданты.

Цель данной работы заключается в проведении поиска и сравнения используемых методов анализа растительного лекарственного сырья и определения достоинств, недостатков и возможности использования потенциометрического метода для определения общей антиоксидантной активности.

Растительные клетки существенно отличаются от бактерий и особенно животных удивительным многообразием синтетических процессов. Количество биологически активных веществ, синтезируемых растениями, огромно. Все они, как правило, относятся к продуктам вторичного (специализированного) метаболизма. Вторичные метаболиты (ВМ) характеризуются таксономической специфичностью. Основное их назначение заключается в обеспечении биохимической адаптации растений к существованию в биоценозах. Так, среди вторичных метаболитов обнаружены соединения с инсектицидными, фунгицидными, бактерицидными, аллелопатическими свойствами, а также фитоалексины и вещества, подобные гормонам животных.

Особый интерес для человека представляют биологически активные субстанции ценные для медицины, парфюмерии, косметики и других отраслей промышленности, сельского хозяйства. К таким веществам вторичного синтеза относятся гликозиды, флавоноиды, дубильные вещества, лигнаны, эфирные масла, сапонины, алкалоиды, витамины, органические кислоты и минеральные соли и прочие органические молекулы. Большинство из них могут оказывать какое-либо фармакологическое воздействие на человека. Гликозиды обладают влиянием на сердечную мышцу – при токсических дозах сердечные гликозиды могут вызвать остановку миокарда, при терапевтических дозах – они способны вызвать кардиотоническое действие, так же гликозиды (антрагликозиды) способны оказывать слабительное действие. Сапонины характеризуются гемолитическими свойствами, растения, их содержащие обладают отхаркивающими и тонизирующими свойствами. Дубильные вещества – обладают кровоостанавливающими, антимикробными и противовоспалительными свойствами. Лигнаны могут применяться в качестве противоопухолевых, антимикробных и стимулирующих средств. Эфирные масла применяются как ароматизирующие средства. Алкалоиды обладают как седативными, так и стимулирующими свойствами, а также могут сужать сосуды, повышать артериальное давление и улучшать мозговое кровообращение. Витамины являются биохимическими соединениями, необходимые для нормального метаболизма человека. Органические кислоты и минеральные соли входят в биохимические процессы и физиологические процессы человека. Антиоксидантными свойствами в растениях обладают флавоноиды и каротиноиды, которые могут проявлять терапевтический эффект и способствовать оздоровлению организма в случае нарушения собственной антиоксидантной системы. [1]

Появление искусственно-синтезированных лекарств не уменьшило частоту использования растений в фармации – напротив, в последние десятилетия благодаря достижениями биотехнологии и биохимии стали активно изучаться культуры, выращенные на основе тканей растительного происхождения. Обусловлено это тем, что препараты растительного происхождения обладают высокой биологической активностью и безопасностью по сравнению с искусственно созданными веществами. Для получения различных БАВ в настоящее время широко используются культуры растительных тканей – метод, позволяющий получать, поддерживать рост и развитие недифференцированных растительных клеток с помощью питательной среды. Данный метод подразумевает под собой посев каллусной ткани на соответствующую

стерильную питательную среду. Благодаря недифференцированному характеру каллусной ткани, культуры растительных тканей позволяют изучать процессы онтогенеза и органогенеза растений, их генетические и биохимические механизмы, а также получать оздоровленные растения, проводить микроклональное размножение и сохранять уникальный для каждого вида генофонд. Относительная дешевизна и простота метода позволяет проводить массовые эксперименты с большим количеством однотипных линий. Культивируемые растительные клетки растут быстрее, нежели интактные растения, и в то же время обладают многими сходными элементами метаболизма, что и интактные растения. Данные два фактора позволяют получать и исследовать экономически ценные БАВ быстрее, нежели из интактных растений. Установлено, что продуктивность культивируемых клеток в результате клеточной селекции может значительно превышать продуктивность целых растений. Эта особенность широко используется для создания технологий промышленного получения БАВ. Помимо биосинтеза важных соединений, культивируемые клетки способны к биотрансформации, т.е. превращению дешевых предшественников в ценный конечный продукт. [1, 2, 3, 4, 5, 6]

Культура растительных тканей, в основном, сохраняет разнообразие БАВ растений, кроме того, изменение условий развития культуры растительной ткани (изменение температуры, состава питательной среды, освещенности и др.), дает возможность увеличить концентрацию БАВ относительно изначальной, вне зависимости от времени года и климата. Также, метод культуры растительных тканей подразумевает стерильность самой культуры, что приводит к чистым продуктам метаболизма. Это позволяет считать метод культуры тканей перспективным в экономическом плане направлением для получения БАВ – от витаминов до флавоноидов. [1, 4, 5, 6]

Важным показателем жизненного статуса клеток признано содержание в них компонентов, проявляющих антиоксидантную активность, поскольку антиоксиданты способны взаимодействовать с активными формами кислорода (АФК), восстанавливать его и не допускать опасного для клеток взаимодействия с АФК. Активные соединения кислорода образуются в результате неполного восстановления молекулярного кислорода O_2 , который в свою очередь вовлекается во многие метаболические процессы, такие как клеточное дыхание, митохондриальное окисление и т.п. В нормальных условиях АФК продуцируются в хлоропластах, митохондриях и пероксисомах клеток растений в малых количествах: концентрация супероксид анион-радикала $O_2^{\cdot-}$ и гидроксил-радикала HO^{\cdot} составляет около 10^{-11} М, а гидропероксидного радикала HO_2^{\cdot} – 10^{-8} М [7, 8]. Однако, при нарушении антиоксидантной системы организма, активные формы кислорода могут взаимодействовать со структурами клеток, что приводит к развитию различных патологических процессов и, как следствие, к болезням. Основными антиоксидантными свойствами в растительных клетках обладают флавоноиды и каротиноиды. Каротиноиды являются природными пигментами, которые кроме антиоксидантной активности могут обладать ещё противоопухолевой, иммуномодулирующей и антимутагенной активностью. [9]

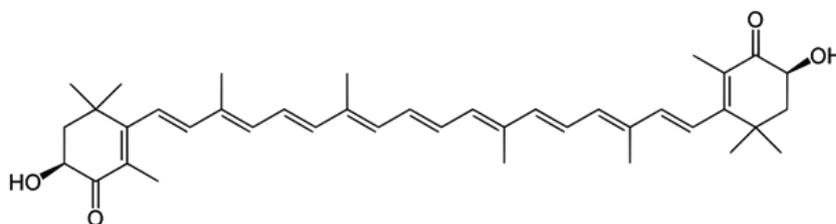


Рисунок 1. Астаксантин – антиоксидант каротиноидной природы

Флавоноиды представляют собой гидроксипроизводные флавона и выполняют целый ряд функций в растениях – они выступают как пигменты и определяют цвет тканей, они придают запах и вкус, участвуют в фотосинтезе и проявляют антиоксидантную активность. В литературе описано несколько основных механизмов участия флавоноидов в защите клеточных структур от активных форм кислорода: во-первых, они могут связываться с ионами переходных металлов, что не позволяет им проводить перекисное окисление, во-вторых, флавоноиды способны сами взаимодействовать со свободными кислородными радикалами и становиться более стабильными новыми радикальными частицами. В-третьих, флавоноиды способны взаимодействовать с транскрипционным фактором Nrf2, что приводит к повышению активности антиоксидантных ферментов. Так же есть предположения, что флавоноиды способны повышать антиоксидантную активность низкомолекулярных соединений, ингибировать оксидазы, а также нивелировать оксидативный стресс, источником которого являются активные формы азота. Флавоноиды встречаются в большей степени относительно других семейств в семействах зонтичных, лютиковых, сложноцветных и бобовых. [10, 11]

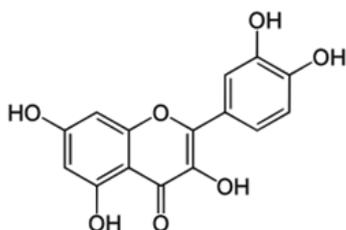


Рисунок 2. Кверцетин

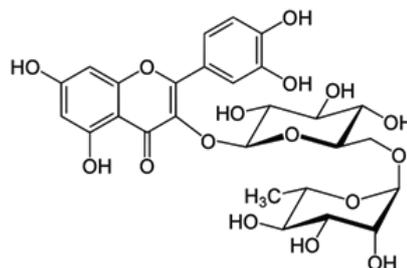


Рисунок 3. Рутин

В то же время антиоксидантные свойства веществ, содержащихся в клетках культуры ткани представляют интерес для использования растительных БАВ в медицине, фармации, косметике, пищевой индустрии.

В ходе изучения БАВ культур растительных тканей существует необходимость проводить непосредственно качественный анализ на интересующие БАВ или же анализировать свойства, которые они проявляют. В данном исследовании представлялось интересным сравнить существующие методы определения общей антиоксидантной активности молекул, присутствующих в клетках каллусной культуры.

Анализ литературных данных показал, что для определения антиоксидантных свойств используются методы, основанные, как правило, на окислении каких-либо веществ и детекции того, как и с какой скоростью прошла окислительно-восстановительная реакция.

Одним из хорошо известных, отработанных и повсеместно используемых методов является перманганатометрия – титриметрический метод, основанный на окислительно-восстановительной реакции между активными формами кислорода и перманганата калия. Данный метод позволяет изучить общую антиоксидантную активность, но не определить отдельные группы веществ. Кроме того, недостатками являются невысокая точность измерения и необходимость наличия больших количеств анализируемого материала.

Хроматографический метод, основой которого является многократное дифференцированное распределение веществ в системе несмешивающихся и движущихся друг относительно друга фаз, даёт представление о качественных характеристиках. Для определения антиоксидантов можно проводить как тонкослойную хроматографию, так и высокоэффективную жидкостную и газовую хроматографии. Метод хроматографии является наиболее современным, точным, позволяет быстро проводить большое количество анализов, но требует наличия стандартных образцов.

Спектральные методы основаны на интенсивности поглощения света и также способны лишь показать общую антиоксидантную активность системы. В настоящее время разработан ряд систем для реализации спектральных методов определения антиоксидантной активности: колориметрическое определение по окислению кроцина 2,2'-азобис-(2-амидинопропан)гидрохлоридом (AAPH) в присутствии испытуемого образца и без; способ с окислением дезоксирибозы в системе, генерирующей радикалы, колориметрия свободных радикалов, основанная на реакции 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила, растворенного в метаноле, с образцом антиоксиданта, фотоколориметрия железотиоцианатных комплексов и т.д. В соответствии с литературными данными являются наиболее часто используемыми в экспериментальной работе, что объясняется их достаточно высокой точностью и воспроизводимостью.

Электрохимические методы анализа могут быть разделены на две основные группы: первая, в которой регистрируется изменение концентрации одного из соединений и вторая группа, в которой измеряется изменение окислительно-восстановительных потенциалов системы. Электрохимические методы анализа как правило не требуют наличия дорогостоящего оборудования и реактивов, отличаются высокой чувствительностью и быстротой протекания анализа. К таким методам относятся амперометрический метод, основанный на измерении изменения силы тока, кулонометрический метод, основанный на измерении электрического заряда, проходящего через электролизёр, вольтамперометрический метод, основанный на исследовании зависимости тока поляризации от напряжения, метод полярографии, в котором измеряется потенциала полувольты окисления, возникающий на колоночном электроде и потенциометрический метод.

Потенциометрический метод основан на окислительно-восстановительном взаимодействии антиоксидантов с медиаторной системой комплексов окисленного и восстановленного железа. При добавлении в ячейку антиоксидантов изменяется общий окислительно-восстановительный потенциал системы, который может быть зарегистрирован вольтметром. Измерение разности начального и конечного потенциала позволяет определить концентрацию антиоксидантов, присутствующих в пробе [12, 13, 14, 15].

Заключение. В результате проведенного анализа методов используемых для оценки общей антиоксидантной активности можно сделать вывод, что применение спектрофотометрического и потенциометрического методов обеспечивает наибольшую сходимость результатов с наименьшей погрешностью, причем в случае анализа окрашенных и недостаточно прозрачных растворов, часто получаемых в ходе работы с растительным биоматериалом, необходимо отдавать предпочтение потенциометрическому методу.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.05.17 Методы биологических исследований

31.19.29 Анализ органических веществ

31.15.33 Электрохимия

ЛИТЕРАТУРА

1. Валиева Н. Г. Лекарственные растения – источники биологически активных веществ // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. 2010. Т. 203. С. 44-48
2. García-González R., Quiroz K., Carrasco B., Caligari P. D. S. Plant tissue culture: Current status, opportunities and challenges // Cien. Inv. Agr. 2010. Vol. 37(3). P. 5-30.
3. Буркова Е. А., Канарский А. В., Канарская З. А. Перспектива применения фитобиотехнологии для получения биологически активных веществ // Вестник Казанского технологического университета. 2014. Т. 17. № 14. С. 352-356.
4. Носов А. М. Использование клеточных технологий для промышленного получения биологически активных веществ растительного происхождения // Журнал «Биотехнология». 2010. № 5. С. 8-20.

5. Вахабова Н. А., Кан С. В. Перспективы применения культуры тканей *in vitro* макуры оранжевой для получения биологически активных веществ // Ученые записки Крымского инженерно-педагогического университета. Серия: Биологические науки. 2020. N 1. С. 77-80.
6. Чердниченко М. Ю. Системно-биологический подход в фармакогнозии // Сборник трудов пятой научно-практической конференции аспирантов и молодых учёных «Молодые учёные и фармация XXI века». 2017. С. 30-36.
7. Загоскина Н. В., Назаренко Л. В. Активные формы кислорода и антиоксидантная система растений // Вестник московского городского педагогического. Серия «Естественные науки». 2016. Т. 2. N 22. С. 9-23.
8. Громовая В. Ф., Шаповал Г. С., Миронюк И. Е., Нестюк Н. В. Антиоксидантные свойства лекарственных растений // Химико-фармацевтический журнал. 2008. Т. 42. N 1. С. 26-29.
9. Шашкина М. Я., Шашкин П. Н., Сергеев А. В. Роль каротиноидов в профилактике наиболее распространенных заболеваний // Российский биотерапевтический журнал. 2010. Т. 9. N 1. С. 77-86.
10. Куркин В. А., Поройков В. В., Куркина А. В., Авдеева Е. В., Правдивцева О. Е. Флавоноиды лекарственных растений: прогноз антиоксидантной активности // Современные проблемы науки и образования. 2015. N 2-2. С. 517-517.
11. Зверев Я. Ф., Брюханов В. М. Флавоноиды как перспективные природные антиоксиданты // Бюллетень медицинской науки. 2017. Т. 4. N 21. С. 180
12. Тринеева О. В. Методы определения антиоксидантной активности объектов растительного и синтетического происхождения в фармации (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. N 4. С. 180-197.
13. Нисрин А., Горошко О. А., Пахомов В. П., Раменская Г. В., Кукес В. Г. Антиоксидантная активность лекарственных субстанций и биологически активных веществ // Традиционная медицина. 2009. N 1(16). С. 35-38.
14. Казаровец Е. А., Острожинский Я. А. Химико-аналитические методы определения антиоксидантного эффекта лекарственных растений // Актуальные проблемы современной медицины и фармации. 2019. С. 159.
15. Брайнина Х. З., Иванова А. В., Шарифутдинова Е. Н. Оценка антиоксидантной активности пищевых продуктов методом потенциометрии // Известия вузов. Пищевая технология. 2004. N 4. С. 73-75.

SUMMARY

EVALUATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF PLANT TISSUE CULTURE BY POTENTIOMETRY

Fedorenko M.D., 2nd year student

Supervisor: **Orekhova I.A.**, candidate of biological sciences, docent (ORCID: 0000-0003-4078-7023, Researcher ID : I-5507-2018)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: maksim.fedorenko@spcpcu.ru

A comparative analysis of the availability, accuracy, reproducibility of methods for quantifying the total antioxidant activity of biologically active substances of plant tissue culture cells was carried out. The effectiveness of using the potentiometric method as a promising method of express diagnostics of antioxidants contained in biomaterial is evaluated.

Keywords: *antioxidant activity, potentiometric method, spectrophotometric method, tissue culture, antioxidants.*

REFERENCES

1. Valieva N. G. Medicinal plants – sources of biologically active substances // Scientific notes of the Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N. E. Bauman. 2010. Vol. 203. P. 44-48 (In Russ).
2. García-González R., Quiroz K., Carrasco B., Caligari P. D. S. Plant tissue culture: Current status, opportunities and challenges // Cien. Inv. Agr. 2010. Vol. 37(3). P. 5-30.
3. Burkova E. A., Kanarsky A.V., Kanarskaya Z. A. Analysis of the use of biotechnology for the treatment of biologically active diseases // Bulletin of the Kazakhstan Technical University. 2014. Vol. 17(14). P. 352-356 (In Russ).
4. Nosov A. M. The use of cellular technologies for the industrial production of biologically active substances of plant origin // Journal “Biotechnology”. 2010. N 5. P. 8-20 (In Russ).
5. Vakhobova N. A., Kan S. V. Prospects for the use of *in vitro* tissue culture of orange maclure for the production of biologically active substances // Scientific Notes of the Crimean Engineering Pedagogical University. Series: Biological Sciences. 2020. N 1. P. 77-80 (In Russ).
6. Cherednichenko M. Yu. System-biological approach in pharmacognosy // Proceedings of the fifth scientific and practical conference of graduate students and young scientists “Young scientists and pharmacy of the XXI century”. 2017. P. 30-36 (In Russ).
7. Zagoskina N. V., Nazarenko L. V. Reactive oxygen species and the antioxidant system of plants // Bulletin of the Moscow City Pedagogical. The series “Natural Sciences”. 2016. Vol. 2(22). P. 9-23 (In Russ).
8. Gromovaya V. F., Shapoval G. S., Mironyuk I. E., Nestyuk N. V. Antioxidant properties of medicinal plants // Chemico-pharmaceutical Journal. 2008. Vol. 42. N 1. P. 77-86 (In Russ).
9. Shashkina M. Ya., Shashkin P. N., Sergeev A.V. The role of carotenoids in the prevention of the most common diseases // Russian Biotherapeutic Journal. 2010. Vol. 9(1). P. 77-86 (In Russ).
10. Kurkin V. A., Poroikov V. V., Kurkina A.V., Avdeeva E. V., Pravdivtseva O. E. Flavonoids of medicinal plants: prognosis of antioxidant activity // Modern problems of science and education. 2015. N 2-2. P. 517-517. (In Russ).
11. Zverev Ya. F., Bryukhanov V. M. Flavonoids as promising natural antioxidants // Bulletin of Medical Science. 2017. Vol. 4(21). P. 180 (In Russ).

12. Trineeva O. V. Methods for determining the antioxidant activity of objects of plant and synthetic origin in pharmacy (review) // Development and registration of medicines. 2017. N 4. P. 180-197 (In Russ).
13. Nistrin A., Goroshko O. A., Pakhomov V. P., Ramenskaya G. V., Kukes V. G. Antioxidant activity of medicinal substances and biologically active substances // Traditional medicine. 2009. N 1(16). P. 35-38 (In Russ).
14. Kazarovets E. A., Ostrozhinsky Ya. A. Chemical-analytical methods for determining the antioxidant effect of medicinal plants // Actual problems of modern medicine and pharmacy. 2019. P. 159. (In Russ).
15. Brainina H. Z., Ivanova A. V., Sharafutdinova E. N. Evaluation of antioxidant activity of food products by the method of potentiometry // Izvestiya vuzov. Food technology. 2004. N 4. P. 73-75 (In Russ).

УДК 615.32

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
И КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ВЬЮНКА ПОЛЕВОГО
(*CONVOLVULUS ARVENSIS* L.)**

Федоров А.Е., студ. 4 курса

Руководитель: **Жохова Е.В.**, канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-9763-096X, Researcher ID: AAR-7829-2020)
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
E-mail: aleksandr.fedorov@spcru.ru

В ходе исследования было проведено определение содержания экстрактивных веществ в надземной части вьюнка полевого. Для анализа в качестве экстрагента использовалась вода очищенная, спирт этиловый в концентрациях 40, 70 и 95%. В ходе эксперимента было выявлено, что наибольшей экстрагирующей способностью обладает спирт этиловый 40%. Полученные результаты подвергались сравнению с последующей математической обработкой и расчетом отклонений. Также было проведено компьютерное прогнозирование биологической активности основных вторичных метаболитов растения с использованием интернет системы PassOnline. Результаты показали, что индивидуальные вещества надземной части вьюнка полевого обладают способностью к стабилизации мембраны клеток, антикарцерогенной, гепатопротекторной, вазопротекторной, кардиопротекторной, гемостатической активностью. Содержащиеся в данном растении алкалоиды обладают способностью к блокированию N-холинорецепторов. Проведенный анализ показывает перспективность объекта для дальнейшего фитохимического изучения, выделения индивидуальных соединений и установления их специфической фармакологической активности *in vivo* и *in vitro*.

Ключевые слова: вьюнок полевой, PASSOnline, вторичные метаболиты, экстрактивные вещества, алкалоиды, стабилизатор мембран.

Поиск биологически активных соединений растительного происхождения, обладающих выраженной фармакологической активностью, остается перспективной задачей фармакогнозии. В качестве объекта исследования была выбрана надземная часть вьюнка полевого, которая используется в народной медицине как слабительное, гемостатическое, желчегонное, диуретическое и жаропонижающее средство. В эксперименте водный и водно-спиртовой экстракт надземной части вьюнка полевого оказывают антигеморрагическое, противосудорожное, спазмолитическое действие, эфирный экстракт ускоряет свертывание крови, семена – повышают секреторную деятельность, стимулируют экссудативные процессы в кишечнике [1].

Вьюнок обыкновенный (*Convolvulus arvensis* L.) – многолетнее травянистое растение из семейства Вьюнковых (*Convolvulaceae*), являющееся травянистой лианой с однолетними вьющимися побегами.

Вьюнок полевой является распространенным сорным растением. Зарегистрирован как сорняк в посевах 322 сельскохозяйственных культур на территории 44 стран мира. Можно предположить, что в настоящее время эти показатели должны быть увеличены. На европейской территории России распространен по всей территории за исключением северных районов. В Сибири встречается в Тюменской, Омской, Иркутской, Новосибирской, Курганской, Кемеровской, Читинской областях. В Алтайском крае, Хакасии, верховьях Енисея, Туве, Бурятии, Якутии. Встречается и на Дальнем Востоке.

У взрослых растений корневая система аллоризная, состоящая из длинных горизонтальных и вертикальных геотропных корней. Корни прямые или изогнутые, шнуроподобные, коричневые, ветвящиеся обычно до 3-4 порядка. У молодых растений развит главный корень со многими боковыми. Позже часть последних отмирает и сохраняется несколько многолетних горизонтальных корней.

Стебли достигают 1-3 метра в длину, вьющиеся или стелющиеся. Они часто обвивают побеги других растений, а также и другие собственные. Стебли цилиндрические или слегка ребристые, в основном, голые. Стебель растения устроен так, что способен вступать в конкурентные отношения с другими видами. При встрече с растением-опорой, вьющийся побег взбирается на него, приобретая спиральную форму.

Листья очередные, простые, цельнокрайние, гладкие, опушенные, 2-5 см длиной, различные по форме и размеру, треугольные, либо овально-удлиненные с ланцетными, сердцевидными или стреловидными базальными лопастями.

Цветки собраны в цимбидные соцветия. Являются правильными, обоеполыми, сидячими на длинных цветоножках. Имеют 5 чашелистиков 3-5 мм длиной. Венчик актиноморфный, воронковидный или колокольчатый 1,5-2 см в длину.

Окрашен в белый либо розовый цвета. Андроцей состоит из 5 тычиной неравной длины. Гинецей цепокарпный с верхней завязью. Плод – коробочка, как правило, с 4 семенами [2].

Вьюнок полевой представляет собой достаточно интересный объект для изучения со стороны фитохимии. В его состав входит большое количество вторичных метаболитов. К их числу можно отнести алкалоиды как группы тропана – тропин и псевдотропин, так и группы пирролидина – гиррин и кускогиррин. Также отмечено содержание полигидрокситропановых алкалоидов – калистегинов. В состав входит пентациклический тритерпеновый сапонин – α -амирин. Была выделена флавоноидная фракция, представленная производными кверцетина и кемпферола. Встречаются соединения представленные кумаринами и фенольными кислотами. Из специфических веществ можно выделить смолу конвольвулин, при гидролизе которой образуются *arvensis acids* K и L, агликоны данных кислот представляет собой 11S-гидроксигексадекановую кислоту [3,4]. Смола конвольвулин, представляющая собой внутримолекулярный циклический эфир обладает седативным, сосудорасширяющим действием и цитотоксической активностью в отношении клеток карциномы носоглотки. В народной медицине Мексики используется как мягкое слабительное и как средство при легких неврозях [5].

Цели. Определить содержание экстрактивных веществ в надземной части вьюнка полевого. Провести компьютерное прогнозирование фармакологической активности вторичных метаболитов.

Задачи. Изучить влияние экстрагентов на количество выделенных экстрактивных веществ. Провести математическую обработку данных. Определить фармакологические эффекты вторичных метаболитов.

Материалы и методы. Для проведения исследования была использована надземная часть вьюнка полевого, собранная в фазу цветения, в июле 2022 года на территории города Санкт-Петербург в районе Комендантского Аэродрома. Трава (олиственные цветоносные побеги длиной до 40 см) была высушена воздушно-теневым способом, измельчена и просеяна сквозь сито диаметром 2 мм.

Исследование экстрактивных веществ проводилось в соответствии с ОФС.1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания по методу 1 (однократная экстракция). В качестве экстрагентов использовали воду очищенную и спирт этиловый различных концентраций (40%, 70% и 95%). Содержание экстрактивных веществ определяли в пересчете на абсолютно сухое сырье.

Для прогнозирования биологической активности индивидуальных соединений использован интернет-ресурс PASSOnline. Результат представлен в виде числовых значений P_a (наличие активности) и P_i (отсутствие активности). PASSOnline предсказывает наличие активности на основании структурной формулы со средней точностью предсказания 95% [6]. Если для соединения спрогнозирован определенный эффект, значит, оно имело структурное сходство с соединениями из обучающей выборки с такими эффектами. При этом не учитывается доза, лекарственная форма, путь введения, пол, возраст и другие факторы, а также изомерия молекулы

Для анализа были выбраны следующие индивидуальные вещества, содержащиеся в надземной части вьюнка полевого:

1. Тропановые алкалоиды (тропин)
2. Пирролидиновые алкалоиды (гиррин, кускогиррин)
3. Флавоноиды (кемпферол, кемпферола 3-O- β -D-гликозид, кверцетин 3-O- β -D-гликозид)
4. Сапонины (α -амирин)
5. Кумарины (7-гидроксикумарин, 6,7-дигидроксикумарин, 6-метокси-7-гидроксикумарин, 6-метоксикумарин 7-O-глюкозид)
6. Фенольные кислоты (пирокатехиновая, кофейная, хлорогеновая, гентизиновая, п-кумаровая, п-гидроксибензилуксусная, п-гидроксибензойная, феруловая кислоты)

Результаты и обсуждение. На первом этапе исследования проводили испытания по выбору экстрагента, который позволяет максимально извлечь экстрактивные вещества из сырья. В ходе определения содержания экстрактивных веществ в надземной части вьюнка полевого, используя в качестве экстрагента воду очищенную, спирт этиловый в концентрациях 40, 70 и 95%, были получены результаты, представленные на рисунке.

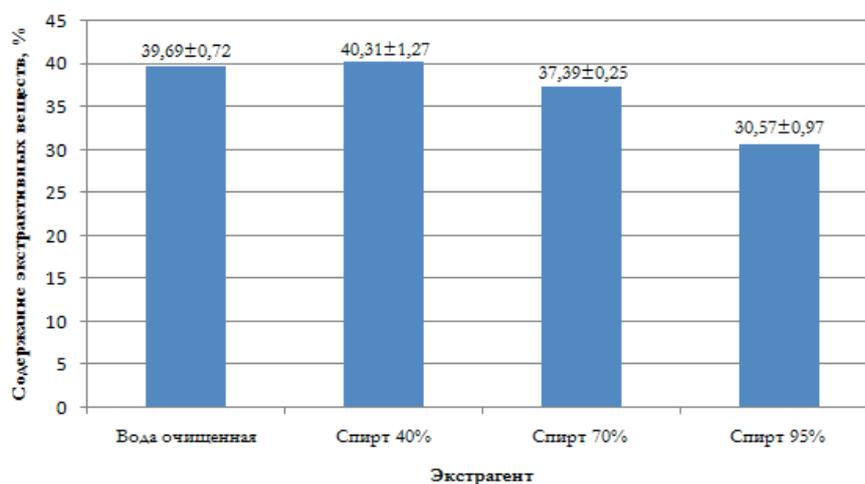


Рисунок. Определение экстрактивных веществ в надземной части вьюнка полевого

Используя интернет-ресурс PASSOnline были исследованы основные вторичные метаболиты выюнка полевого. Результаты отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Спрогнозированная методом *in silico* биологическая активность отдельных соединений, входящих в состав наземной части выюнка полевого

Эффект	Индивидуальное вещество (P ₂)
H-холиномиметическое-холинорецепторов	Кускогигрин (0,959) Гигрин (0,947) Тропин (0,924)
Стабилизатор мембран	Кемпферола 3-О-β-D-гликозид (0,985) Кверцитина 3-О-β-D-гликозид (0,981) 7-гидроксикумарин (0,973) Кемпферол (0,964) Кофейная кислота (0,955) п-гидроксикумаровая кислота (0,954) Феруловая кислота (0,944) Хлорогеновая кислота (0,940) 6-метоксикумарин 7-О-глюкозид (0,932) 6,7-дигидроксикумарин (0,924) п-гидроксибензилуксусная кислота (0,916) Пирокатехиновая кислота (0,910) п-гидроксибензойная кислота (0,908) 6-метокси-7-гидроксикумарин (0,900)
Ингибитор пероксидазы	Кемпферол (0,911)
Антимутагенный	6,7-дигидроксикумарин (0,900) Феруловая кислота (0,900) 7-гидроксикумарин (0,898) 6-метокси-7-гидроксикумарин (0,898) Кемпферол (0,890)
Кровоостанавливающий	Кверцитина 3-О-β-D-гликозид (0,986) Кемпферола 3-О-β-D-гликозид (0,980)
Кардиопротекторный	Кемпферола 3-О-β-D-гликозид (0,977) Кверцитина 3-О-β-D-гликозид (0,972)
Поглотитель свободных радикалов	Кверцитина 3-О-β-D-гликозид (0,970) Кемпферола 3-О-β-D-гликозид (0,965) 6-метоксикумарин 7-О-глюкозид (0,934) Хлорогеновая кислота (0,856)
Антиканцерогенный	Кемпферола 3-О-β-D-гликозид (0,937) Кверцитина 3-О-β-D-гликозид (0,927) 6-метоксикумарин 7-О-глюкозид (0,895)
Гепатопротекторный	Кемпферола 3-О-β-D-гликозид (0,925) 6-метоксикумарин 7-О-глюкозид (0,924) α-амирин (0,912)
Вазопротекторный	Кверцитина 3-О-β-D-гликозид (0,941) Кемпферола 3-О-β-D-гликозид (0,903) 6-метоксикумарин 7-О-глюкозид (0,903)
Регулятор секреции инсулина	α-амирин (0,870)
Противоопухолевый	α-амирин (0,867)
Гиполипидемический	α-амирин (0,843)
Сердечно-сосудистый аналептик	7-гидроксикумарин (0,908)
Антисептик	Гентизиновая кислота (0,937) Пирокатехиновая кислота (0,906)
Мукомебранозный протектор	Кофейная кислота (0,945) П-гидроксикумаровая кислота (0,931) Феруловая кислота (0,906)
Антисеборейный	п-гидроксибензилуксусная кислота (0,907) Гентизиновая кислота (0,903) п-гидроксибензойная кислота (0,902)

Заключение. Исходя из полученных данных можно сделать вывод о том, что наибольшее количество экстрактивных веществ было выделено при использовании спирта этилового с концентрацией 40%. По мере увеличения концентрации спирта, экстрагирующая способность снижалась.

Изучив данные Таблицы 1 можно предположить, что алкалоиды выюнка полевого за счет их действия на H-холинорецепторы можно использовать для лечения никотиновой зависимости или же при наличии нейродегенеративных заболеваний.

Флавоноиды и их гликозиды показывают свою активность как вещества-антиоксиданты, кардиопротекторы, вазопротекторы. На основании данных свойств можно сделать вывод о том, что данные флавоноиды обладают Р-витаминной активностью. Также можно выделить антиканцерогенный и гемостатический эффекты.

В совокупности индивидуальные соединения надземной части вьюнка полевого показали высокую вероятность активности в стабилизации мембран клеток, антиканцерогенной активности.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31.Фармакогнозия

ЛИТЕРАТУРА

1. Буданцев А. Л. [и др.]. Дикорастущие полезные растения России: монография. Санкт-Петербург: Издательство СПХФА. 2001. 663 с.
2. Новикова М. А., Алексеев Ю. Е. Вьюнок полевой // Биологическая флора Московской области. 2003. N 15. С. 176-221.
3. Manbir K., Kalia A. N. *Convolvulus arvensis* – a useful weed // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2012. Vol. 4(1). P. 38-40.
4. Lu Y. [et al.]. Arvensic acids K and L, components of resin glycoside fraction from *Convolvulus arvensis* // Natural product research. 2021. Vol. 35(14). P. 2303-2307. DOI: 10.1080/14786419.2019.1672069.
5. Leon-Rivera I. [et al.]. Sedative, vasorelaxant, and cytotoxic effects of convolvulin from *Ipomoea tyrianthina* // J Ethnopharmacol. 2011. Vol. 135(2). P. 434-439. DOI: 10.1016/j.jep.2011.03.041.
6. PASSonline. Available at: <http://www.way2drug.com/passonline.html>. (Accessed 23.02.2023).

SUMMARY

DETERMINATION OF THE CONTENT OF EXTRACTIVE SUBSTANCES AND COMPUTER PREDICTION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE SECONDARY METABOLITES OF THE ABOVEGROUND PART OF THE FIELD BINDWEED (*CONVOLVULUS ARVENSIS* L.)

Fedorov A. E., 4th year student

Academic advice: **Zhohova E.V.**, candidate of pharmaceutical sciences, associate professor

(ORCID: 0000-0002-9763-096X, Researcher ID: AAR-7829-2020)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St, St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: aleksandr.fedorov@spcpu.ru

Goals. Determine the content of extractive substances in the aerial part of the field bindweed. Carry out computer prediction of pharmacological activity of secondary metabolites.

Tasks. To study the effect of extractants on the amount of extracted extractives. Perform mathematical data processing. Determine the pharmacological effects of secondary metabolites.

During the research the amount of extractive substances in the aboveground part of the *Convolvulus arvensis* was determined. The following extragents were used for the analysis: purified water, ethyl alcohol 40%, 70% and 95%. During the experiment, it was discovered that ethyl alcohol 40% has the greatest extracting ability. The results were compared together with further mathematical processing and calculation of deviations. Also a computer prediction of the biological activity of the plant's key secondary metabolites was carried out using the PassOnline Internet system. The results revealed that the individual substances of the *Convolvulus arvensis*' aboveground part have the ability to stabilize the cell membrane, and also have anti-carcinogenic, hepatoprotective, vasoprotective, cardioprotective, hemostatic activity. The alkaloids contained in this plant possess the ability to block N-cholinergic receptors. The analysis indicates the promising nature of the object for further phytochemical study, the isolation of individual compounds and determination of their unique pharmacological activity in vivo and in vitro.

Keywords: *Field bindweed, PASSOnline, secondary metabolites, extractives, alkaloids, membrane integrity.*

REFERENCES

1. Budantsev A. L. [et al.]. Wild useful plants of Russia: monograph. St. Petersburg: SPHFA Publishing House. 2001. 663 p. (in Russ).
2. Novikova M. A., Alekseev Yu. E. Field loach // Biological flora of the Moscow region. 2003. N 15. P. 176-196. (in Russ).
3. Manbir K., Kalia A. N. *Convolvulus arvensis* – a useful weed // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2012. Vol. 4(1). P. 38-40.
4. Lu Y. [et al.]. Arvensic acids K and L, components of resin glycoside fraction from *Convolvulus arvensis* // Natural product research. 2021. Vol. 35(14). P. 2303-2307. DOI: 10.1080/14786419.2019.1672069.
5. Leon-Rivera I. [et al.]. Sedative, vasorelaxant, and cytotoxic effects of convolvulin from *Ipomoea tyrianthina* // J Ethnopharmacol. 2011. Vol. 135(2). P. 434-439. DOI: 10.1016/j.jep.2011.03.041.
6. PASSonline. Available at: <http://www.way2drug.com/passonline.html>. (Accessed 23.02.2023).

УДК 340.67

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ**Федоров И.П.**, студ. 5 курса (ORCID: 0009-0005-0139-8588), **Викман П.С.**, асп. 2 года (ORCID: 0000-0002-5446-8464)Руководитель: **Стрелова О.Ю.**, д. фарм.н., доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии (ORCID: 0000-0001-6737-1023)Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация**E-mail:** ilya.fedorov@spcru.ru

В настоящее время явление злоупотребления различными медикаментозными препаратами достаточно распространено. К новым психоактивным веществам, которые не входят в перечни наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых запрещен или ограничен в Российской Федерации, среди которых выделяют группу агонистов ГАМК-А и ГАМК-В рецепторов и их производных [1]. К таким веществам относятся «Фенибут» – фенольное производное гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), «Баклосан», содержащий баклофен – 4-амино-3-(4-хлорфенил)-бутановую кислоту, «Лирика» – препарат прегабалина и другие [2, 3]. В ходе исследовательской работы была разработана методика для определения производных ГАМК методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (далее ВЭЖХ) в биологических материалах (кровь, моча, волосы) после проведения экстракционного вымораживания с применением в качестве экстрагента ацетонитрила.

Ключевые слова: габапентин, прегабалин, баклосан, баклофен, фенибут, метамфетамин, кросс-реакции, ГАМК, ВЭЖХ, экстракционное вымораживание.

Злоупотребление новыми психоактивными веществами, которые не подлежат предметно-количественному учету, в том числе препаратами производными ГАМК, зафиксировано в 94 странах мира, в том числе в РФ [4, 5]. Большая часть данных лекарственных препаратов не подлежит предметно-количественному учету (далее ПКУ), однако имеет психотропный эффект, схожий с препаратами, подлежащими ПКУ, а также – способны вызывать привыкание и лекарственную зависимость в короткие сроки.

В связи с увеличением с течением времени количества лиц, находящихся в зависимости от указанных лекарственных препаратов, а также числа острых и смертельных отравлений все большую актуальность приобретает вопрос химико-токсикологического исследования, которое включает в себя детектирование с последующим количественным определением анализируемых веществ в биологических объектах. Применяемые в практике работы лабораторий методики выделения токсических веществ, например из крови, позволяют извлечь только свободную фракцию токсиканта, не учитывая связанную с белками крови фракцию, что существенно снижает эффективность лабораторной диагностики острых и хронических отравлений. Кроме того, некоторые методы пробоподготовки могут приводить к потере целевого токсиканта, например, фенибута, который способен образовывать внутреннюю соль и не извлекаться из биожидкостей традиционными методами, например прямой жидкость-жидкостной экстракцией. Поэтому изолирование фенибута и близких ему по химическому строению веществ, таких как прегабалин, баклофен, габапентин, из биологического материала вызывает затруднение, также имеет место быть явление «грязного» экстракта, т.е. извлечение с сильным матричным эффектом, например, при использовании методик кислотного или щелочного гидролиза. Это также существенно затрудняет лабораторную диагностику отравлений данными веществами, а также снижает качество анализа. Одним из перспективных направлений в решении этих проблем является разработка методик ферментативного гидролиза, включая расширение номенклатуры возможных к использованию ферментов [6, 7].

Применение экстракционного вымораживания (далее ЭВ) в качестве пробоподготовки позволяет отметить ряд плюсов, например, то, что ЭВ является очень простым в исполнении и не требует специализированного оборудования для осуществления. Также стоит отметить, что не требуется специализированная лабораторная посуда во избежание её разрушения в процессе экстракции. ЭВ позволяет экстрагировать множество соединений без предварительной подготовки в виде высаливания или химической модификации, а также работа в условиях низких температур позволяет убрать возможность разрушения термолabileного токсиканта.

Цели и задачи работы: разработка новой методики для обнаружения и количественного определения в биологических объектах (кровь, моча, волосы) производных ГАМК с применением ЭВ и последующим анализом методом ВЭЖХ.

В рамках исследования была разработана методика изолирования и определения производных ГАМК (фенибута) из биологических объектов (кровь, моча, волосы) лабораторных животных с целью исключения получения недостоверных результатов лабораторной диагностики.

Материалы и методы. Исследование проводилось с использованием следующих веществ: субстанция фенибута – (±)-4-амино-3-фенилбутановой кислоты гидрохлорида, соответствующая требованиям ФС 42-2309-96.

Условия хроматографирования. хроматограф Agilent Technologies Series 1200, колонка Luna C18 Phenomenex длина 250 мм, диаметр 4,6 мм, диаметр частиц 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин, градиентный режим элюирования 10-20% В. Температура колонки – 30°C. В качестве растворителя А – вода дистиллированная депонизированная с добавлением 0,1% ТФУ, в качестве растворителя В – ацетонитрил марки Acetonitrile (HPLC) Fisher Chemicals с добавлением 0,1% ТФУ.

Приготовление модельных смесей крови с растворами фенибута или баклофена проводили по методике, описанной в литературе Чёгёром С.И., а также в соответствии с проведенным ранее исследованием Чувиной Н.А [6, 9]: в центри-

фужную пробирку помещали по 2,5 мл крови и добавляли по 2,5 мл раствора в концентрации 1 мг/мл фенибута в фосфатном буфере pH=7,4. Пробы термостатировали при 37°C в течение 1 ч [12].

Экстракция фенибута из водного раствора: к серии 0,1 мг/мл водных растворов субстанции фенибута прибавляли по каплям 10% раствор щавелевой кислоты и устанавливали до pH=2 и 10% раствора аммиака до значения pH=9 по pH-метру. Экстракционное вымораживание проводили путем добавления к модельным водным растворам фенибута с концентрацией 0,1 мг/мл ацетонитрила в соотношении 5:5 и 7:3 (ацетонитрил.: раствор фенибута). Полученные смеси перемешивали в течение 15 минут на мультиротаторе со скоростью 50 об./мин. без виброрежима, затем помещали в морозильную камеру бытового холодильника (температура от -18 до -22°C) на 20-25 минут. После охлаждения образцов и разделения раствора на две фазы (водную и органическую) отбирали верхний слой, упаривали досуха и, растворив сухой остаток в 5 мл подвижной фазы, анализировали извлечения по разработанной методике ВЭЖХ.

Результаты и обсуждение

На хроматограммах, полученных методом ВЭЖХ экстрактов, наблюдали пик со временем удерживания около 7,05 мин., соответствующий пику субстанции фенибута [8] (рис. 1).

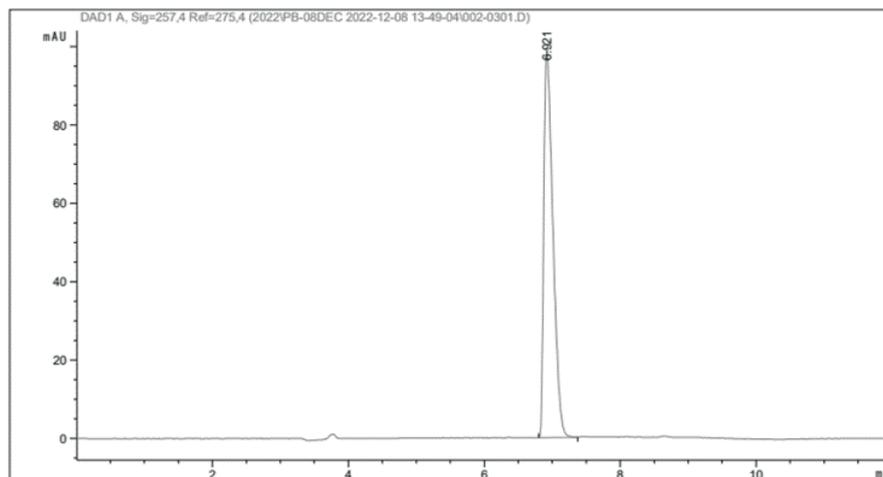


Рисунок 1. Хроматограмма градуировочного 1,1 мг/мл раствора фенибута

В ходе исследования также была проверена линейность в аналитической области путем последовательного хроматографирования пяти проб раствора испытуемого вещества с различными концентрациями. На основании полученных данных был построен график зависимости площади пика фенибута от концентрации испытуемого раствора (рис. 2).

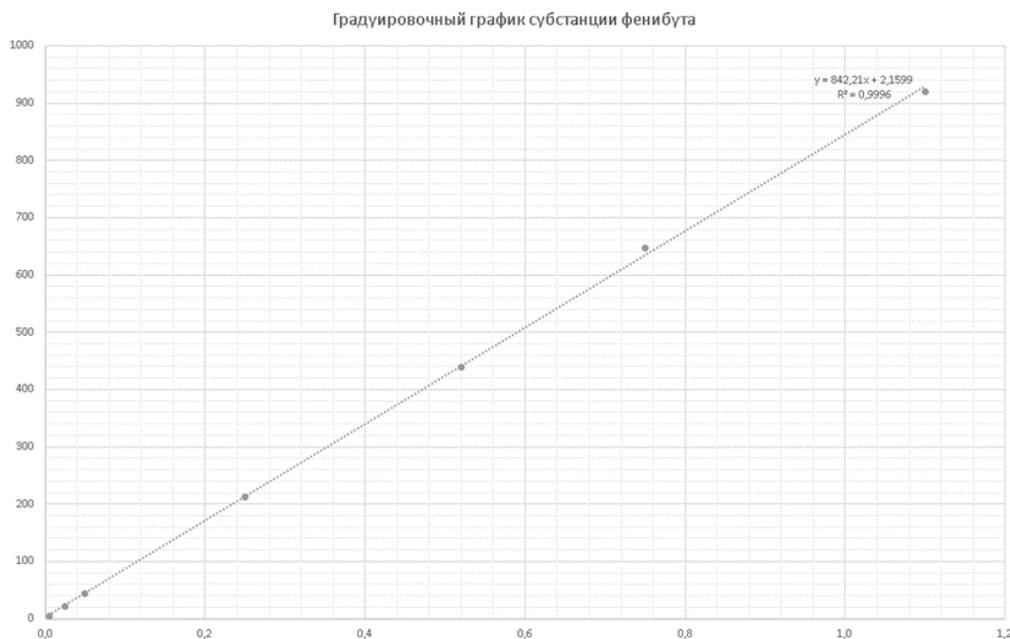


Рисунок 2. Градуировочный график для количественного определения фенибута

Была разработана методика обнаружения и количественного определения фенибута в извлечениях из биологических объектов методом ВЭЖХ [8]. Градуировочные графики имеют линейную зависимость в диапазоне исследуемых концентраций (5 – 1100 мкг/мл), $0,99 \leq R \leq 1,0$. Были определены значение валидационных параметров сходимости – относительное стандартное отклонение (RSD) не превышает 2%, по показателю прецизионность – не превышает 2%, открываемость (Recovery) находится в диапазоне 99,5-100,5%, что соответствует критерию приемлемости.

В ходе хроматографического анализа полученных после экстракционного вымораживания извлечений были получены данные о количественном содержании вещества в них. По построенному ранее градуировочному графику были проведены расчеты степени экстракции для разных условий извлечения (таблица 1). Экспериментальные данные показали, что наибольшая степень экстракции соответствовала соотношению ацетонитрила и водного раствора фенибута 1:1 при pH=9 (рис. 3).

Таблица 1 – Расчет степени экстракции на основании полученных хроматограмм

Номер пробы	Соотношение ЭВ (Ацетонитрил/Вода)	Степень экстракции
1	50/50 при pH = 2	16,28%
2	50/50 при pH = 9	37,47%
3	70/30 при pH = 7	19,52%
4	70/30 при pH = 9	25,04%
5	70/30 при pH = 2	14,51%
6	50/50 при pH = 7	24,72%

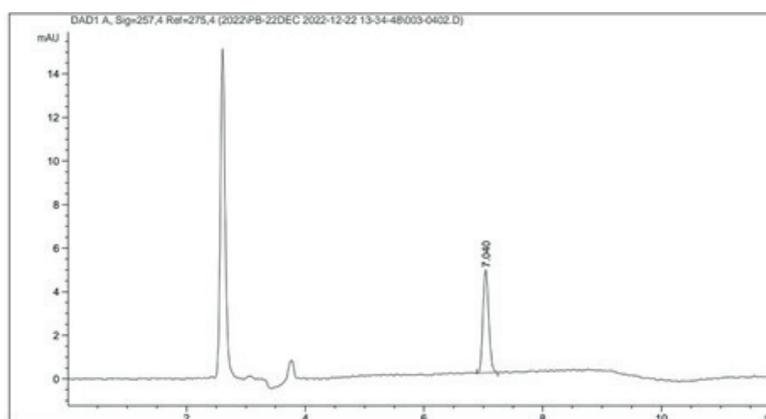


Рисунок 3. Хроматограмма экстракта фенибута, полученного после ЭВ (50/50 при pH = 9)

Метод экстракционного вымораживания ацетонитрилом позиционируется авторами [11, 12] как быстрый, эффективный и позволяющий получить чистое извлечение без дополнительных этапов очистки. Данные, полученные в результате экстракционного вымораживания из холостого образца крови (рисунок 3), показывают наличие пиков миристиновой (около 8,5 мин.) и пальмитиновой кислот (около 9,5 мин.), что вновь приводит к интенсивному матричному эффекту. Это явление объясняется амфифильностью растворителей, которые рекомендуется использовать в методе экстракционного вымораживания (ацетонитрил, ацетон). Следовательно, как и в методе ТФЭ, потребуется дополнительно использовать экстракцию спектра для обнаружения токсиканта (Рисунок 3).

Производные ГАМК, разрешенные к применению лекарственные средства, по химическому строению являются и производными фенилэтиламина. В их метаболизме выделяют две фазы: в I фазе происходит окислительное деминирование, N – деметилирование, гидроксирование ароматического кольца, деалкилирование у азота боковой цепи; во II фазе гидроксированные метаболиты образуют конъюгаты с аминокислотой глицином, серной и глюкуроновой кислотами [8]. Одним из метаболитов аминифенилмасляной кислоты является метамфетамин, вследствие чего проявляется ложноположительный результат при анализе на амфетамины и метамфетамин. Следовательно, при проведении предварительного этапа лабораторной диагностики на факт употребления психоактивных веществ иммунохроматографическими тест-полосками возможно возникновение кросс-реакций.

Волосы – одна из высокоинформативных тканевых структур и обладает второй, после костного мозга, метаболической активностью. Поступившие в волос вещества, не подвергаются метаболизму в его ткани. Вещества, единожды попав в организм, откладываются в волосах, составляя как бы «архив» организма. Другие жидкости и выделения организма не обладают таким свойством, вещества в них проходят как бы «транзитом».

В качестве дальнейшей работы планируется внедрение методик ферментативного гидролиза для биологических объектов (кровь, моча, волосы) с последующим применением ЭВ и дальнейшей апробацией предложенной методики хроматографирования с целью получения большего спектра данных.

Заключение. Таким образом, разработанная методика перспективна для применения в сфере химико-токсикологического анализа, а именно – изолирование и обнаружения производных ГАМК в волосах, что в свою очередь, позволит исключить ошибки, в том числе и юридические, при проведении химико-токсикологической диагностики.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.35.45 Клиническая токсикология

ЛИТЕРАТУРА

1. Асадуллин А. Р. Подход к классификации «дизайнерских» наркотических средств и новых потенциально опасных химических веществ // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2016. N 4. С. 51-59.
2. Moffat A. C. [et al.]. Clarke's analysis of drugs and poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 4th ed. London: Pharmaceutical press, 2011. 2609 p.
3. Регистр лекарственных средств России. Справочник по лекарственным препаратам и их производителям. Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru> (дата обращения: 20.02.2023).
4. Мрыхин В. В., Анцыборов А. В. Психические аспекты употребления дизайнерских наркотиков и новых психоактивных веществ // Интерактивная наука. 2017. N 12. С. 64 - 74. DOI 10.21661/r-116849
5. Гребенюк А. Н. [и др.]. Клиника, диагностика и лечение острых отравлений баклофеном // Военно-медицинский журнал. 2009. Т. 330. N 7. С. 18-23.
6. Offidani. C, Strano Rossi S, Chiarotti M. Improved enzymatic hydrolysis of hair // Forensic Sci Int. 1993. Vol. 63(1-3). P. 171-4. DOI: 10.1016/0379-0738(93)90271-b.
7. Стрелова О. Ю., Чувина Н. А., Слустовская Ю. В. Результаты апробации методики ферментативного гидролиза крови на экспертном материале // Джанелидзеовские чтения-2021. 2021. С. 159-163.
8. Крысько М. В., Фирманова А. А., Стрелова О. Ю. Оценка качества (±)-4-амино-3-фенилбутановой кислоты гидрохлорида (фенибута) с применением хроматографических методов анализа // XLVIII Огарёвские чтения. 2020. С. 483-489.
9. Чувина Н. А., Стрелова О. Ю., Кузкин В. Н. Применение ферментативного гидролиза для изолирования токсических веществ различных химических групп из биологической жидкости (крови, плазмы) с целью химико-токсикологического анализа // Вестник Российской Военной медицинской академии им. Кирова. Санкт-Петербург. 2011. N 1(33). С. 154-155
10. Бехтерев В. Н., Гаврилова С. Н., Кошкареева Е. В. Использование экстракционного вымораживания для решения фармакологических и биохимических задач // Химико-фармацевтический журнал. 2008. Т. 42. N 2. С. 44-46
11. Бехтерев В. Н., Гаврилова С. Н., Шипанов И. Н. Применение экстракционного вымораживания на этапе предварительной подготовки биопроб в ГХ-МС химико-токсикологическом анализе // Судебно-медицинская экспертиза. 2019. Т. 62. N 6. С. 53-57.
12. Миначенкова А. С. [и др.]. Подбор условий изолирования производных гамма-аминомасляной кислоты из биологических объектов для целей химико-токсикологического исследования // Инновации в здоровье нации. 2018. С. 233-237

SUMMARY

DEVELOPMENT OF METHODS FOR DETERMINING GABA DERIVATIVES IN BIOLOGICAL OBJECTS

Fedorov I.P., 5th year student (ORCID: 0009-0005-0139-8588),

Vikman P.S., postgraduate student of 2 years (ORCID: 0000-0002-5446-8464)

Scientific supervisor: **Strelova O.Yu.**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor,

Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry (ORCID: 0000-0001-6737-1023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: ilya.fedorov@spcpu.ru

Currently, the phenomenon of abuse of various medications is quite common. To new psychoactive substances that are not included in the lists of narcotic drugs and psychotropic substances, the circulation of which is prohibited or restricted in the Russian Federation, among which there is a group of agonists GABA-A and GABA-B receptors and their derivatives [1]. Such substances include “Phenibut” – a phenolic derivative of gamma-aminobutyric acid (GABA), “Baclosan”, containing baclofen – 4-amino-3- (4-chlorophenyl) -butanoic acid, “Lyrica” – a preparation of pregabalin and others [2, 3]. In the course of the research work, a technique was developed for the determination of GABA derivatives by high-performance liquid chromatography (hereinafter HPLC) in biological materials (blood, urine, hair) after extraction freezing using acetonitrile as an extractant.

Keywords: *gabapentin, pregabalin, baclosan, baclofen, phenibut, methamphetamine, cross-reactions, GABA, HPLC, extraction freezing.*

REFERENCES

1. Asadullin A. R. Approach to classification of “designer” narcotic drugs and new potentially dangerous chemicals // Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology. 2016. N 4. P. 51-59. (in Russ.)
2. Moffat A. C. [et al.]. Clarke's analysis of drugs and poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 4th ed. London: Pharmaceutical press, 2011. 2609 p.
3. Register of Medicinal Products of Russia. Handbook of medicines and their manufacturers. Access Mode: <http://www.rlsnet.ru> (Accessed date: 28.02.2023).
4. Mrykhin V. V., Antsiferov A.V. Mental aspects of the use of designer drugs and new psychoactive substances // Interactive science. 2017. N 12. P. 64-74. DOI 10.21661/r-116849 (in Russ.)
5. Grebenyuk A. N. [et al.]. Clinic, diagnosis and treatment of acute baclofen poisoning // Military Medical Journal. 2009. Vol. 330(7). P. 18-23. (in Russ.)
6. Offidani. C, Strano Rossi S, Chiarotti M. Improved enzymatic hydrolysis of hair // Forensic Sci Int. 1993. Vol. 63(1-3). P. 171-4. DOI: 10.1016/0379-0738(93)90271-b.

7. Strelova O. Yu., Chuvina N. A., Slustovskaya Yu. V. Results of approbation of the method of enzymatic hydrolysis of blood on expert material // Janelidze readings-2021. 2021. P. 159-163. (in Russ.)
8. Krysko M. V., Firsanova A. A., Strelova O. Yu. Assessment of the quality of (=)-4-amino-3-phenylbutanoic acid hydrochloride (phenibut) using chromatographic analysis methods // XLVIII Ogarev readings. 2020. P. 483-489 (in Russ.)
9. Chuvina N. A., Strelova O. Yu., Kuklin V. N. Application of enzymatic hydrolysis for isolation of toxic substances of various chemical groups from biological fluid (blood, plasma) for the purpose of chemical and toxicological analysis // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. Kirov. Saint Petersburg. 2011. N 1(33). P. 154-155 (in Russ.)
10. Bekhterev V. N., Gavrilova S. N., Koshkareva E. V. The use of extraction freezing for solving pharmacological and biochemical problems // Chemico-pharmaceutical Journal. 2008. Vol. 42(2). P. 44-46 (in Russ.)
11. Bekhterev V. N., Gavrilova S. N., Shiganov I. N. Application of extraction freezing at the stage of preliminary preparation of bioassays in GC-MS chemical and toxicological analysis // Forensic medical examination. 2019. Vol. 62(6). P. 53-57. (in Russ.)
12. Minachenkova A. S. [et al.]. Selection of conditions for isolation of gamma-aminobutyric acid derivatives from biological objects for the purposes of chemical and toxicological research // Innovations in the health of the nation. 2018. P. 233-237 (in Russ.)

УДК 54.061

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНЫХ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Федотова Е.С., студ. 1 курса

Руководитель: Михайлова Н.В., кандидат химических наук, доцент Институт медицинского образования

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

197341, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

E-mail: fedotova_es@almazovcentre.ru

В настоящем исследовании проведено изучение электрофоретической подвижности гамма-аминомасляной кислоты в различных буферных растворах. Осуществлен поиск оптимальных условий определения ГАМК методом капиллярного электрофореза, которые могут быть положены в основу методики его количественного определения в тканях и биологических жидкостях.

Ключевые слова: капиллярный электрофорез, аминокислотные нейротрансмиттеры, ГАМК, электрофоретическая подвижность, методика определения.

Аминокислотные нейротрансмиттеры являются основными ингибирующими и возбуждающими мессенджерами в нервной системе. Аминокислотный нейромедиатор — аминокислота, имеющая способность передавать нервный импульс через синапс.

Гамма-аминомасляная кислота (сокр. ГАМК) – непротеиногенная аминокислота, в организме синтезируется из глутаминовой кислоты с помощью глутаматдекарбоксилазы. Фармакологическое действие – ноотропное, стимулирующее метаболизм в ЦНС.

ГАМК выполняет в организме функцию ингибирующего трансммиттера центральной нервной системы. Взаимодействует со специфическими ГАМКергическими рецепторами А и Б типов.

Под влиянием ГАМК активируются энергетические процессы мозга, повышается дыхательная активность тканей, улучшается утилизация мозгом глюкозы и кровоснабжение. В экстремальных условиях ГАМК окисляется бескислородным путем, при этом выделяется много энергии и нормализуется содержание гистамина и серотонина в мозге.

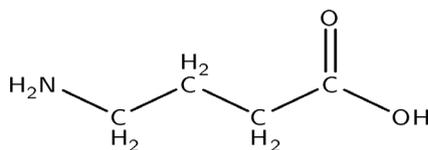
На данный момент известны схемы анализа аминокислот в варианте высокоэффективной жидкостной хроматографии (сокр. ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием. [1] В качестве альтернативного метода был выбран капиллярный электрофорез, который обладает высокой эффективностью разделения, чувствительностью и селективностью. Важными преимуществами метода является малый расход исследуемого материала, высокая скорость анализа, простота использования и низкая себестоимость анализа.

Целью данной работы является исследование возможности определения аминокислотного нейромедиатора ГАМК методом капиллярного электрофореза, которое может быть положено в основу методики его количественного определения в тканях и биологических жидкостях. Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1) Изучить электрофоретическую подвижность ГАМК и оценить эффективность ее разделения в растворах разных ведущих электролитов;

2) Изучить влияние следующих факторов на электрофоретическую подвижность: температурный режим анализа (t, °C), прикладываемые во время разделения напряжение (U, кВ), время ввода пробы.

Материалы и методы. Объектом исследования является 4-аминобутановая кислота (рис. 1). Номер CAS – 56 12-2.



Брутто формула – $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2$. Молекулярная масса 103,12 г/моль

Рисунок 1. Гамма-аминомасляная кислота

Известно, что ГАМК легко растворима в воде (растворимость 130 г/100 мл), очень мало — в спирте; pH 5% водного раствора 6,5–7,5. [3]

Концентрация исходного раствора ГАМК составила 5 мг/мл.

Приготовление растворов осуществлялось с помощью дозатора thermo scientific с варьируемым объемом дозирования 100-1000 мкл, дозатора thermo scientific с варьируемым объемом дозирования 10-100 мкл, пластиковых пробирок с крышками вместимостью 1.5 мл производства компании Eppendorf.

В работе использовали систему капиллярного электрофореза «Капель-105М», производства НПП АФ «Люмэкс», снабженную кварцевым капилляром с внешним полиимидным защитным покрытием (внутренний диаметр 75 мкм, внешний 365 мкм. Для регистрации электрофореграмм осуществляли прямое УФ – детектирование (190 – 380 нм) непосредственно в капилляре. Для сбора и обработка данных использовалось специализированное программное обеспечение «Эльфوران».

В качестве фоновых электролитов были взяты буферные растворы:

1. боратный pH=9,18 (C=10мМ);
2. фосфатный pH=6,86 (C=25 мМ).

Результаты и обсуждение

Проведен капиллярный электрофорез раствора ГАМК с концентрацией 5 мг/мл в двух буферных растворах: фосфатном, боратном. Детектирование проводилось при длине волны 190 нм.

При использовании в качестве ведущего электролита боратного буферного раствора наблюдался четкий идентификационный пик, соответствующий времени миграции 4,6 мин. (рис. 2).

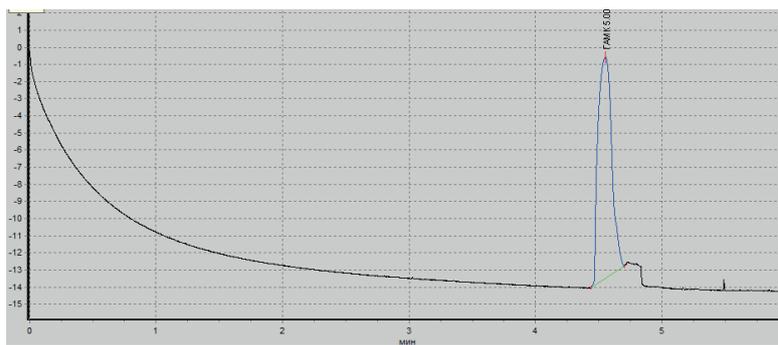


Рисунок 2. Электрофореграмма ГАМК.

Концентрация раствора 5 мг/мл. Боратный буферный раствор (C=10мМ); $\lambda=190$ нм; $t=20$ °C; U=20 кВ

При использовании фосфатного буферного раствора в качестве ведущего электролита ГАМК время миграции превысило 10 мин.

В качестве оптимального ведущим электролитом был выбран боратный буферный раствор.

В ходе исследования было изучено влияние времени ввода пробы. При увеличении времени ввода пробы время миграции не изменилось. Зависимость площади электрофоретического пика от времени ввода пробы представлено на рис. 3.

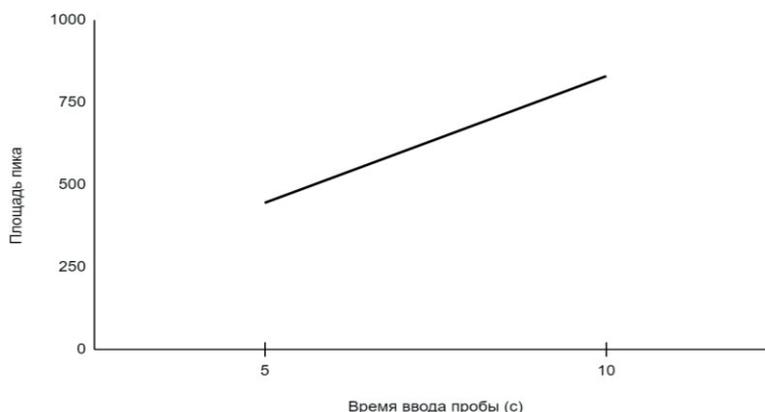


Рисунок 3. Зависимость площади электрофоретического пика от времени ввода пробы

$$\mu_{эф} = \frac{L_{общ} \times L_{эфф}}{t_m \times U}$$

где: $L_{общ}$ – общая длина капилляра,
 $L_{эфф}$ – эффективная длина капилляра,
 t_m – время миграции анализа,
 U – разность потенциалов.

Формула 1. Расчет электрофоретической подвижности

Электрофоретическая подвижность составила 33 см²/(кВ*мин).

Эффективность электрофоретического разделения, которая характеризуется числом теоретических тарелок, уменьшилась с 11444 до 3941.

На основании изучения электрофоретической подвижности были выбраны следующие условия проведения анализа ГАМК методом зонного капиллярного электрофореза (представлены в таблице 1).

Таблица – Условия проведения анализа ГАМК методом зонного капиллярного электрофореза

Буфер	Боратный буферный раствор (C = 10 mM, pH = 9,18)
Проба	Модельный раствор ГАМК
Капилляр	Lэфф/Lобщ = 50/60 см, ID = 75 мкм
Ввод пробы	30 мбар* (5с)
Напряжение	20 кВ
Детектирование	190 нм
Температура	+20°C

Заключение. В результате проведенного исследования возможности определения аминокислотного нейромедиатора ГАМК методом капиллярного электрофореза был выбран в качестве ведущего электролита боратный буферный раствор 10 mM. Осуществлен выбор условий проведения зонного электрофореза, которые могут быть использованы для разработки методики количественного определения ГАМК.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.27.00 Биологическая химия

ЛИТЕРАТУРА

1. Князева А. С. [и др.]. Определение d-энантиомеров аминокислот в белках животного происхождения методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием // Известия высших учебных заведений. Пищевая технология. 2022. N 5(389). С. 62-66.
2. Энциклопедия лекарств РЛС: сайт. URL: <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения: 20.02.2023).
3. Гамма-аминомасляная кислота (Acidum gammaaminobutyricum) // Регистр лекарственных средств России. URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/gamma-aminomaslianaia-kislota-539> (дата обращения: 20.02.2023).

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE POSSIBILITY OF DETERMINING AMINO ACID NEUROTRANSMITTERS BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS

Fedotova E.S., 1st year student

Supervisor: **Mikhailova N.V.**, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor Institute of Medical Education

Almazov National Medical Research Centre

197341, Russian Federation, St. Petersburg, Akkuratova str., 2

E-mail: fedotova_es@almazovcentre.ru

In this study, the electrophoretic mobility of gamma-aminobutyric acid in various buffer solutions was studied. The search for optimal conditions for the determination of GABA by capillary electrophoresis has been carried out, which can be used as the basis for the method of its quantitative determination in tissues and biological fluids.

Keywords: *capillary electrophoresis, amino acid neurotransmitters, GABA, electrophoretic mobility, determination technique, neuropathic pain, sodium-calcium exchanger.*

REFERENCES

1. Knyazeva A. S. [et al.]. Determination of d-enantiomers of amino acids in animal proteins by HPLC with mass spectrometric detection // News of higher educational institutions. Food technology. 2022. N 5(389) (in Russ)
2. Encyclopedia of radar medicines: website. URL: <https://www.rlsnet.ru/> (accessed: 02/20/2023). (in Russ)
3. Gamma-aminobutyric acid (Acidum gamma aminobutyricum) // Register of medicines of Russia. Available at: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/gamma-aminomaslianaia-kislota-539> (Accessed: 02/20/2023). (in Russ)

УДК 615.322:615.072

АНАЛИЗ ЛИСТЬЕВ *E. VIMINALIS* МЕТОДОМ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ МИКРОСКОПИИ

Хайруллина Л.А., ассистент (ORCID: 0000-0002-6741-8394), Конева И.А., студ. 4 курса

Руководитель: Халиуллина А.С., канд. фарм. наук, доц. (ORCID: 0000-0002-9914-5554, Researcher ID: D-4833-2019)

Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, Российская Федерация

E-mail: aliullina98@mail.ru

В работе было проведено изучение литературы и нормативной документации по актуальному состоянию применения метода флуоресцентной микроскопии в фармакогностическом анализе. На примере листьев эвкалипта прутовидного показана возможность использования метода флуоресцентной микроскопии для контроля качества лекарственного растительного сырья по показателю «Микроскопические признаки».

Ключевые слова: стандартизация, *Eucalyptus viminalis* Labill., люминесцентная микроскопия, световая микроскопия, флуоресценция, микроскопические признаки.

Флуоресценция (от лат. *fluere* – течь, название минерала у которого впервые был открыт этот процесс, *-escent* – суффикс, означающий слабое действие) – это физический процесс, характеризующийся способностью биологических объектов поглощать свет при определенном диапазоне длин волны, а затем испускать излучение в ином диапазоне, как правило, более длинноволновом. Выделяют первичную («собственную») и вторичную («наведенную») флуоресценцию. Первичная (собственная) люминесценция обусловлена «свечением» естественных флуорофоров (флуоресцентных химических соединений), а вторичная – различных флуоресцирующих маркеров соответственно.

На сегодняшний день растет заинтересованность мировой науки в использовании флуоресценции в рамках микроскопического анализа. Флуоресцентная микроскопия используется для поиска локализации биологически активных веществ (БАВ) в тканях растений, а также для диагностики структурных элементов растительного сырья. Так, например, флавоноиды в зависимости от строения имеют различную флуоресценцию, чаще всего агликоны дают желто-зеленое окрашивание, гликозиды – темно-коричневую [1, 2, 3, 4].

Целью работы является сравнительная оценка анатомо-диагностических признаков методом флуоресцентной и световой микроскопии на примере листьев эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* Labill.).

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить нормативную документацию по современному состоянию применения метода флуоресцентной микроскопии при анализе качества лекарственного растительного сырья;
2. Провести микроскопический анализ листьев эвкалипта прутовидного с помощью метода светлого поля и методом флуоресцентной микроскопии.

Материалы и методы. На первом этапе исследования изучены Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания, British Pharmacopoeia 2022, European Pharmacopoeia 11.0, United State Pharmacopoeia 44 – NF 39 по актуальному состоянию исследований в области применения метода флуоресцентной микроскопии для анализа качества лекарственного растительного сырья. На втором этапе в качестве объекта исследования использовали образец листьев эвкалипта прутовидного, заготовленного в июле-августе 2022 на территории Абхазии. В рамках микроскопического анализа ЛРС проходила пробоподготовку, включающую в себя кипячение в натрия гидроксиде растворе 5% в течение 2-5 минут в соответствии с ОФС «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» раздел «Люминесцентная микроскопия». Флуоресцентную микроскопию образца осуществляли с помощью микроскопа марки PrimoStar iLED со встроенной цифровой камерой.

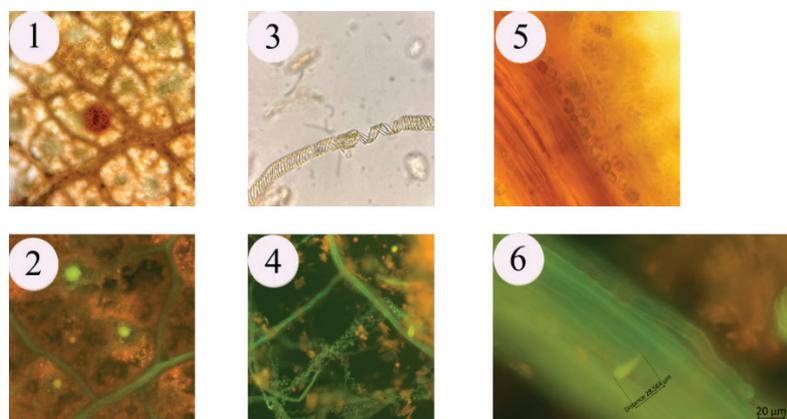
Результаты исследования сравнивали с разделом «Микроскопические признаки» ФС.2.5.0107.18 «Эвкалипта прутовидного листа».

Результаты и обсуждение. Государственная Фармакопея XIV издания имеет в составе статьи ОФС «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» раздел «Люминесцентная микроскопия», регламентирующий поиск анатомо-диагностических признаков согласно морфологическим группам ЛРС. При этом в частных фармакопейных статьях про отдельные виды ЛРС контроль качества растительного сырья методом люминесцентной микроскопии не описывается. При изучении международной нормативной документации разных стран (British Pharmacopoeia 2022, European Pharmacopoeia 11.0, United State Pharmacopoeia 44 – NF 39) также не указаны конкретные методики выполнения флуоресцентного микроскопического анализа (Таблица).

Таблица – Особенности флуоресценции морфологических групп лекарственного растительного сырья

Группа АРС	Вещества или части растения, которые обладают флуоресценцией	Вещества или части растения, которые не обладают флуоресценцией
<i>Листья</i>	одревесневшие элементы – сосуды жилки, механические волокна, флавоноиды (желтая, зеленая или коричневая люминесценция); кутикула и кутинизированные элементы (волоски, железки), клетки мезофилла в зависимости от химического состава	Кристаллы оксалата кальция, хлорофилл в высушенном сырье.
<i>Травы</i>	одревесневшие элементы проводящих пучков (сосуды и механические волокна, склеренхимные клетки), встречающиеся в коре и сердцевине стебля, флавоноиды в клетках эпидермиса и коры, синее, голубое, зеленое, зеленовато-желтое, золотисто-желтое, оранжево-красное свечение в клетках обкладки проводящего пучка	—
<i>Цветки</i>	флавоноиды, каротиноиды и другие вещества, имеющие флуоресценция; пыльцевые зерна, имеющие желтое, зеленовато-желтое и голубое свечение	—
<i>Семена</i>	склеренхимные слои семенной кожуры; Клетки эпидермиса, имеющие синее-голубое свечение; эндосперм и ткани зародыша, богатые жирными маслами с голубой люминесценцией	—
<i>Плоды</i>	ткани околоплодника; содержимое секреторных каналов обладает яркой люминесценцией	—
<i>Кора</i>	пробковый слой коры: оболочки пробки светятся синим, их содержимое ярко-красным (антоцианы); механические элементы проводящих пучков; иногда люминесцирует паренхима, в зависимости от химического состава, например: антрацен-производные имеют ярко оранжевое или красное окрашивание или огненно-оранжевое свечение, дубильные вещества темно-коричневое или черное свечение	—
<i>Почки</i>	кутикула, эфирное масло, слизи, смолистые вещества, лигнифицированные оболочки клеток	—
<i>Корни, корневища, корневища с корнями и другие подземные органы</i>	ярко люминесцируют древесина (у корней и корневищ) и проводящие пучки, а также склеренхимные элементы от буровато-зеленого до интенсивного синего цвета); паренхима и секреторные образования (вместилища, каналы, ходы, млечники, идиобласты); кристаллические включения кумаринов, алкалоидов, флавоноидов, в секреторные образования	—

Анализ анатомо-диагностических признаков листьев эвкалипта прутовидного показал наличие в эпидермисе листа схизогенных эфиромасличных вместилищ с желто-зелёной флуоресценцией, многоугольные клетки, покрытые толстым слоем кутикулы и кутинизированные оболочки клеток по жилке листа, обладающие ярко жёлтым «свечением». Часто в мезофилле листа встречались круглые пятна пробкового слоя коричневого цвета, по жилке листа – кристаллоносная обкладка, не обладающая флуоресценцией (рисунок).

Рисунок. Сравнительная микроскопическая картина листьев *E. viminalis*

- 1 – схизогенное вместилище в мезофилле листа (световая микроскопия) (x10); 2 – схизогенное вместилище с фрагментом жилки (люминесцентная микроскопия) (x10); 3 – сосуд жилки листа (световая микроскопия) (x40); 4 – сосуды жилки листа (люминесцентная микроскопия) (x40); 5 – фрагмент жилки листа с кристаллоносной обкладкой (световая микроскопия) (x40); 6 – эпидермис центральной жилки листа с эфиромасличным вместилищем (люминесцентная микроскопия) (x40)

Заключение. Проведенный микроскопический анализ показал, что отдельные виды тканей листьев эвкалипта прутовидного обладают флуоресценцией, что может быть использовано для контроля качества лекарственного растительного сырья по показателю «Микроскопические признаки».

Среди анатомо-диагностических признаков, обнаруженных при использовании метода люминесцентной микроскопии листьев *E.viminalis* можно выделить следующие:

1. Схизогенные эфиромасличные вместилища, флуоресцирующие желто-зеленым цветом;
2. Многоугольные клетки, покрытые толстым слоем кутикулы и кутинизированные оболочки клеток по жилке листа с ярко желтой флуоресценцией.

Полученные результаты свидетельствуют, что на сегодняшний день существует необходимость расширения границ применения флуоресцентного микроскопического анализа для совершенствования контроля качества лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе с разработкой как методик пробоподготовки сырья, так и описания их конкретных характеристик с демонстрацией контрастных микрофотографий в виде рисунков-приложений.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.37 Стандартизация

ЛИТЕРАТУРА

1. Maceda A., Terrazas T. Fluorescence Microscopy Methods for the Analysis and Characterization of Lignin // Polymers. 2022. Vol. 14(5). P. 961.
2. Donaldson L. Autofluorescence in plants // Molecules. 2020. Vol. 25(10). P. 2393 doi.org/10.3390/molecules25102393
3. Roshchina V. V., Kuchin A. V., Yashin V. A. Application of autofluorescence for the analysis of medicinal plants // Spectroscopy: International Journal. 2017. N 3. P. 43-46. doi.org/10.1155/2017/7159609
4. Kiernan J. A. Classification and naming of dyes, stains and fluorochromes // Biotechnic and histochemistry. 2001. Vol. 76(5-6). P. 261-278. doi.org/10.1080/bih.76.5-6.261.278

SUMMARY

ANALYSIS OF LEAVES *E. VIMINALIS* BY LUMINESCENT MICROSCOPY

Khairullina L.A., assistant (ORCID: 0000-0002-6741-8394), **Koneva I.A.** 4th year student

Supervisor: **Khaliullina A.S.**, PhD, Assistant Professor (ORCID: 0000-0002-9914-5554, Researcher ID: D-4833-2019)

Kazan (Volga region) Federal University

420008, Kazan, 18 Kremlevskaya str., Russian Federation

E-mail: aliullina98@mail.ru

The paper examined the literature and regulatory documentation on the current status of the application of fluorescent microscopy in pharmacognostic analysis. On the example of leaves of the Eucalyptus, the possibility of using method fluorescent microscopy for quality control of medicinal plant materials on the indicator «Microscopic features» is shown.

Keywords: *standardisation, Eucalyptus viminalis Labill., luminescent microscopy, light microscopy, fluorescence, microscopic features.*

REFERENCES

1. Maceda A., Terrazas T. Fluorescence Microscopy Methods for the Analysis and Characterization of Lignin // Polymers. 2022. Vol. 14(5). P. 961.
2. Donaldson L. Autofluorescence in plants // Molecules. 2020. Vol. 25(10). P. 2393 doi.org/10.3390/molecules25102393
3. Roshchina V. V., Kuchin A. V., Yashin V. A. Application of autofluorescence for the analysis of medicinal plants // Spectroscopy: International Journal. 2017. N 3. P. 43-46. doi.org/10.1155/2017/7159609
4. Kiernan J. A. Classification and naming of dyes, stains and fluorochromes // Biotechnic and histochemistry. 2001. Vol. 76(5-6). P. 261-278. doi.org/10.1080/bih.76.5-6.261.278

УДК 61:615.07

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИПРЕНОЛОВ В ОБРАЗЦАХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ХРОМАТОГРАФА «МИЛИХРОМ А-02»Хагорова А.В.¹, студ. 4 курса, Бабенко Д.И.¹, студ. 3 курсаРуководитель: Калнина Я.К.^{1,2}, научный сотрудник¹ Санкт-Петербургский государственный Технологический институт
(Технический университет)

1900013, Санкт-Петербург, пр. Московский, д. 26, Российская Федерация

² ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России

192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1, Российская Федерация

E-mail: khairovaalina@gmail.com

Разработана методика количественного определения биологически активных веществ – полипренолов с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа «Милихром А-02». Был построен калибровочный график для определения полипренолов в диапазоне концентраций от 0,05 мг/мл до 2 мг/мл. Нижний предел количественного обнаружения составил 0,05 мг/мл, нижний предел качественного обнаружения – 0,01 мг/мл. С использованием методики был проведен количественный анализ содержания полипренолов в экстрактах, полученных из дугласовой пихты *Pseudotsuga menziesii* и сушеных листьев гинкго билоба. Также была показана возможность использования хроматографа «Милихром А-02» для выделения индивидуальных полимер-гомологов полипренолов.

Ключевые слова: полипренолы, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), биологически активные добавки, валидация методики, пихта *Pseudotsuga menziesii*, гинкго билоба.

Полипренолы – это липидные линейные полимеры, состоящие из 5-100 изопреновых единиц. Широко распространены в природе у таких организмов, как млекопитающие, дрожжи, растения, бактерии и грибы.

Полипренолы обладают множеством различных функций. Поступившие внутрь полипренолы метаболизируются в печени человека и животных в долихолы (производные полипренолов с насыщенным изопреновым звеном), которые затем участвуют в долихол-фосфатном цикле. В эукариотических клетках холестерин и длинноцепочечные полипренолы и долихолы синтезируются через общий мевалонатный путь. Именно поэтому эти вещества считаются биогенетически родственными соединениями с различной молекулярной структурой и функциями. Свободные полиизопреноидные спирты и их жирные кислые эфиры являются структурными компонентами клеточных мембран. Полипренолы способны модулировать физико-химические свойства мембран, в том числе жидкость и проницаемость. Большинство фармакологических данных о полипренолах и полипренилфосфатах указывают на то, что они предотвращают токсическое поражение печени и восстанавливают её нарушенные функции за счет снижения уровня холестерина в сыворотке. Так же они способны защищать ненасыщенные мембранные липиды от окислительно-свободных радикалов. В последнее время полипренолы используются в качестве антиоксидантов. Кроме того, описаны когнитивно-улучшающие, гепатопротекторные и мембранопротекторные активности [1].

Основными источниками полипренолов в природе являются хвойные растения (различные виды ели, сосен и пихт). Также полипренолы содержатся в табачных листьях, хлопковых листьях, листьях гинкго билоба. Полипренолы из гинкго билоба наиболее близки к доликолам человека.

Большинство крупных фармакологических компаний направляют свои ресурсы на производство лекарственных препаратов с использованием полипренолов. Перспективность разработки новых лекарственных препаратов и биологически активных добавок на основе данного класса соединений обусловлена их широким спектром действия. Так, российский медикамент Ропрен® на основе полипренолов проявил способность устранять нарушения, связанные с болезнью Альцгеймера [2]. Широкое применение получили чаи на основе гинкго билоба.

На сегодняшний день одним из основных методов анализа полипренолов является обращено-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым детектором (ОФ-ВЭЖХ-УФ). При использовании ВЭЖХ в сочетании с другими аналитическими методами, например с масс-спектрометрией (МС), можно добиться более высокой чувствительности и воспроизводимости результатов, однако использование МС для анализа полипренолов затруднено в силу их низкой способности к ионизации. Актуальной задачей является разработка методики, позволяющей проводить МС анализ недериватизированных полипренолов [3].

Таким образом, целью работы является разработка методики количественного определения биологически активных веществ – полипренолов, с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа «Милихром А-02».

Задачи:

1. Провести пробоподготовку коммерческого продукта «Пренолит» СТО 82638809-003-2016 с количественным содержанием полипренолов – 90%. Изготовитель: ООО «Солагифт»;
2. Подобрать условия хроматографического анализа;
3. Осуществить валидацию методики;
4. Провести количественный анализ полипренолов в образцах биологической природы.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования был выбран коммерческий продукт «Пренолит» СТО 82638809-003-2016 с количественным содержанием полипренолов – 90% изготовителя ООО «Солагифт». Дугласова Пихта *Pseudotsuga menziesii* собрана в Ленинградской области. Листья гинкго билоба ООО «Традиция» г. Иваново.

Приготовление пяти калибровочных растворов с различной концентрацией полипренолов осуществлялось следующим образом: для приготовления исходного раствора в микропробирку типа «эппендорф» вместимостью 5 мл поместили навеску коммерческого препарата «Пренолит» массой 10,0 мг, добавляли 4,5 мл изопропилового спирта. Содержимое пробирки тщательно перемешивали с использованием перемешивающего устройства типа «Вортекс», затем микропробирку выдерживали в ультразвуковой ванне в течение 10 минут при температуре 35°C. Получили калибровочный раствор 1 (КР-1) с содержанием полипренолов 2 мг/мл. Путём последовательного разбавления были приготовлены калибровочные растворы с содержанием полипренолов 1 мг/мл (КР-2), 500 мкг/мл (КР-3), 100 мкг/мл (КР-4) и 50 мкг/мл (КР-5). Растворы использовали свежеприготовленными.

Для проведения экстракции из образцов биологической природы брали хвою пихты *Pseudotsuga menziesii* и сушеные листья гинкго билоба, гомогенизировали с использованием диспергатора. Далее брали навески гомогенизированных образцов массой 1,5 г и добавляли к ним по 10 мл изопропилового спирта. Затем полученные смеси выдерживали в ультразвуковой ванне в течение 30 минут при температуре 35°C. После микропробирки центрифугировали 5 минут при 10000 об/мин. Полученный супернатант отбирали для дальнейшего анализа методом ОФ-ВЭЖХ-УФ. Анализ проводили с использованием хроматографа отечественного производства «Милихром А-02». Условия анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Условия ОФ-ВЭЖХ-УФ анализа полипренолов

Показатели	Параметры		
Колонка	ProntoSIL 120-5-C18 AQ 75 мм x 2 мм x 5 мкм		
Подвижная фаза	компонент А – метанол; компонент В – изопропиловый спирт.		
Режим хроматографического элюирования	Градиентный:		
	Время (мин)	%А	%В
	0	80	20
	11,5	20	80
	12,5	0	100
	13,5	0	100
	15	80	20
Скорость потока элюента (мл/мин)	0,2		
Температура термостата колонки (°С)	50		
Объем вводимой пробы (мкл)	10		
Рабочая длина волны (нм)	210		

Результаты и обсуждения. По данным, полученным в ходе хроматографического анализа серии контрольных образцов (представлены в таблице 2), был построен калибровочный график, представленный на рисунке 1. Была оценена зависимость суммы площадей трёх мажорных пиков гомологов полипренолов с 16, 17 и 18 изопреновыми звеньями в составе (П16, П17, П18) от концентрации. Калибровочный график построен в диапазоне концентраций от 0,05 до 2 мг/мл. Полученная линейная зависимость характеризуется уравнением первого порядка: $y = 0,3142x - 2,8497$ и коэффициентом детерминации R^2 равным 0,9996. Предел обнаружения составляет 0,01 мг/мл. Типичная хроматограмма полипренолов представлена на рисунке 2.

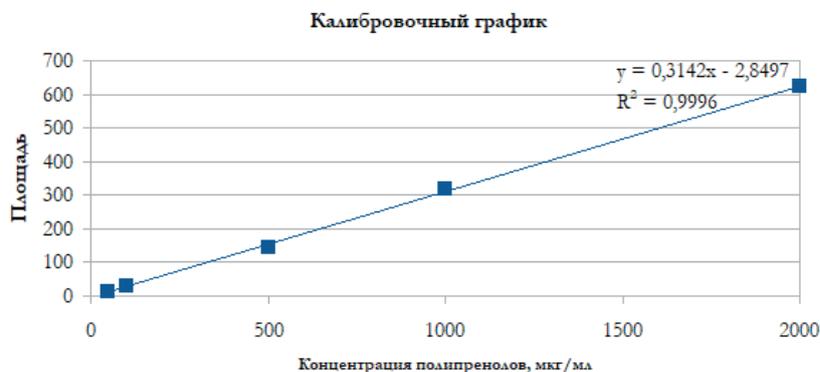


Рисунок 1. Калибровочный график для определения полипренолов

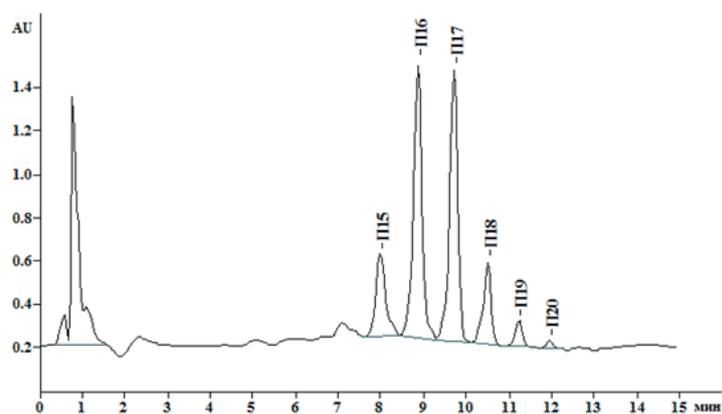


Рисунок 2. Типичная хроматограмма полифенолов

Таблица 2 – Метрологические характеристики полифенолов

№ раствора	Концентрация полифенолов, мкг/мл	Средняя сумма площадей П16, П17, П18	Средняя расчетная концентрация, мкг/мл	Прецизионность, %	Точность, %
КР-5	50	14,92	56,56	5,74	13,11
КР-4	100	30,46	106,00	7,56	6,00
КР-3	500	146,03	473,84	0,38	5,23
КР-2	1000	317,07	1018,19	0,04	1,82
КР-1	2000	632,39	2021,78	0,60	1,09

Разработанную методику использовали для количественного определения содержания полифенолов в образцах биологической природы: хвои пихты и сушеных листьев гинкго билоба. На рисунке 3 представлены хроматографические профили полученных экстрактов. С использованием полученного на предыдущем этапе уравнения произвели расчет концентрации полифенолов: для экстракта, полученного из листьев гинкго билоба, значение концентрации составило 1,2 мг/мл, для экстракта из хвои пихты – 1,7 мг/мл.

Также была исследована возможность использования хроматографа «Милихром А-02» для выделения индивидуальных полимер-гомологов полифенолов. Для этого в ходе хроматографического анализа собирали отдельные фракции соответствующих пиков, высушивали и перерастворяли их в *n*-гексане для дальнейшего МС анализа. Полученный профиль полифенол-гомологов представлен на рисунке 4. Сигналы в масс-спектрах соответствовали по значению *m/z* моноалкоголятам бария соответствующих полифенолов. Таким образом, была показана возможность использования «Милихрома А-02» в сочетании с таким более чувствительным методом анализа, как масс-спектрометрия, в том числе в целях профилирования образцов, содержащих полифенолы.

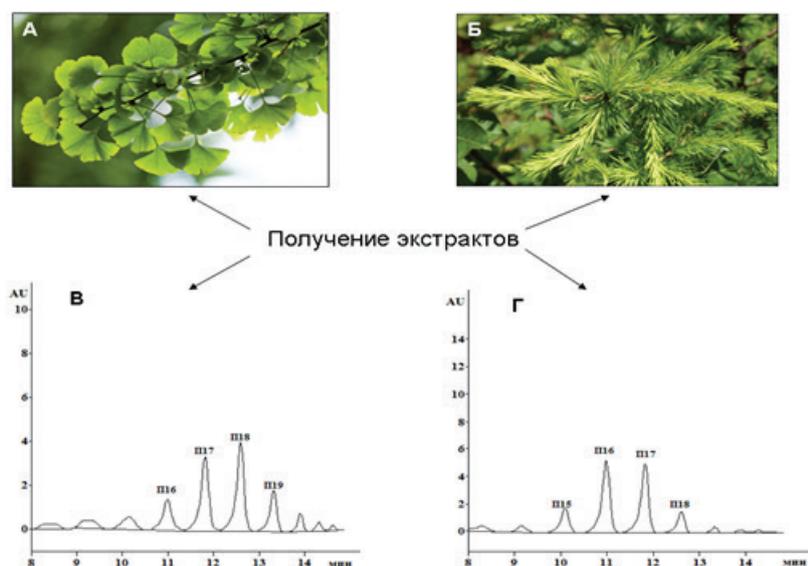


Рисунок 3. Хроматографические профили экстрактов в образцах биологической природы.

А – Гинкго билоба, Б – Пихта *Pseudotsuga menziesii*, В – хроматографический профиль экстракта из хвои пихты, Г – хроматографический профиль экстракта из сушеных листьев Гинкго билоба

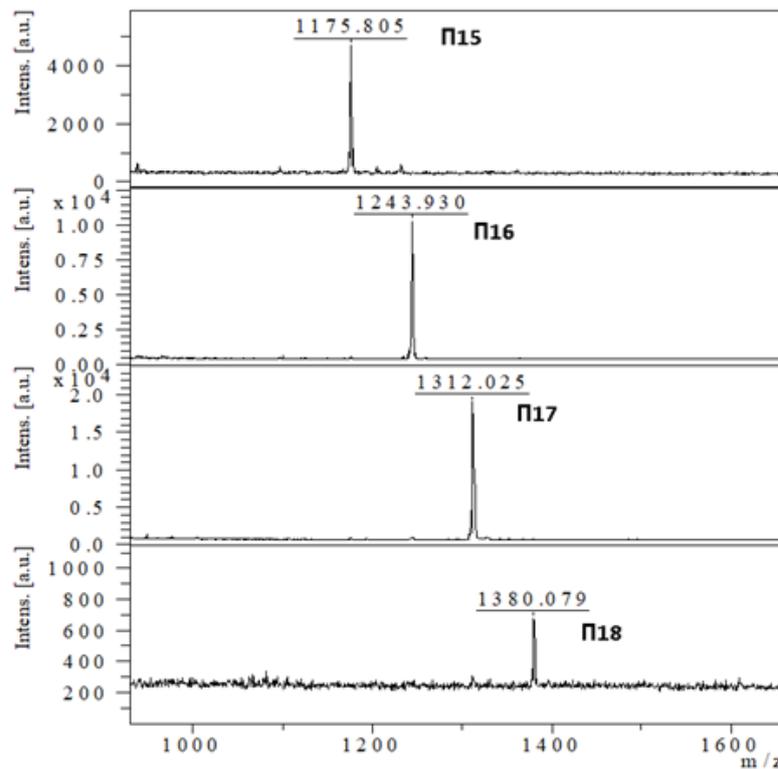


Рисунок 4. Использование Милихрома А-02 для выделения индивидуальных полимер-гомологов полипренолов

Заключение. В ходе эксперимента была проведена пробоподготовка коммерческого продукта «Пренолит» СТО 82638809-003-2016 с количественным содержанием полипренолов – 90%. Получена линейная зависимость характеризующая уравнением первого порядка: $y = 0,3142x - 2,8497$ и коэффициентом детерминации R^2 равным 0,9996. Исходя из расчетных данных, концентрация полипренолов в экстракте хвое пихты и сушёных листьях гинкго билоба составила 1,7 мг/мл и 1,2 мг/мл соответственно. Была показана возможность использования хроматографа «Милихром А-02» для выделения индивидуальных полимер-гомологов и масс-спектрометрического профилирования образцов, содержащих полипренолы.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность ресурсному центру СПбГУ за предоставленную возможность проведения масс-спектрометрического анализа.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья
31.19.29 Анализ органических веществ

ЛИТЕРАТУРА

1. Muceniece R. [et al.]. Pharmacological research on natural substances in Latvia: Focus on lunasin, betulin, polyphenol and phlorizin // *Pharmacological Research*. 2016. Vol. 113. P. 760-770. doi:10.1016/j.phrs.2016.03.040
2. Fedotova J. [et al.]. Ropren is a polyphenol preparation from coniferous plants that ameliorates cognitive deficiency in a rat model of beta-amyloid peptide-(25–35)-induced amnesia // *Phytomedicine*. 2012. Vol. 19(5). P. 451-456. doi:10.1016/j.phymed.2011.09.073
3. Wolucka B. A., de Hoffmann E. Mass spectrometric analysis of prenyl phosphates and their glycosylated forms// *Acta Biochimica Polonica*. 1994. Vol. 41(3). P. 345-349.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF POLYPRENOLS IN SAMPLES OF BIOLOGICAL NATURE USING THE CHROMATOGRAPH «MILICHROME A-02»

Khaiurova A.V.¹, 4th year student, Babenko D.I.¹, 3rd year student

Advisor: Kalnina Y.K.^{1,2}, researcher

St. Petersburg State Technological Institute

(Technical University)

1900013, St. Petersburg, Moskovsky Ave., 26, Russian Federation

Golikov Research Center of Toxicology

192019, St. Petersburg, st. Bekhtereva, 1, Russian Federation

E-mail: khairovaalina@gmail.com

A technique has been developed for the absorption of biologically active compounds – polyprenols using a high-performance liquid chromatograph «Milichrome A-02». A calibration curve was built to determine polyprenols at concentrations ranging from 0.05 mg/mL to 2 mg/mL. The lower limit of quantitative detection of detection is 0.05 mg/ml, the lower limit of qualitative detection is 0.01 mg/ml. Using the method, a volumetric analysis of the content of polyprenols in extracts obtained from the Douglas fir *Pseudotsuga menziesii* and dried leaves of ginkgo biloba was carried out. It was also necessary to be able to use the Milichrome A-02 chromatograph to isolate polymer homologues of polyprenols.

Keywords: *polyprenols, high performance liquid chromatography (HPLC), biologically active additives, method validation, Pseudotsuga menziesii fir, ginkgo biloba.*

REFERENCES

1. Muceniece R. [et al.]. Pharmacological research on natural substances in Latvia: Focus on lunasin, betulin, polyprenol and phlorizin // Pharmacological Research. 2016. Vol. 113. P. 760-770. doi:10.1016/j.phrs.2016.03.040
2. Fedotova J. [et al.]. Ropren is a polyprenol preparation from coniferous plants that ameliorates cognitive deficiency in a rat model of beta-amyloid peptide-(25–35)-induced amnesia // Phytomedicine. 2012. Vol. 19(5). P. 451-456. doi:10.1016/j.phymed.2011.09.073
3. Wolucka B. A., de Hoffmann E. Mass spectrometric analysis of prenyl phosphates and their glycosylated forms // Acta Biochimica Polonica. 1994. Vol. 41(3). P. 345-349.

УДК 61:615.1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ АУРИКУЛЯРИИ ГУСТОВОЛОСИСТОЙ

Цвирко В.В., студ. 3 курса

Руководитель: Лукашов Р.И., заведующий кафедрой фармацевтической химии, к.ф.н., доцент

Белорусский государственный медицинский университет

220083, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, 83

E-mail: cvirkovitalij@yandex.by

В результате проведённого исследования определена антиоксидантная активность водных и водно-спиртовых извлечений, полученных из высушенных плодовых тел штаммов аурикулярии густоволосистой (*Auricularia polytricha*), выращенной на древесных опилках ольхи. Антиоксидантная активность извлечений из обоих штаммов составляла от 4,5% до 19,8%. Между собой штаммы незначительно различались по количественным характеристикам и характеру зависимости антиоксидантной активности от объемной доли этанола.

Ключевые слова: *антиоксидантная активность, аурикулярия густоволосистая, плодовые тела, экстракция, водные и водно-спиртовые извлечения, фенольные соединения.*

Актуальность изучения процессов биологического окисления продолжает расти. За последние полтора десятка лет опубликовано большое количество научных работ, свидетельствующих о наличии связи между патогенезом различных заболеваний и процессами старения организма с перекисным и свободно-радикальным окислением [1]. Таким образом, в последнее время большое внимание уделяется поиску средств, обладающих естественным антиоксидантным действием. К таким средствам можно отнести биологически активные вещества растительного и грибного происхождения. В качестве природных антиоксидантных агентов могут выступать фенольные соединения, широко представленные в растительном мире. Однако для грибов присутствие этой группы соединений остается спорным и мало изученным.

Аурикулярия густоволосистая (*Auricularia polytricha*) – базидиальный гриб, распространённый на стволах и ветвях, встречается в широколиственных лесах тропических регионов мира. Издавна культивируется в Китае и Юго-Восточной

Азии, в Беларуси культивируется на искусственных питательных средах ГНУ «Институт леса», пригоден к выращиванию на древесине, на опилках, рисовой шелухе, хлопковых очистках, соломе и других субстратах [2]. Внешний вид плодовых тел в природе представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Плодовое тело аурикулярии густоволосистой

Целью работы является определение антиоксидантной активности водных и водно-спиртовых извлечений, полученных из аурикулярии густоволосистой, выращенной на древесных опилках ольхи.

Исходя из поставленной цели планируется решение следующих **задач**:

- 1) Оценить антиоксидантную активность извлечений из штамма 174 *Auricularia polytricha*;
- 2) Оценить антиоксидантную активность извлечений из штамма 175 *Auricularia polytricha*;
- 3) Сопоставить антиоксидантную активность извлечений обоих штаммов между собой.

Материалы и методы. Объект исследования: высушенные плодовые тела аурикулярии густоволосистой двух штаммов 174 и 175, образцы предоставлены ГНУ «Институт леса» Национальной академии наук. Сырье предварительно измельчали до порошка.

В качестве экстрагентов использовали воду очищенную, спирт этиловый 40%, 70% и 96%. Водные и водно-спиртовые извлечения из сырья готовили при соотношении сырья и экстрагента 1 к 50. В течение 1 ч нагревали на водяной бане при 80°C, затем охлаждали при комнатной температуре, фильтровали и фильтрат использовали для определения антиоксидантной активности.

Антиоксидантную активность изучали широко используемым и простым в воспроизведении спектрофотометрическим методом с реактивом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH·). Метод основан на реакции DPPH·, растворенного в спирте, с образцом антиоксиданта по схеме: $DPPH\cdot + AH \rightarrow DPPH-H + A\cdot$ [3].

Источником получения свободных радикалов DPPH· служит спиртовой раствор реактива DPPH. После добавления к раствору DPPH· извлечения происходит связывание антиоксидантов со свободными радикалами DPPH·. В результате восстановления DPPH· антиоксидантом снижается интенсивность окраски DPPH в этаноле. Ход реакции контролируют по изменению оптической плотности при 517 нм.

Описание методики: к 0,6 мл извлечения добавляли 4,2 мл 0,01 % раствора DPPH. Через 30 мин измеряли оптическую плотность при длине волны 517 нм. Предварительно измеряли оптическую плотность раствора DPPH: к 4,2 мл 0,01 % раствора DPPH прибавляли 0,6 мл соответствующего экстрагента, использовавшегося для получения извлечения. В качестве компенсационного раствора использовали в обоих случаях 4,2 мл этанола и 0,6 мл экстрагента, использовавшегося для получения извлечения. Антиоксидантную активность извлечений (X) в процентах рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{(A_0 - A_1) \cdot 100}{A_0},$$

где A_0 – оптическая плотность раствора DPPH; A_1 – оптическая плотность раствора DPPH после добавления извлечения.

Результаты и обсуждение. Результаты определения антиоксидантной активности для извлечений из двух штаммов 174 и 175 аурикулярии волосистой представлены на рисунках 2 и 3 соответственно.

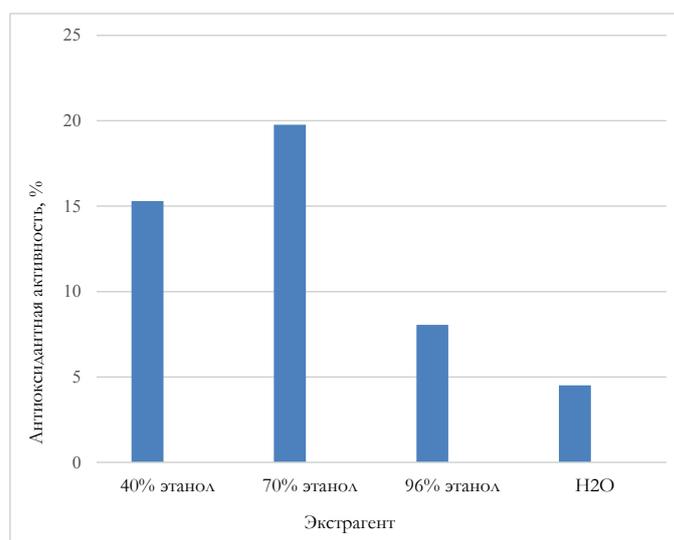


Рисунок 2. Результаты определения антиоксидантной активности извлечений из 174 штамма аурикулярии густоволоистой

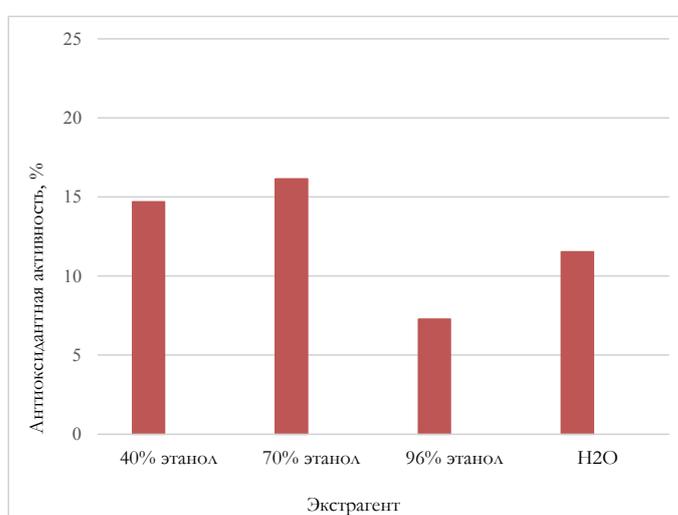


Рисунок 3. Результаты определения антиоксидантной активности извлечений из 175 штамма аурикулярии густоволоистой

Исходя из данных, представленных в рисунках 2 и 3, видно, что антиоксидантная активность извлечений из 174 штамма незначительно выше, чем антиоксидантная активность извлечений из 175 штамма гриба (по количественному показателю). Антиоксидантная активность извлечений из штамма 174 составила от 4,5% до 19,8%; штамма 175 – от 7,3% до 16,1%. Наибольшей антиоксидантной активностью обладают извлечения, полученные из плодовых тел 174 и 175 штамма исследуемого гриба 70% этиловым спиртом (174 – в среднем 19,8 %; 175 – 16,1 %). Наименьшие значения отмечены для 174 штамма при экстракции водой (4,5%), для 175 штамма – при экстракции 96% этанолом (7,3%).

При этом зависимости антиоксидантной активности от объемной доли этанола для двух штаммов незначительно различались как в количественном, так и в качественном выражении. Для 174 штамма зависимость носила следующий характер: от воды до 70% этанола происходило резкое поэтапное увеличение активности с резким снижением к 96% этанолу. Для 175 штамма наблюдали более плавное увеличение к 70% этанолу с резким снижением к 96% этанолу.

В целом, антиоксидантная активность обоих извлечений оценивали как невысокую, что, предположительно, связано с низким содержанием фенольных соединений.

Заключение. Антиоксидантная активность извлечений из обоих штаммов аурикулярии густоволоистой составляла от 4,5% до 19,8%. Между собой штаммы незначительно различались по количественным характеристикам и характеру зависимости активности от объемной доли этанола. Извлечения, полученные из плодовых тел аурикулярии густоволоистой, в целом, обладают низкой антиоксидантной активностью.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия

ЛИТЕРАТУРА

1. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н. Источники образования свободных радикалов и их значение в биологических системах в условиях нормы // Современные наукоемкие технологии. 2006. N 6. С. 28-34.

2. Бордок И. В., Евтушенко Л. В., Лубянова В. М. Интродукция ценного лекарственного гриба *Auricularia polytricha* (mont.) Sacc. в интенсивную культуру // Сахаровские чтения 2017 года: экологические проблемы XXI века: материалы 17-й международной научной конференции. Минск: ИВЦ Минфина. 2017. Ч. 2. С. 19-20.

3. Новаш, Д. С. Антиоксидантная активность водно-органических извлечений из травы эхинацеи пурпурной (*Echinaceae purpureae herba*) // Актуальные проблемы современной медицины и фармации-2021: сборник материалов 75-й Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Минск: БГМУ. 2021. С. 789.

SUMMARY

DETERMINATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF THICK-HAIRED AURICULARIA

Tsvirko V.V., 3rd year student

Supervisor: Lukashou R.I., Cand. of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

Belarusian State Medical University

220083, Minsk, Dzerzhinsky Ave., 83, Republic of Belarus

E-mail: cvirkovitalij@yandex.by

As a result of the study, the antioxidant activity of aqueous and water-alcohol extracts obtained from dried fruit bodies of *Auricularia* thick-haired strains (*Auricularia polytricha*) grown on alder sawdust was determined. The antioxidant activity of extracts from both strains ranged from 4,5% to 19,8%. Among themselves, the strains differed slightly in quantitative characteristics and the nature of the dependence of antioxidant activity on the volume fraction of ethanol.

Keywords: *antioxidant activity, thick-haired auricularia, fruit bodies, extraction, water and water-alcohol extracts, phenolic compounds.*

REFERENCES

1. Chesnokova N. P., Ponukalina E. V., Bizenkova M. N. Sources of free radical formation and their significance in biological systems under normal conditions // Modern science-intensive technologies. 2006. N 6. P. 28-34.

2. Bordok I. V., Yevtushenko L. V., Lobanova V. M. Introduction of the valuable medicinal mushroom *Auricularia polytricha* (mont.) Sacc. into intensive culture // Sakharov Readings 2017: environmental problems of the XXI century: proceedings of the 17th International Scientific Conference. Minsk: IVC of the Ministry of Finance. 2017. Part 2. P. 19-20.

3. Novash, D. S. Antioxidant activity of water-organic extracts from the herb *Echinaceae purpureae herba* // Actual problems of modern medicine and pharmacy-2021: proceedings of the 75th International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists. Minsk: BSMU. 2021. P. 789.

УДК 543.243.1

МЕТОД ОСАДИТЕЛЬНОГО ТИТРОВАНИЯ В АНАЛИЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ, ПРОИЗВОДНОГО 2-АМИНОПИРРОЛА

Цечёв А.Т., асп. 3 года обучения (ORCID: 0000-0001-5774-9504)

Руководитель: Карпенко Ю.Н., доцент кафедры токсикологической химии, к.фарм.н. (ORCID: 0000-0003-3174-3678)

Пермская государственная фармацевтическая академия

614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

E-mail: arthurtse@yandex.ru

В настоящем исследовании представлены результаты разработки метода количественного анализа нового биологически активного соединения 2-амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилен)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксамид (2-АБФПК). Разработана и валидирована методика аргентометрического титрования 2-АБФПК после восстановительной минерализации цинком в щелочной среде. Предложенная методика соответствует фармакопейным требованиям по показателям специфичность, линейность, правильность и прецизионность.

Ключевые слова: *осадительное титрование, производные 2-аминопиррола, аргентометрия, цитотоксичность, валидация.*

Одним из основных показателей качества фармацевтических субстанций является содержание в них основного вещества. Государственная фармакопея Российской Федерации (XIV изд.) рекомендует использовать для количественного определения действующего вещества в субстанциях химические и физико-химические методы анализа. Современные спектральные и хроматографические методы требуют наличия стандартного образца [1], который не всегда является доступным на этапе фармацевтической разработки потенциального лекарственного средства. Использование доступных титриметрических методов анализа позволяет оценить количественное содержание без использования стандартов [2].

Целью данной работы явилась разработка и валидация титриметрической методики количественного определения биологически активного соединения 2-АБФПК, обладающего цитотоксической активностью.

Материалы и методы. Объектом исследования выступала субстанция 2-АБФПК (2-амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилен)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксамид), синтезированная под руководством профессора Пермской государственной фармацевтической академии Игидова Н.М. Структура соединения представлена на рисунке 1.

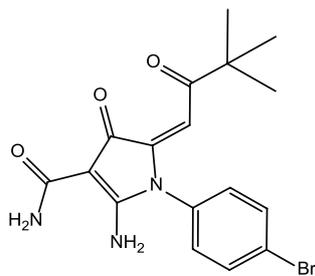


Рисунок 1. Структурная формула 2-АБФПК

Субстанция 2-АБФПК представляет собой желтый кристаллический порошок, растворимый в метаноле, нерастворимый в воде и водных растворах кислот. Субстанция перед исследованием была дважды перекристаллизована из абсолютного спирта этилового, хроматографическая чистота составила более 99%.

Ранее проведенные эксперименты показали, что экзоциклическая двойная связь соединения плохо вступают в реакции присоединения, а ароматическая аминогруппа – в реакцию диазотипирования, что исключает применение количественных методов йодометрии и нитритометрии. При использовании видоизмененного метода Кьельдаля, основанного на гидролизе амидной группы в щелочной среде и улавливании аммиака борной кислотой, были получены невоспроизводимые результаты в серии параллельных испытаний.

Наличие в структуре 2-АБФПК ковалентно связанного брома обуславливает возможность его количественного определения аргентометрическим методом после предварительной минерализации. В качестве источника водорода была выбрана смесь цинкового высокодисперсного порошка (5 мкм, чистота 99,9%) и 30% раствора калия гидроксида. Использование восстановительной минерализации позволило вдвое сократить время пробоподготовки образца (до 1 часа). После минерализации полученную суспензию остужали, отфильтровывали, доводили pH раствора до нейтральной реакции среды.

Количественное определение образовавшихся ионов брома проводили прямым аргентометрическим методом Мора с использованием в качестве титранта 0,01М раствора нитрата серебра. Индикатор – 5% раствор калия хромата. Точку эквивалентности четко фиксировали по выпадению красного осадка хромата серебра.

Таким образом, нами предложена следующая методика определения 2-АБФПК аргентометрическим методом:

0,25 г 2-АБФПК (точная навеска) растворяют в 25 мл метанола, добавляют 10 мл 30% раствора калия гидроксида и 2 г цинковой пыли, кипятят в течение 60 мин с обратным холодильником. Полученную суспензию охлаждают до комнатной температуры и фильтруют в мерную колбу на 50 мл через фильтр «синяя лента». Доводят pH фильтрата до 7 уксусной кислотой разведенной 30%. Полученный раствор доводят водой очищенной до метки и перемешивают (раствор А).

10 мл раствора А помещают в коническую колбу, добавляют 0,25 мл калия хромата 5% и титруют 0,01М раствором серебра нитрата до перехода окраски суспензии из желтой в красную.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01М раствора серебра нитрата соответствует 3,92 мг безводного 2-АБФПК ($C_{17}H_{18}BrN_3O_3$).

Количественное содержание БАВ в субстанции (Р, %) рассчитывают по формуле:

$$P = \frac{T \times K \times (V - V_k) \times 50 \times 100 \times 100}{a \times (100 - W) \times 10} = \frac{T \times K \times (V - V_k) \times 5 \times 100 \times 100}{a \times (100 - W)}$$

где Т – титр серебра нитрата по 2-АБФПК, мг/мл; К – поправочный коэффициент титранта, V – объем серебра нитрата, пошедший на титрование, V_к – объем серебра нитрата, пошедший на титрование контрольного опыта, мл; а – навеска 2-АБФПК, мг; W – потеря в массе при высушивании, %.

Калия гидроксида раствор 30%, калия хромат 5%, уксусную кислоту разведенную 30% и 0,01М раствор серебра нитрата готовили в соответствии с ОФС.1.3.0001.15 «Реактивы. Индикаторы» и ОФС.1.3.0002.15 «Титрованные растворы».

Результаты и обсуждение.

ГФ РФ XIV издания установлены требования к валидации методик количественного определения [3]. Методики должны быть оценены по параметрам «специфичность», «линейность», «правильность» и «прецизионность».

Специфичность методики подтверждали путем титрования «контрольного опыта». «Контрольный опыт» представлял собой аликвоту раствора (10 мл), полученную в заданных условиях пробоподготовки, но без анализируемого вещества.

Установлено, что на титрование «контрольного опыта» расходует не более 0,05 мл титранта, что не влияет на результаты количественного определения 2-АБФПК.

Линейность исследовалась в диапазоне от 80 до 120% от номинальной массы навески 2-АБФПК. График зависимости объема титранта от навески исследуемого соединения представлен на рисунке 2.

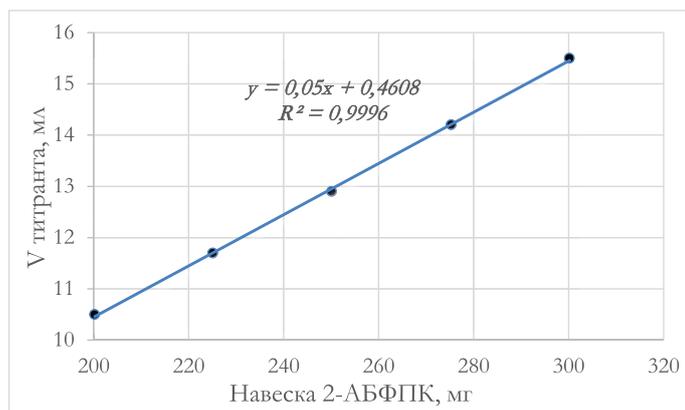


Рисунок 2. График зависимости объема титрованного раствора от массы 2-АБФПК

Полученные данные подтверждают линейный характер зависимости объема титранта от навески 2-АБФПК в аналитической области методики. Коэффициент корреляции составил 0,9996, что удовлетворяет критериям приемлемости.

Правильность разработанной методики устанавливали путем анализа навесок 2-АБФПК на уровнях 80, 100 и 120% от номинальной массы. На каждом уровне проводили по 3 определения. Далее рассчитывали обнаруживаемость 2-АБФПК в %. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты оценки правильности методики

№	Введено, мг*	Найдено, мг	Открываемость R, %	Метрологические характеристики
1	200,2	197,7	98,75	R _{ср} = 99,84 % SD = 1,01 RSD = 1,01 % ΔR _{ср} = ± 0,66 %
2	195,7	196,8	100,56	
3	206,3	208,4	101,02	
4	251,8	248,4	98,65	
5	248,1	250,3	100,89	
6	254,9	254,2	99,73	
7	310,5	306,8	98,81	
8	289,6	292,2	100,90	
9	307,1	304,9	99,28	

* с учетом содержания воды в субстанции

Из таблицы 1 видно, что обнаруживаемость 2-АБФПК при использовании разработанной методики находится в пределах 98 – 102%, истинное значение обнаруживаемости также находится внутри доверительного интервала среднего результата титриметрического анализа.

Рассчитанное значение критерия Стьюдента (0,48) не превышает табличное значение (2,31), следовательно, средние результаты количественного определения 2-АБФПК в субстанции не отягощены систематической ошибкой, что свидетельствует о правильности разработанной методики.

Оценка **прецизионности методики** проводилась двумя аналитиками, в разные дни, с использованием разных наборов реагентов. Объектом исследования выступала одна серия субстанции (серия 0922). Результаты количественного определения, полученные аналитиками, и их статистическая обработка представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты оценки прецизионности методики (P = 95%, n=6)

Аналитик 1		Аналитик 2	
Содержание 2-АБФПК в субстанции, %	Метрологические характеристики	Содержание 2-АБФПК в субстанции, %	Метрологические характеристики
100,52	X _{ср.} = 100,24 SD = 0,88 RSD = 0,88% S ² = 0,7730	101,41	X _{ср.} = 100,04 SD = 0,96 RSD = 0,96% S ² = 0,9159
99,47		100,68	
100,83		99,61	
98,89		100,35	
100,49		99,45	
101,22		98,75	
Критерий Фишера: F _{практ} = 1,18 < F _{табл} = 4,28			
Критерий Стьюдента: t _{практ} = 0,38 < t _{табл} = 2,23			

Относительное стандартное отклонение результатов количественного определения, полученными каждым из аналитиков, не превышает 1%, что свидетельствует об удовлетворительной сходимости методики. Рассчитанные критерии Фишера и Стьюдента не превышают табличных значений, следовательно, различия между результатами определений, проведенных двумя аналитиками статистически незначимы.

Заключение. В результате проведенных исследований разработана и валидирована методика количественного определения биологически активного соединения 2-АБФПК методом прямой аргентометрии (вариант Мора) после восстановительной минерализации. Методика позволяет получать точные и воспроизводимые результаты, что позволяет использовать её в рутинных анализах.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

1. ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции» // Государственная Фармакопея РФ. XIV изд. Т. 1. 2018. С. 176-184. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/176> (дата обращения: 28.02.23)
2. Борисевич И. В. [и др.]. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. II. Москва: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. 2013. 276 с.
3. ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» // Государственная Фармакопея. РФ XIV изд. Т. 1. 2018. С. 276-288. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/276> (дата обращения: 28.02.23)

SUMMARY

SEDIMENTARY TITRATION METHOD IN THE ANALYSIS OF A BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUND, DERIVATIVE OF 2-AMINOPYRROL

Tsechoyev A.T., postgraduate student, 3rd year (ORCID: 0000-0001-5774-9504)

Supervisor: **Karpenko Yu.N.**, Associate Professor of the Department of Toxicological Chemistry, Ph.D.

(ORCID: 0000-0003-3174-3678)

Perm State Pharmaceutical Academy

614990, Perm Krai, Perm, Polevaya st., 2, Russian Federation

E-mail: arthurtse@yandex.ru

This study presents the results of the development of a method for the quantitative analysis of a new biologically active compound 2-amino-1-(4-bromophenyl)-5-(3,3-dimethyl-2-oxobutylidene)-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamide (2-ABPPC). A method of argentometric titration of 2-ABPPC after reductive mineralization with zinc in base conditions has been developed and validated. The proposed method fits the pharmacopoeia requirements in terms of specificity, linearity, accuracy and precision.

Keywords: *sedimentary titration, 2-aminopyrrol derivatives, argentometry, cytotoxicity, validation.*

REFERENCES

1. OFS.1.1.0006.15 «Farmaceuticheskie substancii» // Gosudarstvennaja Farmakopeja RF. XIV izd. Vol. 1. 2018. P. 176-184. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/176> (Accessed: 28.02.23) (In Russ.)
2. Borisevich I. V. [et al.]. Guidelines for the examination of medicines. Vol. II. Moscow: FSBI «NCESMP» of the Ministry of Health of Russia. 2013. 276 p. (In Russ.)
3. OFS.1.1.0012.15 «Validacija analiticheskikh metodik» // Gosudarstvennaja Farmakopeja RF. XIV izd. Vol. 1. 2018. P. 276-288. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/276> (Accessed: 28.02.23) (In Russ.)

УДК 58.084

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДЕКСА NDVI ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПОПУЛЯЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Чистяков К.С.

Руководитель: **Повыдыш М.Н.**, доктор биологических наук, заведующая кафедрой биохимии

(ORCID: 0000-0002-7768-9059, ResearcherID: AAR-4392-2020)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: kirill.chistyakov@pharminnotech.com

Показано, что индекс NDVI позволяет быстро и качественно оценить состояние растительного покрова. В ходе оценки состояния вегетации родюлы розовой установлено, что наибольшее значение индекса NDVI наблюдается в

период цветения и активного роста (июль). Изучение корреляции между значениями индексов NDVI и химическим составом лекарственных растений позволит установить наиболее продуктивные популяции в природе, а также определить оптимальные сроки заготовки лекарственного растительного сырья в культуре.

Ключевые слова: дистанционное зондирование земли, NDVI, вегетационные индексы.

В последние годы интенсивное развитие данных дистанционного зондирования земли (ДЗЗ) открыло новые перспективы в области ботаники, сельского, лесного и охотничьего хозяйства. Использование визуальных, биометрических, анатомических и биофизических методов исследования требуют значительных материальных и временных затрат. Применение ДЗЗ с помощью беспилотных летательных аппаратов (БПЛА) позволяет существенно усовершенствовать и удешевить данные мероприятия, обобщить результаты и представить их в наглядном виде, удобном для понимания ситуации и принятия решений.

Для исследования и оценки состояния растительности широко применяются так называемые вегетационные индексы. Наиболее популярный и часто используемый индекс – NDVI (Normalized Difference Vegetation Index) – нормализованный разностный индекс растительности – простой количественный показатель количества фотосинтетической активности.

Благодаря способности NDVI выявлять свойства растительного покрова на основе изображений воздушных съёмок появляется возможность определить площади, покрытые и непокрытые растениями, оценивать плотность, всхожесть, состояние растений, продуктивность. Расчет NDVI с заданным временным разрешением позволяет получать динамическую картину процессов изменения границ и характеристик различных типов растительности (месячные вариации, сезонные вариации, годовые вариации), а также определять потери в случае прохождения стихийных природных явлений.

Последовательность расчёта вегетационного индекса NDVI представлена в различных пакетах программного обеспечения, созданных для обработки данных дистанционного зондирования земли (Scanex MODIS Processor, ERDAS Imagine, Arc View Image Analysis, Ermapper, ScanView ENVI, и др.).

Поскольку изменение значения индекса напрямую связано со спектральной отражательной способностью растительного покрова, то росту биомассы соответствует увеличению NDVI, а в период увядания – вегетационный индекс значительно падает. При снижении индекса в активный период роста говорит о стрессовом состоянии растения и изменения его метаболизма. Это может быть связано с отрицательным антропогенным влиянием, стихийными природными явлениями (наводнение, пожары, засуха), а также поражением вредителями.

Целью настоящей работы является изучение вегетационных индексов растительности и области их применения, а также проведение расчёта NDVI на модельном объекте родиоле розовой (*Rhodiola rosea*), культивируемой на питомнике лекарственных растений СПХФУ.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования были выбраны:

- посадки родиолы розовой, культивируемой на питомнике Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета (СПХФУ);

В ходе работы были представлены несколько материалов и методов исследования:

- аэросъёмка с беспилотного летательного аппарата Phantom 3;

- применение геоинформационной системы Quantum GIS (QGIS) для расчета нормализованного разностного вегетационного индекса (NDVI).

Экспериментальная часть исследования заключалась в оценке состояния вегетации родиолы розовой с помощью нормализованного разностного индекса NDVI на основе многоканальных изображений. Растровые слои создавались на основе аэрофотоснимков в ближней инфракрасной (0,75 – 1,3 мкм) и красной видимой (0,62 – 0,75 мкм) областях спектра.

Для анализа спектрально-отражательных свойств родиолы розовой были сделаны снимки трёх стадий вегетации: 20 мая, 20 июля и 20 сентября с интервалом в 2 месяца. Для предотвращения погрешностей и искажения результатов съёмка проводилась в солнечную погоду с отсутствием ветра и облачности.

Результаты и обсуждение. На рисунке представлены изображения участков произрастания родиолы розовой на питомнике СПХФУ в Ленинградской области в красной видимой и ближней инфракрасной спектрах, заснятые с помощью БПЛА DJI Phantom 3. Высота полёта копитера составляла 50 метров.

Геоинформационная обработка данных была проведена с помощью системы QGIS. При наложении снимков друг на друга образовались многоканальные растровые слои с различными значениями яркостей пикселей. Из полученных данных осуществляли подбор пикселей с наиболее максимальным значением NDVI.

В разделе «Калькулятор растров» был произведён расчёт индекса NDVI с помощью формулы разности между максимальным и минимальным отражением в ближнем инфракрасном и красной видимой областях спектра, делённую на их сумму. В левом верхнем углу выводятся все загруженные растровые слои, которые были использованы в расчётах.

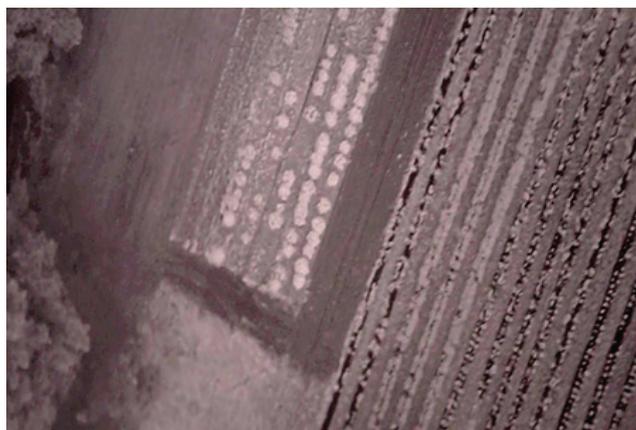


Рисунок 1. Снимок участка произрастания родиолы розовой в ближней инфракрасной области спектра

Благодаря содержанию хлорофилла в хлоропластах листьев, зелёная растительность обладает высокой отражательной способностью в ближней инфракрасной области и хорошо поглощает излучение в красном диапазоне. Поэтому индекс NDVI посадок родиолы розовой всегда будет больше нуля. Отрицательные значения принимают участки, на которых отсутствует растительный покров. Очень низкие значения NDVI (от 0,2 и меньше) соответствуют областям с разреженной растительностью или её отсутствием. От 0,2 до 0,6 преобладают у умеренного растительного покрова (кустарники и луга), 0,7 и выше – многоярусные деревья с обильной растительностью.

В таблице представлены рассчитанные значения индекса NDVI в разные временные интервалы для родиолы розовой.

Таблица – Значения NDVI родиолы розовой в различные фазы вегетации на территории питомника лекарственных растений СПХФУ

Фаза вегетации	Отражение в красной области спектра (740 нм)	Отражение в инфракрасной области спектра (860 нм)	Значение NDVI
Начало вегетации (май)	0,1	0,25	0,42
Период цветения (июль)	0,1	0,4	0,6
Конец вегетации (сентябрь)	0,1	0,2	0,33

В ходе оценки состояния вегетации родиолы розовой было установлено, что наибольшее значение индекса NDVI наблюдается в период цветения и активного роста (июль). На начальном этапе развития или в период увядания содержание хлорофилла минимальное, что свидетельствует о низком значении индекса NDVI.

Результаты проведённых исследований показали, что значения вегетационных индексов NDVI родиолы розовой выше в летний период, чем осенью или весной. Это вполне объяснимо снижением общего количества хлорофиллов в начале развития и в период увядания растения. Также с увеличением содержания пигментов каротиноидов, наблюдается снижение индекса.

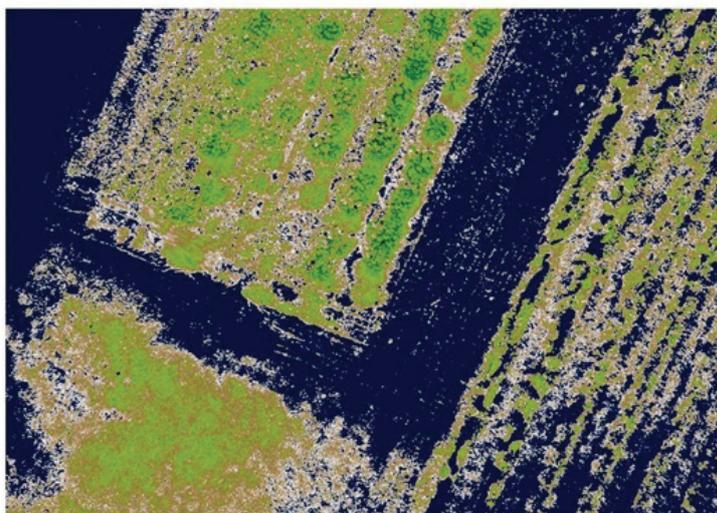


Рисунок 2. Снимок участка произрастания родиолы розовой в «тепловой карте» индекса NDVI

При дальнейшем изучении исследуемой территории открываются возможности в картографировании (создания карт) исследуемого участка для проведения мониторинга и оценки изменения характеристик, например, нарушение

растительного покрова (например, недостаток влаги, минерализации почвы, повышенная температура). Построение временных рядов в заданном интервале позволяет построить графическую модель, на основе которой в будущем планируется отследить сезонные изменения лекарственных растений.

Заключение. На основе проведенных исследований было установлено, что индекс NDVI позволяет быстро и эффективно оценить состояние растительного покрова. Главным преимуществом NDVI является легкость его получения: для вычисления индекса не требуется никаких дополнительных данных и методик, кроме непосредственно самой космической съемки и знания ее параметров. Это позволяет рассмотреть динамику изменения состояния лекарственных растений, их темпы роста и периоды вегетации, а также определять потери в случае прохождения стихийных природных явлений. На дальнейших этапах исследования представляется целесообразным установление корреляции между значениями NDVI индексов и химическим составом лекарственных растений, что позволит определять наиболее продуктивные популяции в природе, а также уточнять оптимальные сроки заготовки лекарственного растительного сырья в культуре.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия

ЛИТЕРАТУРА

1. Созинов О. В. Информационные технологии в ботаническом ресурсоведении: результаты и перспективы // Растительные ресурсы. 2015. Т. 51. N 3. С. 449-462.
2. Миклашевич Т. С., Бартаев С. А. Метод определения фенологических характеристик растительного покрова на основе временных рядов спутниковых данных // Современные проблемы дистанционного зондирования Земли из космоса. 2016. Т. 13. N 1. С. 9-24
3. Hugie K. L. [et al.]. Improving the precision of NDVI estimates in upland cotton field trials // The Plant Phenome Journal. 2018. Vol. 1(1). P. 1-9.
4. Jauhari A. [et al.]. The Relationship Between Normalized Difference Vegetation Index with Phytochemical Content of Pasak Bumi. InJoint Symposium on Tropical Studies (JSTS-19) // Atlantis Press. 2021. P. 18-20. DOI: 10.2991/absr.k.210408.004

SUMMARY

POSSIBILITIES OF USING THE NDVI INDEX TO ASSESS THE STATE OF MEDICINAL PLANT POPULATIONS

Chistyakov K.S.

Supervisor: **Povydysh M.N.**, Doctor of Biology, Head of Biochemistry department
(ORCID: 0000-0002-7768-9059, ResearcherID: AAR-4392-2020)
Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: kirill.chistyakov@pharminnotech.com

It is shown that the NDVI index allows you to quickly and efficiently assess the state of the vegetation cover. In the course of assessing the state of vegetation of *Rhodiola rosea*, it was found that the highest value of the NDVI index is observed during flowering and active growth (July). Establishing a correlation between the values of NDVI indices and the chemical composition of medicinal plants will make it possible to establish the most productive populations in nature, as well as to determine the optimal timing for the harvesting of medicinal plant materials in culture.

Keywords: *earth remote sensing data, NDVI, vegetation index.*

REFERENCES

1. Sozinov O. V. Informacionnye tehnologii v botanicheskom resursovedenii: rezul'taty i perspektivy // Rastitel'nye resursy. 2015. Vol. 51(3). P. 449-462 (in Russ).
2. Miklashevich T. S., Bartalev S. A. Metod opredelenija fenologicheskikh harakteristik rastitel'nogo pokrova na osnove vremennyh rjadov sputnikovyyh dannyh // Sovremennye problemy distancionnogo zondirovanija Zemli iz kosmosa. 2016. Vol. 13(1). P. 9-24 (in Russ).
3. Hugie K. L. [et al.]. Improving the precision of NDVI estimates in upland cotton field trials // The Plant Phenome Journal. 2018. Vol. 1(1). P. 1-9.
4. Jauhari A. [et al.]. The Relationship Between Normalized Difference Vegetation Index with Phytochemical Content of Pasak Bumi. InJoint Symposium on Tropical Studies (JSTS-19) // Atlantis Press. 2021. P. 18-20. DOI: 10.2991/absr.k.210408.004

УДК: 633.88

**КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПУСТЫРНИКА ПЯТИЛОПАСТНОГО ТРАВЫ,
ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В ПЕРМСКОМ КРАЕ**

Швецова А.И., студ. 5 курса, Каликина И.Ю., асп. 2 года обучения

Руководитель: Турышев А.Ю., к.фарм.н., доц.

Пермская государственная фармацевтическая академия

614990, Пермь, ул. Полевая, д. 2, Российская Федерация

E-mail: kalikinaira@yandex.ru

Проведен сбор и заготовка травы пустырника пятилопастного, подсчитаны ресурсы. Осуществлен контроль качества сырья по фармакопейным показателям: влажность, зола общая, зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте, сумма флавоноидов, экстрактивные вещества. Проведена оценка возможности заготовки травы пустырника на территории пяти районов Пермского края.

Ключевые слова: контроль качества, пустырник пятилопастный, ресурсы, заготовка фитохимия.

В рамках государственных программ по импортозамещению актуально использование отечественного лекарственного растительного сырья для получения эффективных фитопрепаратов. Возможность достижения необходимого терапевтического эффекта напрямую зависит от фитохимического состава растения. Для того чтобы лекарственное растение могло быть использовано в качестве источника сырья для лекарственных препаратов, оно должно пройти ряд испытаний на соответствие. Подробно показатели качества описаны в Государственной Фармакопее Российской Федерации (ГФ) XIV издания [1].

Одним из перспективных видов лекарственного растительного сырья является пустырника трава. Производящими растениями являются пустырник пятилопастный (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) и пустырник сердечный (*Leonurus cardiaca* L.), семейства яснотковых (*Lamiaceae*) [2]. Трава пустырника широко известна своим седативным действием на организм человека и активно используется во всем мире для лечения повышенной нервной возбудимости, неврозов различного генеза, вегетососудистой дистонии, бессоннице, тиреотоксикозе, неврастении и психастении, а также при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Получение фитопрепаратов пустырника актуально и в России, они производятся в различных лекарственных формах: сборы, настойки, настои, экстракты, таблетки и др.

Одним из регионов возможной заготовки растительного сырья является Пермский край. Согласно данным литературы, трава пустырника широко распространена на территории данного региона [3,4]. Пустырник относится к сорным растениям и обычно произрастает вблизи жилья, заброшенных деревень, на залежах и пустырях, на выгонах. При заготовке сырья надлежащего качества становится возможным его использование на фармацевтическом производстве.

Цель работы: Оценка возможности заготовки травы пустырника в некоторых районах Пермского края.

Для достижения поставленной цели исследования были выдвинуты следующие задачи:

- 1) Изучить места произрастания травы пустырника, провести сбор и заготовку сырья.
- 2) Провести оценку ресурсов травы пустырника в некоторых районах Пермского края.
- 3) Провести оценку качества заготовленных образцов согласно требованиям ГФ XIV издания.
- 4) Сделать заключение и возможности заготовки травы пустырника на территории Пермского края.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась трава пустырника, заготовленная в 5 районах Пермского края: Пермский, Оханский, Очёрский, Большесосновский, Сивинский. Заготовку сырья проводили в соответствии с требованиями «Инструкции по сбору и сушке лекарственного растительного сырья» летом 2022 года.

Расчет основных ресурсоэкономических показателей растительных популяций, таких как площадь зарослей (S , га) и возможный объем ежегодной заготовки сырья (ВОЕЗ, кг) проводили по общепринятой методике определения запасов лекарственных растений.

Фитохимический анализ заготовленных образцов осуществляли по методикам анализа лекарственного растительного сырья ГФ XIV издания: ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» (анализатор влажности AND ML – 50), ОФС.1.2.2.2.0013.15 «Зола общая» и ОФС.1.5.3.0005.15 «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте», ОФС.1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [1]. Сумму флавоноидов определяли по методике, описанной в частной фармакопейной статье на пустырника траву с использованием спектрофотометра СФ-2000. Результаты фитохимического анализа образцов сопоставляли с требованиями ФС. 2.5.0034.15 Пустырника трава [2].

Результаты исследований обрабатывали в программе Microsoft Excel для Windows. Координаты произрастания травы пустырника определяли с помощью навигатора Garmin ETrex Vista C. Электронные тематические карты распространения строили в программе ArcView 3.2a [4].

Результаты и обсуждение. По результатам собственных инвентаризационных полевых исследований составлен электронный картографический материал по территории исследованных районов Пермского края. Электронные тематические карты помогают визуализировать экспедиционные данные и сформировать четкое представление о произрастании исследуемых лекарственных растений с привязкой к определенной местности. Пример тематической карты произрастания пустырника травы представлен на рисунке 1.

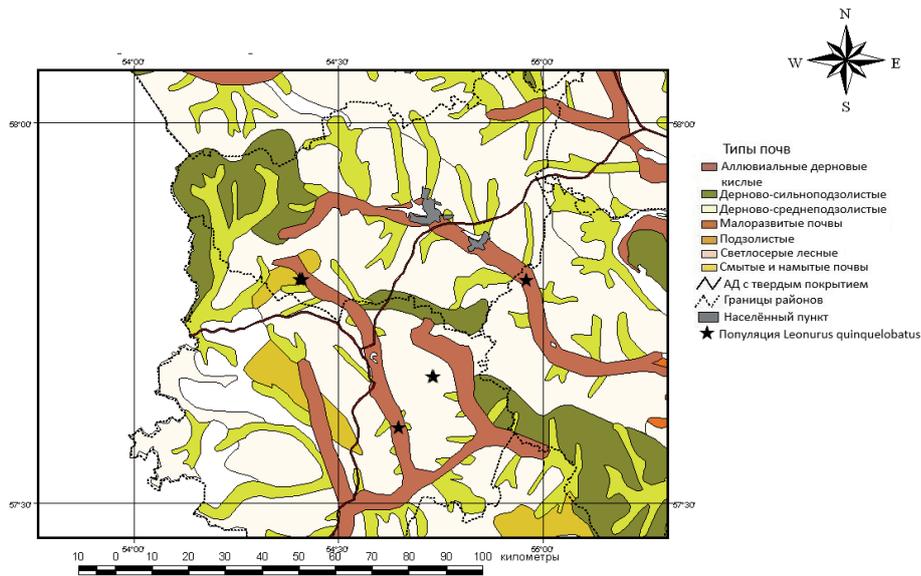


Рисунок 1. Карта распространения травы пустырника пятилопастного в некоторых районах Пермского края

На рисунке 1 видно, что в ходе собственных экспедиционных исследований продуктивные заросли травы пустырника обнаружены в Очёрском, Большесосновском и Оханском районах Пермского края. На основе построенной ресурсной карты можно выявить особенности произрастания пустырника в зависимости от типа почв. Так наиболее часто трава пустырника встречается на аллювиальных дерновых кислых почвах. Данная информация может быть интересна для сельскохозяйственных производителей, занимающихся культивированием лекарственного растительного сырья.

Следующим этапом исследования было определение основных ресурсоведческих показателей. Так, например, максимальный возможный объем ежегодной заготовки травы пустырника выявлен в Большесосновском районе и составляет 136,22 кг. Минимальное значение ВЕОЗ отмечено в Оханском районе – 9,51 кг.

Далее проведено фитохимическое исследование заготовленных образцов. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты фитохимического анализа исследуемых образцов АРС

Район заготовки	Влажность, %	Зола общая, %	Зола, нерастворимая в HCl, %
Пермский	7,6 ± 0,23	8,54 ± 0,26	0,09 ± 0,003
Оханский	8,0 ± 0,24	6,65 ± 0,20	0,26 ± 0,008
Очёрский	8,0 ± 0,24	8,66 ± 0,26	0,24 ± 0,007
Большесосновский	7,4 ± 0,22	8,15 ± 0,24	0,11 ± 0,003
Сивинский	7,7 ± 0,23	8,89 ± 0,27	0,09 ± 0,003
Требование ГФ	Не более 13%	Не более 12%	Не более 6%

По данным таблицы 1 видно, что все исследуемые образцы травы пустырника не превышают 13% по показателю влажность. Определение важности необходимо при оценке качества, поскольку высокие значения приведут к порче сырья, его гниению. Важно отметить, что сырье, которое не соответствует требованиям нормативной документации, не только теряет способность проявлять необходимый уровень фармакологических свойств, но также может быть небезопасным для организма человека.

Одним из важнейших показателей качества лекарственных растений является содержание золы общей и золы нерастворимой в хлористоводородной кислоте, поскольку при превышении допустимых норм сырье имеет ненадлежащее качество и может являться экотоксикантом, его использование в промышленных целях становится невозможным. Согласно данным таблицы 1 можно сделать вывод, что все образцы травы пустырника не превышают допустимых норм по содержанию золы.

Таблица 2 – Результаты фитохимического анализа исследуемых образцов АРС

Район заготовки	Сумма флавоноидов, %	Экстрактивные вещества, %
Пермский	0,27±0,008	31,14±0,93
Оханский	0,21±0,006	28,16±0,84
Очёрский	0,37±0,011	32,34±0,97
Большесосновский	0,24±0,007	31,78±0,95
Сивинский	0,26±0,008	25,73±0,77
Требование ГФ	Не менее 0,2%	Не менее 15%

Степень проявления терапевтических свойств напрямую зависит от содержания биологически активных веществ в лекарственном растении. Государственная фармакопея регламентирует содержание суммы флавоноидов и экстрактивных веществ в траве пустырника. Флавоноиды принимают участие во многих процессах организма человека, проявляют широкий спектр действия, например, противовоспалительное, капилляропротекторное, антиоксидантное и многие другие. Экстрактивные вещества характеризуют содержание всех биологически активных и балластных веществ, которые извлекаются из сырья определенным растворителем (вода, спирт этиловый и др.).

В таблице 2 приведены результаты исследования травы пустырника, заготовленной в разных районах Пермского края, по данным фармакопейным показателям. Так, например, наибольшее содержание флавоноидов установлено в траве пустырника из Очёрского района ($0,37 \pm 0,011\%$), а наименьшее отмечено в образцах из Оханского района ($0,21 \pm 0,006\%$), что соответствует требованиям ГФ XIV. Наибольшее количество экстрактивных веществ также обнаружено в образцах из Очёрского района, что составляет в среднем $32,34 \pm 0,97\%$, наименьшее значение отмечено в Сивинском районе – $25,73 \pm 0,77\%$. Заготовленные образцы травы пустырника соответствуют требованиям ГФ по показателю «экстрактивные вещества».

Заключение. В рамках исследования изучены места произрастания травы пустырника в 5 районах Пермского края, осуществлен сбор и заготовка лекарственного растительного сырья. Построен тематический электронный картографический материал. По результатам расчета основных ресурсоведческих показателей максимальный возможный объем заготовки травы пустырника выявлен в Большесосновском районе и составляет 133,22 кг. Далее проведен анализ заготовленных образцов по основным фармакопейным показателям качества лекарственного растительного сырья. По результатам фитохимических исследований можно утверждать, что изученные места произрастания пригодны для заготовки травы пустырника надлежащего качества.

Таким образом, можно сделать вывод, что на территории Пермского, Оханского, Очёрского, Большесосновского и Сивинского районов Пермского края возможна заготовка травы пустырника для целей фармацевтического производства. Для расширения географии мест для заготовок сырья исследования продолжаются и в настоящее время.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31. Фармакогнозия

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (Дата обращения: 23.02.2023).
2. ФС.2.5.0034.15. «Пустырника трава» // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. 2018. С. 6351-6359. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/1169/#zoom=z> (Дата обращения: 23.02.2023).
3. Каликина И. Ю., Турышев А. Ю., Курицын А. В. Использование ГИС для анализа лекарственной флоры регионов России (на примере Пермского края) // ИнтерКарто. ИнтерГИС. 2022. Т. 28. № 2. С. 321-331.
4. Каликина И. Ю., Турышев А. Ю. Исследование показателей качества сырья дикорастущих лекарственных растений Пермского края // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. Пермь. 2021. С. 102-105.

SUMMARY

QUALITY CONTROL OF LEONURI HERBA THAT GROWS IN THE PERM REGION

Shvetsova A.I., 5th year student, **Kalikina I.Yu.**, 2nd year postgraduate student

Advisor: **Turyshv A.Yu.**, candidate of pharmaceutical sciences, docent

Perm State Pharmaceutical Academy

2, Polevaya st., Perm, 614990, Russian Federation

E-mail: kalikinaira@yandex.ru

The collection and harvesting of the five-bladed motherwort grass were carried out, resources were calculated. The quality control of raw materials was carried out according to pharmacopoeial indicators: humidity, total ash, ash insoluble in hydrochloric acid, the amount of flavonoids, extractive substances. The assessment of the possibility of harvesting motherwort grass in five districts of the Perm Region was carried out.

Keywords: *quality control, Leonurus quinquelobatus, resources, harvesting, phytochemistry.*

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2. 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (Accessed: 23.02.2023). (in Russ).
2. FS.2.5.0034.15. «Motherwort grass» // The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 4. 2018. P. 6351-6359. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/1169/#zoom=z> (Accessed: 23.02.2023). (in Russ).
3. Kalikina I. Yu., Turyshv A. Yu., Kuritsyn A. V. Ispol'zovanie GIS dlya analiza lekarstvennoi flory regionov Rossii (na primere permskogo kraja) // InterCarto. InterGIS. 2022. Vol. 28(2). P. 321-331. (In Russ)
4. Kalikina I. Yu., Turyshv A. Yu. Issledovanie pokazatelei kachestva syr'ya dikorastushchikh lekarstvennykh rastenii Permskogo kraja // Vestnik Permskoi gosudarstvennoi farmatsevticheskoi akademii. Perm. 2021. P. 102-105. (In Russ)

Секция Фармацевтическая отрасль: тенденции в экономике и управлении

7 апреля 2023 г в рамках XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» состоялось заседание секции «Фармацевтическая отрасль: тенденции в экономике и управлении», объединившей молодых ученых, профильных специалистов-практиков и работников образовательного сектора фармацевтической отрасли.

В рамках секционного заседания были заслушаны 11 докладов, которые признаны лучшими по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов на предварительных заседаниях кафедр управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения, а также экономики и управления фармации.

Представленные участниками тематики охватывали вопросы совершенствования лекарственного обеспечения населения, прогнозирования спроса на лекарственные препараты и растительное сырье, разработки оригинальных подходов менеджмента и маркетинга в сфере обращения лекарственных средств.

Приятно, что в работе секционного заседания приняли участие представители медицинских вузов Российской Федерации. Примечательным является тот факт, что все доклады сопровождалась широкой научной дискуссией.

Практическая востребованность результатов представленных докладов была отмечена представителями практического сектора фармации в лице Кривошиной Надежды Александровны – руководителя группы обучения компании ОАО «ЭРКАФАРМ Северо-Запад». Гости конференции подчеркнули широкую грань возможностей применения научного потенциала молодых ученых, обозначили перспективы исследований и приняли активное участие в выборе наиболее достойных выступлений. При этом эксперты отметили несомненную актуальность и высокий уровень представленных научно-исследовательских работ.

По результатам заседания секции были определены следующие призеры:

I место – Разработка подходов к моделированию спроса и потребности на фармацевтическом рынке в сегменте оригинальных лекарственных препаратов. **Шахорский Владислав Игоревич**, студент 5 курса ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

II место – Разработка инструментов прогнозирования инновационного развития фармацевтического рынка в сегменте препаратов растительного происхождения. **Шаповалов Святослав Вячеславович**, студент 5 курса, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

III место – Анализ динамических показателей фармацевтической деятельности на основе отечественной аналитической платформы. **Хорунжая Анастасия Алексеевна**, аспирант 1 курса ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

Экспертами компании ОАО «ЭРКАФАРМ Северо-Запад» был отмечен доклад Кузнецовой Полины Валерьевны, в котором были представлены результаты многовариантного анализа государственных закупок в рамках сегмента лекарственных препаратов аптечного изготовления.

Надеемся, что в рамках секции «Фармацевтическая отрасль: тенденции в экономике и управлении» нам удалось сформировать площадку обмена опытом между молодыми учеными, а также создать условия для конструктивного диалога между фармацевтической наукой и практикой. Уверена, что полученные результаты будут полезны всем участникам, а предложенные рекомендации действительно найдут свое применение на современном фармацевтическом рынке!

Модератор секции

Немятых Оксана Дмитриевна,

заместитель заведующего кафедры **Управления и экономики фармации**, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры **Управления и экономики фармации** ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, доцент



УДК 61:615.32

РАЗРАБОТКА ИНСТРУМЕНТОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИННОВАЦИОННОГО РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА В СЕКТОРЕ ПРЕПАРАТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Акамова А.В., молодой ученый, Шаповалов С.В., студ. 5 курса, Шахорский В.И., студ. 5 курса

Руководитель: **Немятых О.А.**, доктор фармацевтических наук, профессор
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
E-mail: alexandra.akamova@pharminnotech.com

В работе представлены результаты анализа баз данных клинических исследований в отношении нарушений обмена веществ. Определены целевые направления и ключевые характеристики клинических исследований (изучение состава лекарственных препаратов, особенности терапии, показатели качества жизни пациентов). Обосновано использование анализа результатов клинических исследований как инструмента прогнозирования инновационного развития фармацевтического рынка в рамках исследуемого сегмента.

Ключевые слова: маркетинг инноваций, клинические исследования, фитопрепараты, сахарный диабет.

На сегодняшний день проблема сахарного диабета (СД) занимает одну из ключевых позиций в ряду самых распространенных и опасных неинфекционных заболеваний, что подтверждается увеличением с 1980 г. глобальной заболеваемости в четыре раза, возникновением и развитием ряда сопутствующих патологий, сердечно-сосудистых рисков и высокими показателями (3,7 млн человек на 2012 г.) смертности [1]. Так, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выделяет СД в перечне 10 ведущих причин летальности населения, регистрируя прирост общей смертности с 2000 г. на уровне 70% [2]. По данным медицинской статистики ЦНИИОИЗ Минздрава России в период с 2020 по 2021 гг. прирост среди пациентов по впервые выявленным случаям СД составил 7,5% [3,4].

Стабильный рост числа пациентов с нарушениями метаболизма указывает на необходимость совершенствования стратегий фармакотерапии, особенно на этапе возникновения и развития патологий, в реализации которых могут быть использованы инновационные препараты, в т.ч. разработанные на основе лекарственного растительного сырья в качестве средств эффективной профилактики и коррекции нарушений обмена веществ с приемлемыми профилями эффективности и безопасности [5].

Инструменты маркетинга инноваций, в том числе оценка результатов клинических исследований (КИ), позволяют прогнозировать обновление ассортимента и динамику рыночного сегмента.

Целью работы было провести ситуационный анализ клинических исследований в области нарушений метаболизма на примере СД в рамках глобального рынка.

Материалы и методы. Анализ проводили методами ретроспективного контент-анализа и агрегирования данных. Информационную базу исследования составили данные Global Clinical Trials Data. Оценка реестра базировалась на результатах таргетного поиска, осуществляемого с помощью реперных слов «diabetes», «diabetes/diabetic herb». Дизайн исследования предполагал анализ генеральной совокупности, охватывающей 94635 исследований (рис. 1) за период с 01.01.2000-31.12.2021 [6].

Результаты и обсуждение. Глобальный реестр данных клинических исследований демонстрирует, что КИ в области СД II типа составляют 86% общего массива данных [6]. Данное обстоятельство, по мнению ученых, обусловлено, в первую очередь, ростом потребления продуктов с высоким гликемическим индексом и гиподинамией [1, 5, 6].

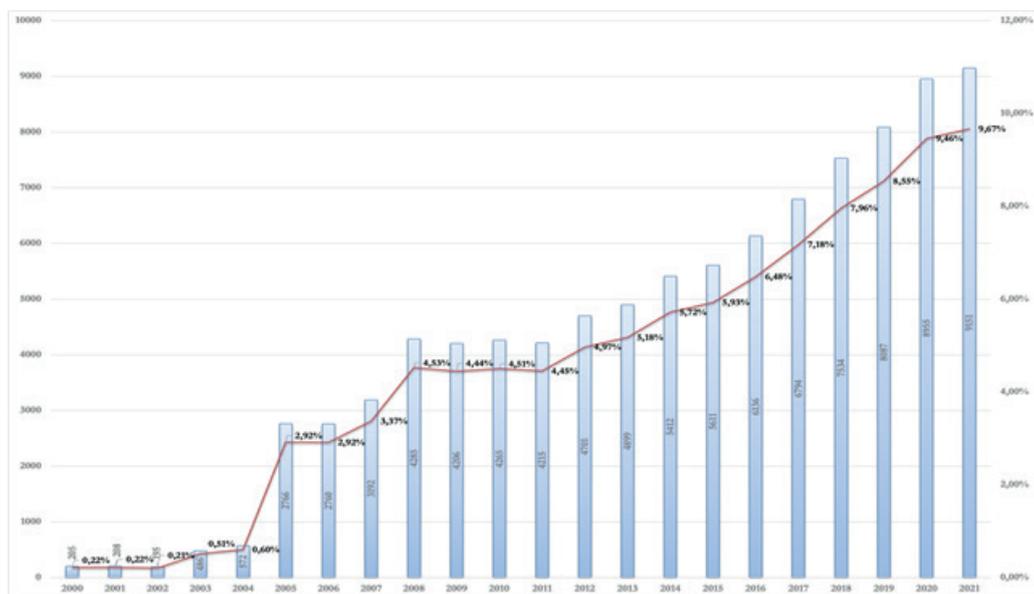


Рисунок 1. Динамика клинических исследований в отношении СД [6]

Структуризация результатов по категориям демонстрирует, что целью преобладающего (72%) числа исследований является клиническая оценка возможности применения потенциальных лекарственных препаратов для терапии диабета, а также осложнений патологии, в т.ч. сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний почек, ретинопатии, гепатита, ВИЧ, пародонтита, апноэ, патологий кожи – 14% [6].

Обращает на себя внимание рост числа исследований, направленных на улучшение качества жизни пациентов (6% от общего числа КИ) [6]. Значимый (154,65%) прирост подобных КИ наблюдался в период с 2014 по 2021 гг., что можно обосновать широким внедрением ряда устройств для облегчения введения лекарственных препаратов, в т.ч. инсулина, разработкой мобильных приложений для самоконтроля терапии [6].

Изменение образа жизни и корректировка питания занимают важное место в протоколах лечения нарушений метаболизма, оказывая благоприятный эффект на физическое и психоэмоциональное здоровье пациентов, что позволяет увеличивать комплаентность пациентов к терапии и улучшать профилактику коморбидных проявлений. Данный факт реализовался увеличением количества КИ в исследуемый период на 83,7% [6].

Примечательно, что динамика количества КИ, направленных на лабораторную диагностику и выявление маркеров метаболических отклонений в организме человека, продемонстрировала существенный (на 183,67% со 147 до 417 КИ) прирост в 2021 г., что может быть обусловлено как научными прорывами в области лабораторной диагностики, так и распространением пандемии COVID-19 [6].

Для оценки источников финансирования КИ было использовано разделение заказчиков по типам, а именно: представители промышленности (Industry – 22,6%), представители национальных институтов в здравоохранении (NIH – 2,2%), а также прочие представители, включающее в себя университеты, клиники, научные исследовательские центры (Other – 69,8%). Установлено, что 36 стран принимало участие в спонсировании клинических исследований, лидерами выступают США (28,35%) и КНР (25,22%) [6].

Стоит подчеркнуть, что за исследуемый период лекарственным растениям посвящено менее 1% (0,47%) от общего количества КИ в области СД [6]. Обозначенные КИ проводились с использованием 57 видов растений. В спектре растительных объектов значительное количество КИ было посвящено куркуме длинной (*Curcuma longa* L.), женьшеню обыкновенному (*Panax ginseng* C.A.Mey), и ашваганде (*Withania somnifera* (L.) Dunal). При этом практически все исследования проведены в Китае [6].

Таким образом, ситуационный анализ КИ в области нарушений метаболизма за исследуемый период демонстрирует среднегодовой прирост на уровне 32,14%. Преобладающая доля испытаний (72%) посвящена клинической экспертизе возможности применения ряда оригинальных лекарственных препаратов, что свидетельствует о высоком инновационном потенциале фармацевтического рынка в исследуемом сегменте. Наиболее перспективными в свете разработки оригинальных препаратов растительного происхождения для терапии СД являются *Curcuma longa* L., *Panax ginseng* C.A.Mey, *Withania somnifera* (L.) Dunal.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальный доклад по диабету // Всемирная организация здравоохранения. Женева, 2018. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275388/9789244565254-rus.pdf> (Дата обращения 06.02.2023)
2. 10 ведущих причин смертности в мире // Информационный бюллетень ВОЗ. 2019: сайт. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death/> (Дата обращения 01.02.2023)
3. Заболеваемость всего населения России в 2021 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы / Е.Г. Котова и др. // М.:ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. 143 с. DOI: 10.21045/978-5-94116-071-6-2022.
4. Заболеваемость всего населения России в 2021 году: статистические материалы / Е. Г. Котова [и др.]. Москва: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. 145 с.
5. Михайлова Ю.В., Акамова А.В. Анализ рынка лекарственных препаратов растительного происхождения для коррекции нарушений жирового и углеводного обмена // Молодая фармация – потенциал будущего. Сборник материалов конференции 15 марта – 23 апреля 2021г.: в. 2 т. Т.2. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2021. С.286-289.
6. Global Clinical Trials Data. 2022. // Ozmosi: website. Available at: <https://www.ozmosi.com/global-clinical-trial-data/> (Accessed: 07.02.2023)

SUMMARY

FORECASTING TOOLS' DESIGNING FOR INNOVATIVE DEVELOPMENT OF THE PHARMACEUTICAL MARKET IN THE SEGMENT OF HERBAL MEDICINES

Akamova A.V., young Scientist, **Shapovalov S.V.**, 5th student, **Shakhorsky V.I.**, 5th student
 Scientific supervisor: **Nemyatykh O.D.**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor
 St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: alexandra.akamova@pharminnotech.com

This paper presents the results of the clinical trial databases' analysis for the treatment of metabolic disorders. The target directions and key characteristics of clinical trials (study of the drugs' composition, characteristics of therapy, indicators of patient quality of life) were determined. The use of analysis of clinical research results as a tool for predicting the innovative development of the pharmaceutical market within the study segment is justified.

Keywords: *marketing of innovations, clinical research, herbal drugs, metabolic disorders, diabetes mellitus, obesity.*

REFERENCES

1. Global Diabetes Report // World Health Organization. Geneva. 2018. Available at: <https://www.who.int/diabetes/global-report/ru/> (Accessed: 06.02.2023) (in Russ.)
2. The top 10 causes of death in the world. 2019 // WHO Fact Sheet: website. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death/> (Accessed: 01.02.2023) (in Russ.)
3. Morbidity of the whole population of Russia in 2021 with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials / E.G. Kotova et al. // Moscow: Central Research Institute of Educational Problems of the Ministry of Health of Russia, 2022. 143 с. DOI: 10.21045/978-5-94116-071-6-2022. (in Russ.)
4. Morbidity of the whole population of Russia in 2021: statistical materials / E. . Kotova [et al.]. Moscow: Central Scientific Research Institute of Public Health of the Ministry of Health of Russia, 2022. 145 p. (in Russ.)
5. Mikhaylova Yu. V., Akamova A. V. Market analysis of herbal medicines to correct disorders of fat and carbohydrate metabolism // Young pharmacy – the potential of the future. Collection of materials of the conference on March 15 – April 23, 2021: in. 2 vol.. Vol. 2. Saint-Petersburg: Publishing house of SPCFU, 2021. P. 286-289. (in Russ.)
6. Global Clinical Trials Data. 2022. // Ozmosi: website. Available at: <https://www.ozmosi.com/global-clinical-trial-data/> (Accessed: 07.02.2023)

УДК 005.966.5

ПРОДВИЖЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Алексеева А.А., студ. 1 курса магистратуры

Руководитель: **Симакова Е.К.**, кандидат эк. наук, доцентСанкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская ФедерацияE-mail: anna.alekseeva@spcfu.ru

Данная статья посвящена рассмотрению систем продвижения противовирусных лекарственных препаратов в современных условиях. Определены главная цель, функции и стратегии продвижения товаров. Приведены и описаны классические и современные подходы для продвижения лекарственных средств.

Ключевые слова: *система продвижения, противовирусные лекарственные препараты, коммуникации, рынок, реклама, ОРВИ.*

На сегодняшний день современный фармацевтический рынок относится к стремительно развивающемуся элементу мировой экономики. Фармацевтическая промышленность является одной из крупных отраслей по объемам инвестиций в рекламном продвижении на российском рынке.

Ежегодно увеличивается число регистрируемых противовирусных лекарственных препаратов разной цены, качества и эффективности. Стремительный рост объясняется тем, что острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп по-прежнему остаются слабо контролируруемыми заболеваниями. Это обусловлено полиэтиологичностью вирусов, смешанным характером инфекций, отсутствием специфической терапии, за исключением вакцинации против гриппа, изменчивостью антигенных свойств вирусов, высокой контагиозностью и развивающейся резистентностью к противовирусным препаратам [3].

Актуальность исследования обусловлена богатым ассортиментом противовирусных лекарственных средств, что становится причиной повышенной конкурентоспособности на фармацевтическом рынке.

Целью и задачами данной работы является определение главной цели, функций и стратегий продвижения товаров, ознакомление с системой продвижения противовирусных лекарственных препаратов в современных условиях, а также определение классических и современных подходов.

Неотъемлемой частью товародвижения является система продвижения товара. Недостаточно для получения высоких продаж и необходимой прибыли в условиях современного рынка произвести хороший товар, определить ему цену и вывести на рынок.

Для благополучной реализации препарата на рынке необходимы меры по продвижению.

Продвижение товара – это совокупность самых разных мер, усилий, действий, предпринимаемых производителями, продавцами товара, посредниками в целях повышения спроса, увеличения сбыта, расширения рыночного поля товара.

Главная цель продвижения товара характеризуется увеличением спроса покупателей. Для достижения высокого спроса необходимо уделять должное внимание изучению функций, стратегий и подходам по продвижению товара.

Система продвижения имеет две основные функции:

1. Выделение конкретного товара из всей товарной массы: информирование потребителей о товаре, поддержание популярности существующих товаров, обоснование цены товара, т. д.

2. Создание личного бренда, увеличение лояльности, путем формирования выгодной информации относительно конкурентов.

Выделяют две основные стратегии продвижения товара: вынуждение и проталкивание.

Стратегия вынуждения направлена на конечного потребителя товара в попытке на то, что их спрос будет побуждать торговые организации делать закупки товара.

Стратегия проталкивания направлена на торгового посредника в надежде на то, что он сам будет продвигать товар по каналу к конечному покупателю.

Классические подходы для продвижения или маркетинговых коммуникаций лекарственных средств состоят из пяти основных взаимодействий:

1. PR (связи с общественностью);
2. Стимулирование сбыта (акции);
3. Формирование спроса;
4. Личные продажи медицинского представителя;
5. Реклама.

PR – это технологии, направленные на создание взаимопонимания и поддержание доброжелательных отношений между компанией или персоной и общественностью.

Основная задача PR это обучать и информировать, сообщать новости о компании. В связи с этим, PR должен строиться на достоверных фактах, быть максимально надежным и объективным. СМИ – это основной канал коммуникации в PR. Информирование осуществляется путем проведения различного рода научных исследований, проведения обучающих лекций, конференций и семинаров. При этом используются различные формы и способы убеждения целевой аудитории, к примеру, освещение результатов клинических и доклинических исследований препарата, практический опыт применения данной продукции, сравнительный анализ с товарами-конкурентами.

Стимулирование сбыта (часто называют «акции») – это кратковременные побудительные меры для совершения продажи товара. Ключевым критерием является «кратковременность», то есть стимулирующие мероприятия должны быть ограничены небольшим отрезком времени, чтобы подтолкнуть человека побыстрее купить.

Стимулирующие мероприятия привлекают внимание выгодой, которую они дают, и способствуют быстрой сделке. Но не всегда подходят для формирования лояльности к компании, так как несут маленькую ценность за короткий промежуток времени. При окончании акции, соответственно, исчезают предпосылки в дальнейшем выбирать данный продукт.

Формирование спроса предполагает:

1. Разработку фирменного стиля предприятия – это ряд взаимосвязанных приемов, которые позволяют обеспечить единство всех товаров предприятия и одновременно противопоставляет их товарам конкурентов (товарный знак, логотип, миссия, фирменный цвет, фирменные шрифты и т.д.);
2. Проведения выставок;
3. Распространения образцов;
4. Создания фирменных упаковок.

Одним из основополагающих элементов классического продвижения лекарственного препарата является реклама. В соответствии с Федеральным Законом (ФЗ) «О рекламе» – это информация, распространенная любым способом, в любой форме и с использованием любых средств, адресованная неопределенному кругу лиц и направленная на достижение благотворительных и иных общественно полезных целей, а также обеспечение интересов государства.

Основополагающей задачей рекламы является продавать, то есть реклама необходима для успешных продаж. Поэтому реклама зачастую носит эмоциональный характер, может быть необъективной и ненадежной. То есть в рамках этой деятельности специалист, занимающийся созданием рекламы, прикладывает максимум усилий, чтобы потенциальный потребитель после контакта с рекламным сообщением захотел приобрести товар. На ТВ каналах реклама фармацевтических продуктов вышла на второе место по частоте показов (17%), на каналах Disney и Пятница даже превышает наиболее популярную категорию – рекламу продуктов питания [4].

Достаточно долгий период времени одним из ключевых инструментов продвижения для фармацевтических компаний являлось сотрудничество с врачами через медицинских представителей.

Личная продажа медицинского представителя – это представление товара в ходе общения с потенциальными покупателями с целью совершения продажи. Личные продажи позволяют немедленно вносить в общение корректировки. То есть если медицинский представитель, общаясь с врачом, выбирает неверную стратегию продаж, то он может достаточно быстро поменять, внести корректировки в коммуникацию.

Со вступлением в силу статьи 74 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с 1 января 2012 года), а также главы 14.1 «Ограничения, налагаемые на организации, осуществляющие деятельность по обращению лекарственных средств», введенной ФЗ от 25.11.2013 № 317-ФЗ, сузили возможности, медицинских представителей при продвижении лекарственных средств.

Запрещено дарить врачам подарки руководителям и работникам медицинских организаций, оплачивать развлечения врачей, предоставлять образцы препаратов для передачи пациентам, а также заключать соглашения о рекомендации и назначении любых лекарственных средств (ЛС). Фармацевтические предприятия, стараясь возместить снижение объема личных контактов представителей с целевой аудиторией, реализуют перенос общения на профессиональные темы в Интернет [2].

С 2020 года появилась уникальная возможность продавать дистанционно безрецептурные лекарственные препараты, в том числе и противовирусные лекарственные средства. 3 апреля вступила в силу ч. 1.1 ст. 55 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Новые подходы в продвижении лекарственных препаратов

Digital-маркетинг – это направление маркетинга, которое подразумевает продвижение услуг и товаров с помощью цифровых технологий, применяемых на всех этапах взаимодействия с потребителями. К ним относятся:

1. Social media marketing (SMM) – процесс привлечения внимания к лекарственному препарату через социальные платформы. Это комплекс мероприятий по использованию социальных медиа, созданию в них специального профессионального контента для общения с аудиторией и для улучшения воспринимаемого образа компании:

2. e-mailing (Email-маркетинг) – это один из наиболее успешных инструментов Интернет-маркетинга для бизнеса, это системное продвижение продуктов компании с помощью электронных писем, которые отправляются только с разрешения подписчиков. Он позволяет выстраивать прямую коммуникацию фармацевтической организации с потенциальными или существующими потребителями лекарственных препаратов. Результат такой коммуникации может выражаться как в увеличении лояльности потребителей к аптечной организации, так и в увеличении новых и повторных продаж [1];

3. e-Detailing – обозначает общую стратегию цифрового продвижения лекарственных препаратов, такую как информационные программы в Интернете или на цифровых носителях, виртуальные презентации через Интернет, телефон, личный контакт. В глобальной сети создаются сайты, посвященные конкретным нозологиям, на страницах которых присутствует реклама фармацевтической продукции конкретной компании, а также форумы для ее обсуждения врачами. Общение на профессиональные темы на подобных сайтах сочетается с различными маркетинговыми приемами (конкурсы, лотереи и др.). Фармацевтические компании используют удаленное общение через специальные закрытые порталы, социальные сети и Skype, делают индивидуализированные email-рассылки, активно используют [1].

Интеграция у блогеров.

Поиск блогера, особенно для рекламы, долгий и трудоёмкий процесс. Блогеры ценят свою репутацию и доверие подписчиков, и поэтому часто отказываются рекламировать деликатные темы, непроверенные/неизвестные продукты или продукты с сомнительным составом.

Но данная реклама позволяет подробно и ненавязчиво рассказать о продукте, дает возможность увидеть реакцию на продукт, активность конкурентов, а также отработать негативные комментарии. Достаточно высокий уровень доверия вызывают блогеры у потребителей, так как любимый блогер не может рекламировать «непроверенный продукт». К сожалению, весомый процент покупателей при выборе лекарственных препаратов руководствуются советами знакомых людей.

Таргетированная реклама

Таргетированная реклама на площадке ВКонтакте. ВКонтакте щедрый ресурс, он выдает ссылки на рекламы за несколько лет.

Чаще всего в объявлениях встречается информация о препарате и призыв к действию: перейти на сайт или в сообщество. Бывают интересные креативы, например:

1. коллаборация с онлайн-кинотеатром и популярным журналом;
2. бесплатная консультация с экспертом в видеочате по препарату;
3. интерактив в видео (посчитайте количество вирусов).

Так, маркетинг в социальных сетях становится мощным инструментом для роста бизнеса: формирования и улучшения имиджа, повышения уровня продаж на фармацевтическом рынке.

В результате проделанной работы можно сделать вывод, что при гармоничном, продуманном и сбалансированном использовании вышеперечисленных классических и современных подходов можно добиться желаемого результата и достичь наибольший эффект коммуникаций.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.01.14 Коммерческие вопросы, маркетинг, конъюнктура, реклама

ЛИТЕРАТУРА

1. Тельнова Е. А., Щепин В. О., Загоруйченко А. А. Противовирусные препараты: от создания до настоящего времени // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. 2020. N 4. С. 108-119.
2. Чупандина Е. Е. Сали Д. Обзор основных подходов и особенностей в продвижении лекарственных препаратов на российском рынке // Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. N 5. С. 19.
3. Бердникова Н. Г. Комбинированная терапия острых респираторных вирусных инфекций с позиций клинического фармаколога // Медицинский Совет. 2018. N 6. С. 66-70.
4. Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Концевая А. В., Капустина А. В. Реклама лекарственных препаратов на телеканалах, ориентированных на детей и подростков в Российской Федерации: так ли все безобидно или надо что-то менять? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. T. 19. N 1. С. 78-84.
5. Сейтов Д. А. Современные методы продвижения товаров // Наука, образование и культура. 2017. T. 1. N 5(20). С. 32-33.
6. Пурганова Е. В. Современные методы связей с общественностью в сети интернет // Наука. Общество. Государство. 2019. T. 7. N 2(26). С. 180-187.
7. Назаров А. Д. Таргетированная реклама как ключевой инструмент маркетолога // Международный журнал прикладных наук и технологий «Integral». 2020. N 5. С. 144-146.
8. Лужнова Н. В., Усанова Е. А. Роль социальных сетей в интернет-маркетинге // Экономика и бизнес: теория и практика. 2020. N 3-1. С. 120-123.

SUMMARY

PROMOTION SYSTEM OF ANTIVIRAL DRUGS UNDER MODERN CONDITIONS

Alekseeva A.A., student of the 1st year of the master's program

Supervisor: Simakova E.K., cand. of yconomics yciences, associate professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 19736, Russian Federation

E-mail: anna.alekseeva@spcpu.ru

This article is devoted to the consideration of systems for promoting antiviral drugs in modern conditions. The main goal and functions of goods promotion are determined. Classical and modern approaches to the promotion of medicines are presented and described.

Keywords: *promotion system, antiviral drugs, communications, market, advertising, SARS.*

REFERENCES

1. Telnova E. A., Shchepin V. O., Zagoruychenko A. A. Antiviral drugs: from creation to the present // Bulletin of the N. A. Semashko National Research Institute of Public Health. 2020. N 4. P. 108-119. (In Russ)
2. Chupandina E. E., Sali D. Review of the main approaches and features in the promotion of drugs in the Russian market // Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. N 5. P. 19. (In Russ)
3. Berdnikova N.G. Combination therapy of acute respiratory viral infections from the standpoint of a clinical pharmacologist // Medical Council. 2018. N 6. P. 66-70. (In Russ)
4. Imaeva A. E., Balanova Yu. A., Kontsevaya A. V., Kapustina A. V. Advertising of drugs on TV channels aimed at children and adolescents in the Russian Federation: is everything harmless or do we need to change something? // Cardiovascular therapy and prevention. 2020. Vol. 19(1). P. 78-84. (In Russ)
5. Seytov D. A. Modern methods of product promotion // Science, education and culture. 2017. Vol. 1(5-20). P. 32-33. (In Russ)
6. Purganova E. V. Modern methods of public relations on the Internet // Nauka. Society. State. 2019. Vol. 7(2-26). P. 180-187. (In Russ)
7. Nazarov A. D. Targeted advertising as a key marketing tool // International Journal of Applied Sciences and Technologies «Integral». 2020. N 5. P. 144-146. (In Russ)
8. Luzhnova N. V., Usanova E. A. The role of social networks in Internet marketing // Economics and business: theory and practice. 2020. N 3-1. P. 120-123. (In Russ)

УДК 338.2

АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОФСЕТНЫХ КОНТРАКТОВ В СИСТЕМЕ ГОСЗАКУПОК
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ

Алешечкина Ю.А., маг. 1 года обучения

Научный руководитель: Трофимова Е.О., доктор фармацевтических наук, профессор (ORCID: 0000-0002-4940-9953)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: yuliya.aleshechkina@spcpu.ru

Исследование ставило цель оценить востребованность офсетных контрактов (со встречными инвестиционными обязательствами) в фармацевтической сфере по сравнению с другими отраслями производства на основе данных Единой информационной системы в сфере госзакупок. По общему объему закупок в рамках офсетных контрактов, заключенных по состоянию на конец февраля 2023 г., на долю поставок лекарственных препаратов пришлось 50%, на долю инвестиционных вложений в фармацевтическую отрасль от общего объема привлекаемых инвестиций – 79%. Наиболее привлекательными регионами для заключения контрактов до последнего времени оставались Москва и Московская область. Вненесенные изменения в законодательство, направленные на снижение требований в отношении инвестиционных обязательств поставщиков, создают предпосылки для увеличения числа заключаемых контрактов в других крупных регионах страны.

Ключевые слова: *офсетные контракты, контракты со встречными инвестиционными обязательствами, государственные закупки, лекарственные препараты, инвестиции, локализация производства*

Механизм офсетных контрактов появился в России не так давно, после вступления в силу поправок, внесенных в 2016 г. в Федеральный закон «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» от 5.04.2013 г. № 44-ФЗ (далее – №44-ФЗ).

Офсетный контракт представляет собой договор о поставках товара (работ, услуг) в течение продолжительного периода времени, при котором возникают также встречные инвестиционные обязательства поставщика – строительство или модернизация производства данного товара на территории какого-либо субъекта РФ. При этом, по условиям №44-ФЗ, товар должен быть только российского происхождения, срок заключения контракта – на период до 10 лет, включая инвестиционный этап и период поставок произведенного товара. Определение поставщика для каждого из контрактов осуществляется на основании электронного конкурса.

Главной целью офсетного контракта является обеспечение стабильности поставок социально значимых товаров на внутреннем рынке, что достигается за счет освоения их производства на вновь созданных либо модернизированных предприятиях [1]. Для субъектов РФ офсетный контракт позволяет удовлетворить потребность в жизненно необходимых лекарственных препаратах и оптимизировать затраты на реализацию региональных программ лекарственного обеспечения в долгосрочной перспективе. Не менее важным является привлечение инвестиций и развитие промышленного производства в регионах, а также создание новых рабочих мест и увеличение налоговых поступлений в региональные бюджеты. Основным интересом у фармацевтического бизнеса при заключении офсетных контрактов заключается в высокой надёжности сбыта своей продукции на протяжении длительного периода времени, что позволяет точнее просчитать риски и оптимизировать инвестиционные затраты [2]. Публичный интерес заключается в надёжном и доступном обеспечении лекарственными препаратами не только того региона, в котором локализовано производство, но по всей России.

Законодательная база по офсетным контрактам в середине 2022 г. претерпела изменения. Для стимулирования вложений был снижен минимальный порог инвестиций: с 1 млрд до 100 млн рублей. Появилась также возможность модернизировать уже действующие предприятия, а не только создавать производство с нуля. Кроме того, появилась возможность реализовывать контракты совместно двум или более субъектам РФ при пороге минимального объема инвестиций 400 млн рублей. Смягченные требования позволят расширить практику заключения офсетных контрактов. В реалиях нынешней экономики и действующих санкций на данный механизм возлагаются большие надежды в отношении ускоренного развития отечественной промышленности и импортозамещения [3, 4].

Цель исследования заключается в оценке распространенности заключения офсетных контрактов в фармацевтической промышленности в сравнении с другими отраслями производства.

Материалы и методы. Исследование выполнено на основании данных официального сайта Единой информационной системы в сфере госзакупок (ЕИС) о проведении конкурсов и заключенных контрактах на поставки товаров со встречными инвестиционными обязательствами.

Результаты и обсуждение. По состоянию на конец февраля 2023 года в России состоялось 13 конкурсов на заключение офсетных контрактов, по которым определен поставщик (включая случаи, когда определение поставщика приостановлено в связи с подачей жалобы). Объектами закупок в 9 случаях являются лекарственные препараты, двух – медицинские изделия, одним – продукты питания для детей, одним – транспортные средства (троллейбусы). Офсетные контракты заключены в Москве, Московской области, Республике Башкортостан («Уфимский троллейбусный завод»), Самарской области и Санкт-Петербурге (рис. 1).

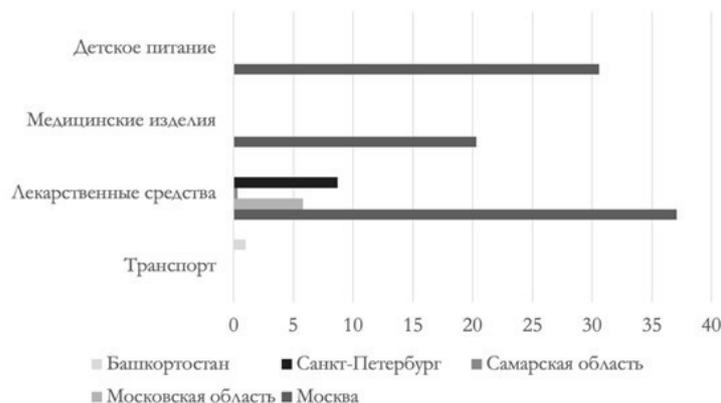


Рисунок 1. Распределение объема закупок офсетных контрактов по различным отраслям, млрд рублей

По начальным ценам весь объем закупок по офсетным контрактам составляет 134,8 млрд рублей, но по итогам проведенных конкурсов в ряде случаев произошло снижение цены, и общий объем поставок в соответствии с заключенными контрактами составил 103,6 млрд рублей (экономия составила 31 млрд рублей). Около 50% всего объема закупок связано с фармацевтической продукцией. Поставщики-инвесторы готовы вложить в создание промышленных мощностей 20,6 млрд рублей, в том числе 16,2 млрд рублей – в фармацевтическое производство (около 79% всех инвестиционных обязательств) (рис. 2).



Рисунок 2. Распределение общей суммы встречных инвестиционных обязательств поставщиков-инвесторов в рамках офсетных контрактов по отраслям

Проведенный анализ показывает, что на данный момент широкое распространение офсетные контракты получили именно в фармацевтической промышленности (табл.). В отношении некоторых лекарственных препаратов предприятия взяли обязательства наладить полный цикл их производства, включая субстанции, которые ранее чаще всего закупались за границей.

Таблица – Информация о заключенных офсетных контрактах в отношении лекарственных препаратов, медицинских изделий и детского питания

Поставщик	Период действия контракта	Объект закупки	Начальная цена/цена контракта	Начало поставок	Объем инвестиций
Москва					
ЗАО «Биокад»	06.10.2017 – 31.10.2027	22 МНН для лечения онкологических и аутоиммунных заболеваний в пероральных и инъекционных формах	28,8/13,6 млрд руб.	не позднее 36 месяцев	3,0 млрд руб.
АО «Р-Фарм»	30.10.2018 – 31.10.2028	31 МНН по широкому спектру заболеваний в пероральных и инъекционных формах	22,5/18,4 млрд руб.	не позднее 48 месяцев	5,8 млрд руб.
ООО «Гемамед»	23.12.2019 – 31.12.2029	44 наименования медицинских изделий для стомированных пациентов	8,6/8,6 млрд руб.	не позднее 36 месяцев	1,0 млрд руб.
АО «Вимм-Билль-Данн»	29.05.2020 – 29.05.2030	38 наименований продуктов детского питания для молочно-раздаточных пунктов	30,6/30,6 млрд руб.	не позднее 48 месяцев	2,1 млрд руб.
ФГУП «Московский эндокринный завод»	2021- 2031	9 МНН противоглаукомных, антибактериальных, анальгезирующих препаратов, антидепрессантов и нейролептиков в пероральных формах	1,1 млрд руб.	не позднее 24 месяцев	1,0 млрд руб.
ООО «Велфарм-М»	2023-2029	20 МНН противосудорожных, ферментных, гипогликемических препаратов в пероральных формах	3,1/2,9 млрд руб.	с 2025 г.	300 млн руб.
ООО «Вип Камилла»	определение поставщика приостановлено по жалобе	6 наименований медицинских изделий в виде абсорбирующего белья	11,8/11,7 млрд руб.	не позднее 6/15 месяцев	300 млн руб.
АО «Р-Фарм»	определение поставщика приостановлено по жалобе	4 МНН иммунодепрессантов и противоопухолевых препаратов в инъекционных формах	4,2/1,1 млрд руб.	не позднее 36 месяцев	800 млн руб.
Самарская область					
ООО «Мабскейл»	15.03.2022 – 31.12.2032	Трастузумаб, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения, 440 мг	79,8/79,8 млн руб.	не позднее 36 месяцев	1,0 млрд руб.
Московская область					
ООО «ПСК Фарма»	12.08.2019 – 31.12.2029	26 МНН для лечения респираторных и онкологических заболеваний в пероральных и инъекционных формах	1,7/ 1,3 млрд руб.	не позднее 24 месяцев	1,0 млрд руб.
ООО «ПСК Фарма»	15.09.2022 – 17.09.2032	12 МНН по широкому спектру заболеваний в пероральных и инъекционных формах	4,5/4,5 млрд руб.	не позднее 36 месяцев	1,0 млрд руб.
Санкт-Петербург					
АО «Р-Фарм»	30.01.2023 – 30.01.2033	31 МНН для лечения сахарного диабета, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний в пероральных и инъекционных формах	16,8/8,7 млрд руб.	не позднее 36 месяцев	2,3 млрд руб.

До последнего времени основная часть инвестиций, привлекаемых в рамках офсетных контрактов, концентрировалась в Москве и Московской области, что снижало инвестиционную привлекательность для представителей фармацевтического бизнеса других регионов [5].

Первый офсетный контракт на строительство фармацевтического производства на площадке в ОЭЗ «Технополис Москва» в Зеленограде был подписан в октябре 2017 года с компанией «Биокад» (табл.). Этим контрактом Москва не только обеспечила себя стабильными поставками лекарственных препаратов, но и снизила их цену в два раза, так как начальная стоимость контракта составляла 28 млрд рублей. Поставки по контракту начались еще в 2021 году и продлятся семь лет до 2027 года включительно.

Второй офсетный контракт получила одна из крупных компаний «Р-Фарм» осенью 2018 года. Производственная площадка также располагается на территории ОЭЗ «Технополис Москва» в Зеленограде. Организация производства

предполагает выпуск 31 МНН, по трем из которых будет создано производство полного цикла, включая производство биологических субстанций, поставки по которым ожидаются уже в 2023 году.

Первые два контракта обеспечат регион соответственно 27 из 53 лекарственными препаратами, которые ранее не выпускались на территории России.

Третий контракт был заключен с ФГУП «Московский эндокринный завод» в начале 2021 года. Это первый и единственный пока случай, когда контракт получает госпредприятие.

В феврале 2023 года компания «Велфарм-М» стала победителем конкурса департамента Москвы по конкурентной политике на поставку широкого перечня лекарственных препаратов. Перед этим в январе 2023 года в ОЭЗ «Технополис Москва» компания открыла новый завод, который будет работать по принципу полного цикла и выпускать более 300 лекарственных препаратов разных групп, аналоги которых ранее не производились в России.

Еще один из контрактов в 2023 году вновь получила компания «Р-Фарм», которая смогла снизить цену контракта почти в четыре раза. По условиям контракта компания к 2026 году откроет в столице производство двух препаратов для лечения онкологических заболеваний – даратумумаб и пембролизумаб, а также иммуноадьювантов: устекинумаб для лечения псориаза и тоцилизумаба от ревматоидного артрита и системного ювенильного идиопатического артрита.

До последнего времени офсетные контракты заключались исключительно в пределах Москвы и Московской области. Но весной 2022 года свой первый офсетный контракт заключила также Самарская область. Объектом закупки на общую сумму около 80 млн руб. является трастузумаб – противоопухолевый препарат, предназначенный в основном для лечения рака молочной железы и рака желудка. Встречные инвестиционные обязательства поставщика ООО «Мабскейл» по этому контракту составляют 1 млрд рублей.

Осенью 2022 года впервые конкурс на заключение офсетного контракта объявил также Санкт-Петербург. В начале 2023 было объявлено, что конкурс выиграла компания «Р-Фарм», снизив цену почти в два раза. По условиям контракта, компания должна организовать производство широкой номенклатуры препаратов по 31 МНН, которая включает в себя средства от сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, сахарного диабета. Часть препаратов, планируемых к поставкам, еще находится под патентной защитой.

Интерес к офсетным контрактам, особенно после смягчения условий их заключения, все больше возрастает. Снижение минимального порога инвестиций должно привлечь не только крупных производителей, но также средний и малый бизнес. Наиболее привлекательным данный механизм на сегодняшний день является именно для фармацевтического бизнеса. Так, за первые два месяца 2023 года Москва объявила уже 5 конкурсов на поставку лекарственных препаратов и медицинских изделий. О планах применения офсета заявляют уже и в других регионах – Санкт-Петербурге и Свердловской области. Использование офсетных контрактов может дать большой скачок в развитии местного производства особо значимой продукции. В сфере здравоохранения это поможет избежать дефицита необходимых средств лечения в связи с обострившейся ситуацией в стране и мире и снизить риски для здоровья населения.

Заключение. Предпосылки введения практики заключения офсетных контрактов связаны с необходимостью решения задач импортозамещения и развития отраслей производства, которые выпускают социально значимую и технически сложную продукцию. По состоянию на начало 2023 года наибольшее число офсетных контрактов было заключено с представителями фармацевтической отрасли. До последнего времени основная часть инвестиций, привлекаемых в рамках офсетных контрактов, концентрировалась в Москве и в Московской области. В то же время изменения законодательства в части снижения требований к заключению контрактов (в части объема инвестиционных вложений и возможности модернизации производства, а не только нового строительства) будет способствовать распространению практики их заключения на другие регионы. При этом свою привлекательность будут сохранять экономически развитые регионы с крупными городами, которые являются основными центрами не только производства, но и потребления.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.71.47 Экономика здравоохранения и социального обеспечения

06.56.21 Рыночная структура. Концентрация. Конкуренция. Предпринимательство

ЛИТЕРАТУРА

1. Офсетные контракты как механизм привлечения инвестиций : аналитическое исследование / YOU&PARTNERS. Москва, 2021. 70 с.
2. Тресвятская А. 44-ФЗ простым языком. Часть 1 // КонтурЗакупки. 2021. URL: <https://zakupki.kontur.ru/site/articles/1142-44-fz-1> (Дата обращения 01.02.2023).
3. Залужная Э. Новые правила заключения офсетных контрактов по 44-ФЗ // КонтурЗакупки. 2022 URL: https://zakupki.kontur.ru/site/articles/25515-novye_pravila_zaklyucheniya_ofsetnykh_kontraktov_po_44fz (Дата обращения 01.01.2023).
4. Офсетный контракт 2.0: аналитическое исследование / YOU&PARTNERS. Москва, 2022. 34 с.
5. Трофимова Е. О. Оценка потенциального влияния заключенных офсетных контрактов на конкурентную ситуацию в сегменте госзакупок // Инновации в здоровье нации. Санкт-Петербург: СПХФУ. 2019. С. 401-406.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE USE OF OFFSET CONTRACTS IN THE SYSTEM OF PUBLIC PROCUREMENT OF DRUGS IN RUSSIA

Aleshechkina Y.A., undergraduate 1st year of study

Supervisor: Trofimova E.O., PhD, DSc, Prof. (ORCID: 0000-0002-4940-9953)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: yuliya.aleshechkina@spcpcu.ru

The purpose of the study was to assess the demand for the offset contracts (contracts with counter investment obligations) in the pharmaceutical sector compared to other industries. The study was based on data from the Unified Information System in the field of Public procurement. As of the end of February 2023, the drugs share of the total purchases value under the offset contracts accounted for 50%, the share of investments in the pharmaceutical industry from the total investments accounted for 79%. Until recently, Moscow and the Moscow Region remained the most attractive regions for offset contracts. The amendments made to the legislation for reducing requirements for suppliers' investment obligations create prerequisites for increasing the number of offset contracts in other regions of the country.

Keywords: *offset contracts, contracts with counter investment obligations, public procurement, medicines, investments, localization of production.*

REFERENCES

1. Offset contracts as a mechanism for attracting investments: analytical review / YOU&PARTNERS. Moscow, 2021. 70 p. (In Russ)
2. Tresvyatskaya A. 44-FZ in simple language. Part 1 // KonturZakupki. 2021. Available at: <https://zakupki.kontur.ru/site/articles/1142-44-fz-1> (Accessed: 01.02.2023). (In Russ)
3. Zaluzhnaya E. New rules for concluding offset contracts under 44 FZ // KonturZakupki. 2022. Available at: https://zakupki.kontur.ru/site/articles/25515-novye_pravila_zaklyucheniya_ofsetnykh_kontraktov_po_44fz (Accessed: 01.01.2023). (In Russ)
4. Offset contract 2.0: analytical review / YOU&PARTNERS. Moscow, 2022. 34 p. (In Russ)
5. Trofimova E. O. Assessment of the potential impact of concluded offset contracts on the competitive situation in the public procurement segment // Innovations in the Health of the Nation. St. Petersburg: SPHFU. 2019. P. 401-406. (In Russ)

УДК 661.12

АНАЛИЗ РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Атлашева Д.А., маг. 2 года обучения

Научный руководитель: Трофимова Е.О., докт. фарм. наук, проф. (ORCID: 0000-0002-4940-9953)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: atlasheva.darya@spcpcu.ru

Эффективным способом лечения хронического вирусного гепатита С (ХВГС) являются схемы терапии на основе противовирусных препаратов прямого действия (ПППД). В структуре закупок ПППД преобладают пангенотипные схемы терапии, что соответствует международным рекомендациям, в то же время в России продолжают широко использоваться генотип-специфичные схемы. В течение последних лет российский рынок ПППД находился в стадии быстрого роста, и в 2022 г. его объем составил 92 тыс. упаковок на сумму 9,6 млрд рублей. Основная часть ПППД представлена продукцией зарубежного производства, что снижает их доступность для системы здравоохранения. Охват современной терапией больных ХВГС остается на низком уровне, что способствует сохранению высоких показателей заболеваемости вирусным гепатитом С.

Ключевые слова: *хронический вирусный гепатит С, российский фармацевтический рынок, противовирусные препараты прямого действия, отечественное производство, клинические рекомендации, клинические исследования.*

Три наиболее распространенных и имеющих высокую социальную значимость хронических инфекционных заболеваний – туберкулез, ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит С (ВГС) – наносят весомый экономический ущерб бюджету Российской Федерации. Суммарно экономическое бремя хронического вирусного гепатита С (ХВГС) в 2021 г. оценивается в 62,7 млрд рублей, прямые расходы на острый вирусный гепатит С (ОВГС) – в 169 млн рублей. Расходы связаны с необходимостью массового обследования населения, лечения значительного числа больных и проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий [1].

Согласно государственному докладу о санитарно-экономическом благополучии страны, в Российской Федерации с 2014 г. отмечается стабильное ежегодное снижение заболеваемости хроническим и острым гепатитом С. За последнее

десятилетие число впервые зарегистрированных случаев ХВГС и ОВГС снизилось в 2,3 и 3,5 раза соответственно. В 2021 г. число впервые зарегистрированных случаев для ХВГС составило около 24 тыс. человек, для ОВГС – около 900 человек [1].

Показатели заболеваемости ХВГС значительно отличаются по субъектам Российской Федерации, что в определенной степени зависит от качества диагностики и полноты регистрации данной группы заболеваний. На первом месте – Санкт-Петербург, число впервые зарегистрированных случаев составляет около 5 тыс. человек. На втором месте – Москва, затем Костромская область, Республика Тыва и Омская область [1].

Существуют эффективные способы лечения ХВГС при помощи противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) [2], однако охват терапией остается на низком уровне. Согласно данным коалиции по готовности к лечению [3], доступ к терапии в 2021 г. получили только 28 тыс. человек, что составляет около 4% от количества пациентов, состоящих на диспансерном учете.

Самым распространенными в России являются генотип 1 (52,6%) и генотип 3 (39,6%), гораздо реже встречается генотип 2 (7,8%). Генотипы 4-6 встречаются менее чем в 0,01% случаев, генотипы 7 и 8 – крайне редко. С появлением пангенотипных схем противовирусного лечения ХВГС клиническое значение генотипов ВГС постепенно утрачивается, однако остается еще ряд генотип-специфичных препаратов, перед применением которых необходимо уточнять генотип ВГС [4].

В 2021 году Президент РФ в послании Федеральному собранию озвучил необходимость борьбы с гепатитом С для снижения его распространенности и разработки плана необходимых мероприятий. Согласно распоряжению Правительства №3306-р от 2 ноября 2022 года, был утвержден план мероприятий по борьбе с ХВГС до 2030 года, который разделен на три направления: первое – профилактика, второе – система учета пациентов, третье – лечение. В план мероприятий входит в том числе разработка рекомендации о способах оплаты лечения пациентов с ХВГС за счет средств ОМС. В 2023 году медицинские организации должны перейти на новые дифференцированные тарифы оплаты лечения таких пациентов. Планируется также сформировать единый регистр пациентов с ВГС, что поможет оценивать объем необходимых средств, а врачи, работающие с больными гепатитом С, будут регулярно проходить повышение квалификации.

Опубликованный в середине февраля 2023 г. проект приказа Минздрава об утверждении критериев оказания медицинской помощи больным с ХВГС в условиях дневного и круглосуточного стационара за счет ОМС подвергся резкой критике экспертного сообщества [5]. В рамках ОМС планируется проводиться лечение больных с выраженным фиброзом и циррозом печени. Все остальные пациенты должны будут проходить лечение в амбулаторных условиях, что не предполагает оплату лекарственной терапии в рамках ОМС. В настоящее время терапия ПППД больных ХВГС осуществляется за счет федерального (только для ВИЧ-инфицированных) и региональных бюджетов [2].

Цель исследования заключалась в анализе российского рынка ПППД для лечения ХВГС. Были поставлены следующие задачи:

- анализ российских клинических рекомендаций по лечению ХВГС в сравнении с международными рекомендациями;
- изучение проводимых клинических исследований ПППД в России;
- оценка объемов, динамики и структуры закупок ПППД.

Материалы и методы. Изучение российского рынка препаратов для лечения ХВГС проведено на основании действующих клинических рекомендаций, данных о государственной регистрации лекарственных препаратов, данных о продажах на фармацевтическом рынке компании IQVIA.

Результаты и обсуждение. Обновленные клинические рекомендации, утвержденные Минздравом России в 2022 году, в большей степени соответствуют международным стандартам лечения, чем предыдущая версия, поскольку отсутствуют схемы лечения с пегилированными интерферонами (таблица 1). Международные стандарты лечения отражены в рекомендациях EASL (Европейская ассоциация по изучению печени) и ВОЗ.

Таблица 1 – Схемы лечения ХВГС

Рекомендованные схемы лечения EASL							
Генотип	1a	1b	2	3	4	5	6
Софосбувир+велпатасвир	Да						
Глекапревир+прибрентасвир	Да						
Софосбувир+велпатасвир+ воксилепревир	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Софосбувир+ледипасвир	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да
Гразопревир+элбасвир	Да	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Нет
Дасабувир+омбитасвир+ паритапревир+ритонавир	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Софосбувир+даклатасвир	Да						
Рекомендованные схемы лечения в России							
Софосбувир+велпатасвир	Да	Да	Да	Да	Да	-	-
Глекапревир+пибрентасвир	Да	Да	Да	Да	Да	-	-
Софосбувир+ледипасвир	Да	Да	Нет	Да	Да	-	-
Гразопревир+элбасвир	Да	Да	Нет	Да	Да	-	-

Рекомендованные схемы лечения в России							
Дасабувир+омбитасвир+ паритапревир+ритонавир	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	-	-
Софосбувир+даклатасвир	Да	Да	Да	Да	Да	-	-
Даклатасвир+нарлапревир+ритонавир	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	-	-
Софосбувир+нарлапревир+ритонавир	Да	Да	Нет	Нет	Нет	-	-

В России, несмотря на наличие пангенотипных схем терапии, продолжается использование генотип-специфичных схем: нарлапревир+ритонавир (в комплексе с софосбувиром или даклатасвиром), дасабувир+омбитасвир+паритапревир+ритонавир, grazoprevir+элбасвир и софосбувир+лединасвир [4]. На реализацию этих схем лечения была потрачена большая часть средств, выделенных из федерального бюджета на закупку препаратов для лечения ХВГС у ВИЧ-инфицированных в 2021 г. В рамках этой программы заключены долгосрочные трехлетние контракты на поставки препаратов нарлапревир и дасабувир+омбитасвир+паритапревир+ритонавир, однако их прием подразумевает использование ритонавира, сочетание которого со многими антиретровирусными схемами противопоказано [3].

По данным реестра разрешенных клинических исследований, российскими компаниями «Фармасинтез», «Р-Фарм», «Натива», «Технология лекарств», «Фармстандарт-Лексредства» проводилось изучение сравнительной фармакокинетики и оценка биоэквивалентности препаратов софосбувира российской производства в сравнении с референтным препаратом компании Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед (таблица 2). Регистрацию препаратов в результате провели только компании «Фармасинтез» и «Р-Фарм» (таблица 3), но они не могут производить дженерики пока не закончится срок действия патентной защиты в 2030 г. [6]. В то же время поскольку вирус гепатита С является серьезной угрозой здоровью населения, а процент людей, получающих лечение, составляет лишь малую часть от инфицированных, то согласно статье 1360 ГК РФ, правительство РФ имеет право в случае крайней необходимости, связанной с охраной жизни и здоровья граждан, принять решение об использовании изобретения без согласия патентообладателя.

Таблица 2 – Клинические исследования ПППД (для незарегистрированных препаратов, по состоянию на 2023 год)

Препарат	Организация	Фаза клинических исследований	Статус
Софосбувир	Лаборатуар Фарма	Биоэквивалентность	Проводится
	ООО «Натива»		Завершено
	ООО «Технология лекарств»		Завершено
	ОАО «Фармстандарт-Лексредства»		Проводится
Софосбувир/лединасвир	АО «Фармасинтез»	Биоэквивалентность	Проводится
Софосбувир/даклатасвир	Лаборатуар Фарма	Биоэквивалентность	Проводится
Даклатасвир	ООО «Технология лекарств»	Биоэквивалентность	Завершено
	Лаборатуар Фарма		Проводится
	Бристол-Майерс Сквибб Интернешнл Корпорэйшн	III	Завершено
Асунапревир/даклатасвир	Бристол-Майерс Сквибб Интернешнл Корпорэйшн	III	Завершено
		IV	Проводится
Дасабувир/омбитасвир/ Паритапревир/ритонавир	ОАО «Фармстандарт-Лексредства»	Биоэквивалентность	Проводится
Глекапревир/пибрентасвир	ОАО «Фармстандарт-Лексредства»	Биоэквивалентность	Проводится
Гразопревир/Рузасвир/Уприфосбувир	Мерк Шарм и Доум корп.	III	Завершено
Нарлапревир/софосбувир/ритонавир	АО «Р-Фарм»	III	Проводится

Клинические исследования биоэквивалентности препарата даклатасвира проводились российской компанией ООО «Технология лекарств» и были завершены еще в 2019 году. Однако на российском рынке даклатасвир представлен препаратом производства АО «Фармстандарт», которому патентообладателем предоставлена исключительная лицензия на использование патента на весь срок его действия в России [6]. На сегодняшний день клинические исследования некоторых комбинаций ПППД российскими фармацевтическими компаниями не завершены.

Таблица 3 – Перечень зарегистрированных ПППД

МНН	Торговое наименование	Компания	Год регистрации
Софосбувир	Совальди	Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед	2016
	Софосбувир-ГЛ	АО «Р-Фарм»	2023
	Софосбувир	АО «Фармасинтез»	2020
Даклатасвир	Даклализар	АО «Фармстандарт»	2015
Гразопревир+элбасвир	Зепатир	ООО «МСД Фармасьютикалс»	2018
Дасабувир+омбитасвир+Притапревир+зитонавир	Викейра Пак	ООО «ЭббВи»	2015
Глеапревир+пибрентасвир	Мавирет	ООО «ЭббВи»	2018
Софосбувир+велпатасвир	Эпклюза	Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед	2022
Нарлапревир	Арланса	АО «Р-Фарм»	2016
Ледипасвир+софосбувир	Гарвони	Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед	2020

В 2022 г. объем российского рынка ПППД для лечения ХВГС составил 92 тыс. упаковок на сумму 9,6 млрд рублей. В течение последних пяти лет закупки выросли в 7 раз в натуральном выражении и более чем в 4 раза – в стоимостном (рисунок).

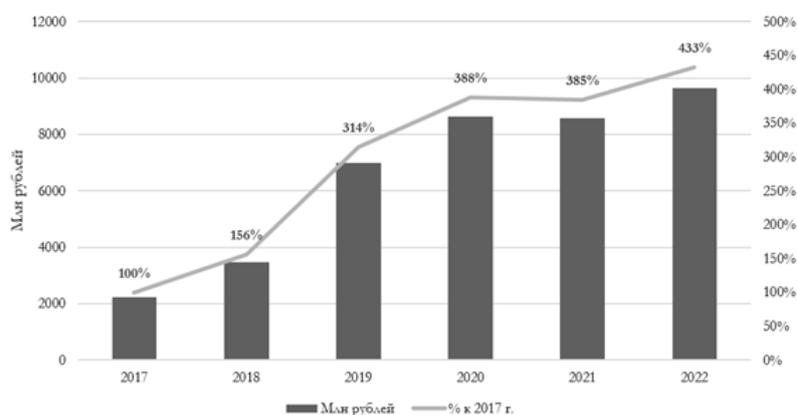


Рисунок. Динамика закупок ПППД в России, 2017-2022 гг.

Ранее более половины закупок реализовывалось за счет федеральной программы для лечения ВИЧ-инфицированных, у которых также диагностирован ХВГС. В 2022 г. доля этой программы от общего объема закупок ПППД составила 22%, при этом значительно расширилось финансирование в рамках реализации региональных программ лечения ХВГС.

Препараты софосбувир и даклатасвир, как и в предыдущие годы, являются наиболее закупаемыми ПППД, которые используются в комплексе друг с другом как пангенотипная схема терапии. В структуре закупок ПППД для лечения ХВГС в 2022 г. они составили соответственно 19,6% и 16,4% в натуральном выражении и 14,5% и 5,5% – в стоимостном (таблица 4).

Таблица 4 – Структура закупок ПППД для лечения ХВГС в 2022 г.

МНН	Млн руб.	Доля	Объем закупок, упак.	Доля
Глеапревир+пибрентасвир	3100	32,2%	16 557	17,9%
Софосбувир	1398	14,5%	18 081	19,6%
Гразопревир+элбасвир	1073	11,2%	12 625	13,7%
Дасабувир+омбитасвир+притапревир+ритонавир	602	6,3%	4 073	4,4%
Даклатасвир	532	5,5%	15 129	16,4%
Софосбувир+велпатасвир	2174	22,6%	16 777	18,2%
Софосбувир+ледипасвир	410	4,3%	3 482	3,8%
Нарлапревир	342	3,6%	5 653	6,1%

Среди комбинированных препаратов наиболее закупаемым является «Эпклюза» (софосбувир+велпатасвир), на его долю приходится 18,2% в натуральном и 22,6% в стоимостном выражениях, что на 6,9 и 8,4 п.п. больше, чем в предыдущем году.

Основная часть ПППД представлена продукцией зарубежного производства, что снижает их доступность для системы здравоохранения. Препаратами отечественного производства являются нарлапревир («Р-Фарм») и даклатасвир («Фармстандарт»), в стоимостном выражении на их долю приходится 3,6% и 5,5% соответственно.

Заключение. Обновленные клинические рекомендации по лечению ХВГС в России ориентированы на использование схем терапии на основе ПППД. Отличие от международных подходов состоит в использовании схем лечения с включением российской разработки нарлапревир. В структуре закупок в течение последних лет приоритет отдается пангенотипным схемам терапии, что соответствует международным рекомендациям, однако продолжается также широкое использование генотип-специфичных схем. Основная часть ПППД представлена продукцией зарубежного производства, что снижает их доступность для системы здравоохранения. Число зарегистрированных дженериков российского производства ограничено, при этом препятствием для их обращения является действующая патентная защита оригинальных препаратов.

Несмотря на высокие темпы роста рынка, охват терапией больных ХВГС остается на низком уровне. Реализация плана мероприятий по борьбе с ХВГС должна способствовать снижению распространения ВГС среди населения. Однако утвержденный план до сих пор не подкреплён национальной стратегией противодействия распространению вирусных гепатитов с целевыми показателями и утверждённым бюджетом.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.29.50 Инфекционные болезни

06.56.21 Рыночная структура. Концентрация. Конкуренция. Предпринимательство

ЛИТЕРАТУРА

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2022. 340 с. URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/594/sqywwl4tg5arqff6xvl5dss0l7vvuank/Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf (Дата обращения: 06.02.2023)

2. Атлашева Д. А. Оценка российского рынка препаратов для лечения гепатита С // Молодая фармация-потенциал будущего. Санкт-Петербург: Изд-во СПбХФУ. 2022. С. 979-984.

3. Ежегодный итоговый отчет по закупкам препаратов для лечения ВГС в России в 2021 году // Международная коалиция по готовности к лечению. URL: <https://itpc-eeca.org/2022/07/29/ezhegodnyj-itogovyy-otchet-po-zakupkam-preparatov-dlya-lecheniya-vgs-v-rossii-v-2021-godu/> (Дата обращения: 08.02.2023)

4. Хронический вирусный гепатит С: клинические исследования // рубрикатор клинических рекомендаций. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/516_2 (Дата обращения: 10.02.2023)

5. Врачи предупреждают: новый приказ Минздрава РФ может снизить доступность терапии для 80% больных гепатитом С // GxP News. URL: https://gxpnews.net/2023/02/vrachi-preduprezhdayut-novyy-prikaz-minzdrava-rf-mozhet-snizit-dostupnost-terapii-dlya-80-bolnyh-gepatitom-c/?utm_source=sendpulse&utm_medium=email&utm_campaign=160223 (Дата обращения: 19.02.2023)

6. Атлашева Д. А. Анализ патентной защиты препаратов для лечения гепатита С в России // Материалы научно-практической конференции студентов и молодых ученых, кафедра фармации института фармации «Современные теоретические и практические аспекты маркетинга в фармации». Москва: «Группа Ремедиум», 2022. С. 7.

SUMMARY

MARKET ANALYSIS OF DIRECT-ACTING ANTIVIRALS FOR THE TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Atlasheva D.A., undergraduate 2 years of study

Supervisor: Trofimova E.O., PhD, DSc, Prof. (ORCID: 0000-0002-4940-9953)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: atlasheva.darya@spcpcu.ru

An effective way to treat chronic viral hepatitis C (CHCV) is a therapy regimen based on direct-acting antivirals (DAAs). In the structure of procurement of DAAs, pangenotype therapy schemes prevail, which corresponds to international recommendations, at the same time, genotype-specific schemes continue to be widely used in Russia. In recent years, the Russian DAAs market has been in a stage of rapid growth, and in 2022 its volume amounted to 92 thousand packs worth 9.6 billion rubles. The main part of DAAs is represented by foreign-made products, which reduces their availability for the healthcare system. Coverage of modern therapy for patients with CHCV remains at a low level, which contributes to the high incidence of viral hepatitis C.

Keywords: *chronic viral hepatitis C, russian pharmaceutical market, direct-acting antivirals, domestic production, clinical recommendations, clinical trials.*

REFERENCES

1. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: state report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. 2022. 340 p. Available at: <https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/594/sqywwl4tg5arqff6xv15dss017vvuank/Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Russian-Federation-in-2021.pdf> (Accessed: 06.02.2023). (in Russ)
2. Atlasheva D. A. Evaluation of the Russian market of drugs for the treatment of hepatitis C // Young pharmacy potential of the future. Saint-Petersburg: SPKhFU Publishing House. 2022. P. 979-984. (in Russ)
3. Annual final report on the procurement of drugs for the treatment of HCV in Russia in 2021 // International Preparedness Coalition. Available at: <https://itpc-eeca.org/2022/07/29/ezhegodnyj-itogovyy-otchet-po-zakupkam-preparatov-dlya-lecheniya-vgs-v-rossii-v-2021-godu/> (date of access: 08.02.2023). (in Russ)
4. Clinical guidelines. Chronic viral hepatitis C // Ministry of Health. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/516_2 (date of access: 10.02.2023). (in Russ)
5. Doctors warn: a new order of the Ministry of Health of the Russian Federation may reduce the availability of therapy for 80% of patients with hepatitis C // GxP News. Available at: https://gxpnews.net/2023/02/vrachi-preduprezhdayut-novyy-prikaz-minzdrava-rf-mozhet-snizit-dostupnost-terapii-dlya-80-bolnyh-gepatitom-c/?utm_source=sendpulse&utm_medium=email&utm_campaign=160223 (date of access: 19.02.2023). (in Russ)
6. Atlasheva D. A. Analysis of patent protection of drugs for the treatment of hepatitis C in Russia // Proceedings of the scientific-practical conference of students and young scientists, Department of Pharmacy of the Institute of Pharmacy «Modern theoretical and practical aspects of marketing in pharmacy». Moscow: Remedium Group. 2022. P. 7. (in Russ)

УДК 331.108

**ВЫЯВЛЕНИЕ ПОТРЕБНОСТЕЙ К КОРПОРАТИВНОМУ СПОРТУ
И ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЕ СОТРУДНИКОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ АО «ФАРМПРОЕКТ»**

Балабанов М.С., студ. 2 курса магистратуры

Руководитель: **Сафронова Ж.С.**, к. пед. н., доцент, доцент (AuthorID: 430717, ORCID: 0000-0003-2231-5655)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: balabanov.maksim@pharminnotech.com

В статье представлено значение корпоративного спорта как фактора повышения эффективности деятельности фармацевтического предприятия. Описаны результаты исследования потребностей к корпоративному спорту и физической культуре у сотрудников производственного фармацевтического предприятия АО «Фармпроект». Выявлены мотивы, побуждающие к занятию спортом. Показана потребность к внедрению корпоративно-спортивных практик в существующую организационную культуру.

Ключевые слова: *корпоративная культура, спорт, физическая культура, фармацевтическое предприятие, мотивация, ценность, здоровье, лояльность, профессиональная деятельность.*

Фармацевтическое предприятие как открытая система в условиях рыночных отношений испытывает влияние факторов динамично изменяющейся внешней и внутренней среды. Все большую роль играют гибкие факторы, обеспечивающие мотивационные процессы, связанные с взаимоотношениями между людьми, развитием социального капитала, основанного на вовлеченности и лояльности сотрудников. В этой связи, корпоративная культура фармацевтического предприятия должна быть движущей силой повышения эффективности деятельности, источником развития и удержания персонала, а также проводником норм и ценностей, которые являются неотъемлемым условием развития фармацевтической отрасли, поддерживающей самый важный национальный ресурс – здоровье населения.

Актуальность совершенствования корпоративной культуры фармацевтических предприятий на основе развития корпоративного спорта обусловлена потребностью поиска и внедрения новых конкурентных технологий в систему управления персоналом, развития традиций с учетом интересов работников сферы здравоохранения, продуманной политики, направленной на развитие у работников приверженности к компании с учетом национальных приоритетов государства. Развитие спорта в рамках корпоративной культуры предприятия является важным вкладом в решение национальных задач по «формированию системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек» [10]. Корпоративная культура направлена на повышения эффективности управления персоналом компании и развитие бизнес-процессов. Самым ценным ресурсом для предприятия в 21 веке является человеческий ресурс.

Согласно исследованию финансовой компании Sun Life Financial, основанной на исследовании Buffett National Wellness Survey, компании с высокоэффективными программами в области здравоохранения, спортивной деятельности и повышения производительности показывают увеличение прибыли в пересчете на одного сотрудника на 11% и доходность акционеров на 28% [5].

Анализ литературы показал, что спортивная деятельность может стать связующим звеном для всех уровней и подуровней культуры (С.В. Алексеев, В.Н. Белкин, В.Н. Зуев, В.В. Новиков, Х.В. Новикова, И.Б. Путалова, Ю.М. Ноздрина, Е.Е. Семенова и др.) [1,3,8]. Выполняя ряд функций, а именно образовательную, социальную, культурную и рекреационную, спорт на фармацевтическом предприятии способствует не только повышению эффективности управления персоналом, но и поддержанию имиджа, узнаваемости бренда, развитию внешних и внутренних связей, привлечению инвесторов и деловых партнеров. Поддержание здорового образа жизни в современном мире для многих людей является основной ценностью. Если человек здоров, хорошо себя чувствует, то он эффективен и более продуктивно проводит рабочее время. Важным является поддержание увлечения занятиями спортом у сотрудников.

Исследование сайтов фармацевтических компаний Санкт-Петербурга показало, что лишь немногие фармацевтические компании активно пропагандируют здоровый образ жизни и корпоративный спорт, такие как: SoloFarm, Novartis Neva, Biocad, Binnofarm Group и др. Целью спорта в фармацевтических компаниях является поддержка здоровья и заботы о сотрудниках компании, развитие имиджа компании во внутренней и внешней среде.

Таким образом, корпоративный спорт решает целый ряд задач. В первую очередь, он может являться одним из основных векторов формирования и развития имиджа компании. Во вторую очередь, создает благоприятную среду для взаимодействия между организациями, играет синергетическую роль. В третью – привлекает инвесторов, спонсоров и способствует развитию долгосрочного сотрудничества с другими организациями сферы здравоохранения. Следует еще раз подчеркнуть, что развитие спорта даже в рамках одной компании Санкт-Петербурга является важным вкладом в решение государственных задач, а распространение корпоративного спорта в отрасли позволяет достичь национальных целей.

Материалы и методы исследования. Целью исследования является выявление потребностей к корпоративному спорту и физической культуре у сотрудников производственного фармацевтического предприятия АО «Фармпроект». В ходе исследования были выполнены следующие задачи: обоснована актуальность выбранной темы; определены методы исследования и выборка исследования; проведен анализ результатов и обоснованы выводы.

В качестве методов исследования были выбраны: системный анализ и социологический опрос-анкетирование. Методологической основой исследования выбраны подходы к социологическому исследованию В.И. Добренкова, А.И. Кравченко, В.А. Ядова [7,11]. Анкета состояла из 17 вопросов с множественным выбором закрытых вариантов ответов и 1 вопроса открытой формы ответа. Анкета содержала вопросы на выявление профессионально-демографических характеристик работников и целевые вопросы. Обработка результатов происходила посредством статистического метода автоматизированных количественных данных Google Forms. Базой для исследования была выбрана фармацевтическая компания АО «Фармпроект».

Результаты и обсуждение. АО «Фармпроект» более 20 лет производит лекарственные препараты, ориентируясь на современные научные достижения. Компания участвует в выполнении программ по импортозамещению, федеральной стратегии «Фарма-2030». Предприятие занимается выпуском и реализацией твердых и мягких лекарственных форм. Процесс производства и готовая продукция соответствуют всем стандартам качества. В данный момент миссией компании является содействие процветанию здорового общества путем обеспечения населения высококачественными, безопасными и доступными лекарственными средствами. Компания оказывает широкий спектр услуг: проводит консультации по регистрации лекарственных препаратов, помогает в разработке документов регистрационного досье, а также в получении регистрационного удостоверения.

Анкетный опрос был произведен среди сотрудников АО «Фармпроект» на добровольной основе. В опросе участие приняли участие 29 сотрудников предприятия из разных подразделений (производство, инженерный, кадровый, технологический, маркетинговый, ООК, ОКК, R&D отделы). Возраст сотрудников составил от 18 до 45 лет. По гендерному признаку респонденты разделились следующим образом: 69,6% женщины и 30,4% мужчины.

Анализ данных по стажу работы на фармацевтическом предприятии показал следующее: 10,3% сотрудников работают до 6 месяцев, 37,9% – от 6 месяцев до 1,5 лет, по 13,8% – от 1,5 до 3 лет и от 3 до 5 лет. Свыше 10 лет стаж работы имеют 10,3% сотрудников, остальные от 5 до 10 лет.

Подавляющее большинство респондентов выразили положительное отношение к спорту – 82,8% сотрудников, а 17,2% – нейтрально относятся к спорту. Доля сотрудников, нацеленных на занятия спортом или физической культурой, составила 51,7% опрошенных, 31% – желают этого, но не могут решиться. Также обнаружены ответы, свидетельствующие о нежелании заниматься спортивной деятельностью. Для сотрудников большое значение имеет укрепление здоровья (93,1%) и поддержание физической формы (82,8%), большинство посредством спорта самосовершенствуются как в физическом, так и в моральном плане (72,4%), а для некоторых, физическая активность – это образ жизни (24,1%). Данные представлены на рисунке 1.

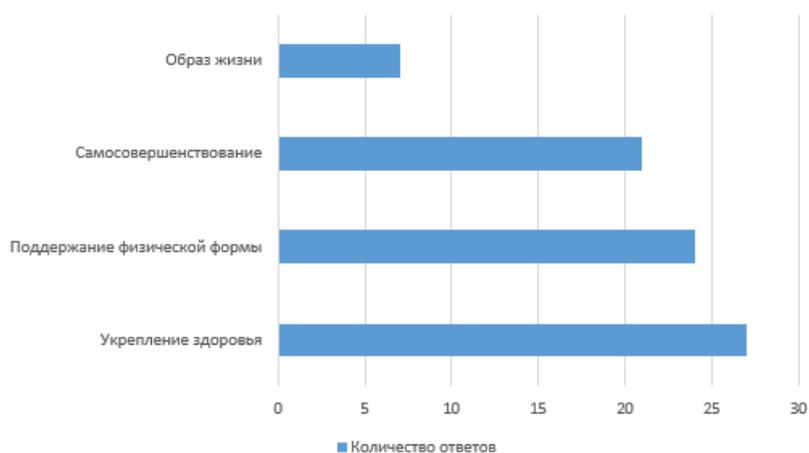


Рисунок 1. Значение занятий спортом

Анализ данных ответов на вопрос о препятствиях занятию спортом представлен на рисунке 2. Определенной части опрошенных не хватает времени заниматься спортом (65,5%), некоторые сотрудники отметили собственную лень (27,6%) и подавляющее меньшинство высказались об отсутствии потребности в занятиях физической культурой (6,8%). Сотрудникам, имеющим высокую мотивацию к занятию спортом по личной инициативе, ничего не мешает продолжать заниматься спортом самостоятельно (17,2%), в связи с чем они принимают участия в любительских соревнованиях.

Знают о том, что фармацевтические предприятия вовлечены в развитие корпоративного спорта 34,5% респондентов, 20,7% – что-то слышали об этом, остальные (44,8%) ничего не знают об этом.

На вопрос, как бы сотрудники отнеслись к проведению спортивных мероприятий на предприятии, респонденты выразили энтузиазм по отношению к таким нововведениям (72,4%). Для части опрошенных смена вектора корпоративных мероприятий может быть интересным опытом (13,8%) и лишь немногие выразили равнодушное отношение к интеграции спортивных мероприятий в культуру предприятия. Данные представлены на рисунке 3.

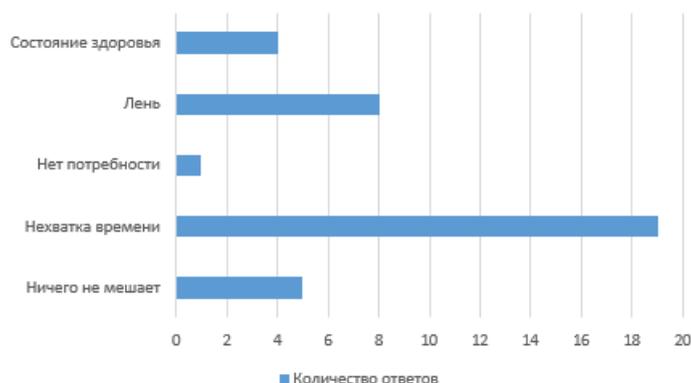


Рисунок 2. Факторы, препятствующее занятию спортом

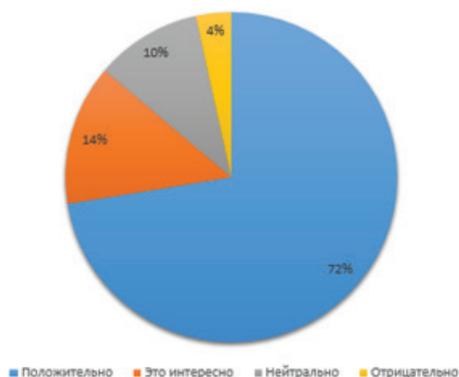


Рисунок 3. Отношение к нововведениям

Одним из направлений корпоративного спорта является семейные спортивные мероприятия. Большинство респондентов выразили положительное отношение к проведению подобных ивентов (41,4%). Было выявлено, что 17,2% опро-

ценных неинтересны семейные комьюнити, а 10,3% затруднились с ответом. Среди респондентов также есть люди, которым еще не удалось завести семью (31%), соответственно для них семейные мероприятия не являются актуальными.

Ответы на вопрос, какие спортивные корпоративные мероприятия наиболее интересны, представлены на рисунке 4. Коллективный активный отдых на природе является самым популярным ответом (72,4%), на втором месте групповые фитнес-тренировки (41,4%), тройку замыкают товарищеские матчи между компаниями в отрасли (31%). Также сотрудники хотели бы проведение спартакиад внутри компании по различным видам спорта, турниров регионального и международного уровня, участия в марафонах и других спортивных мероприятиях.

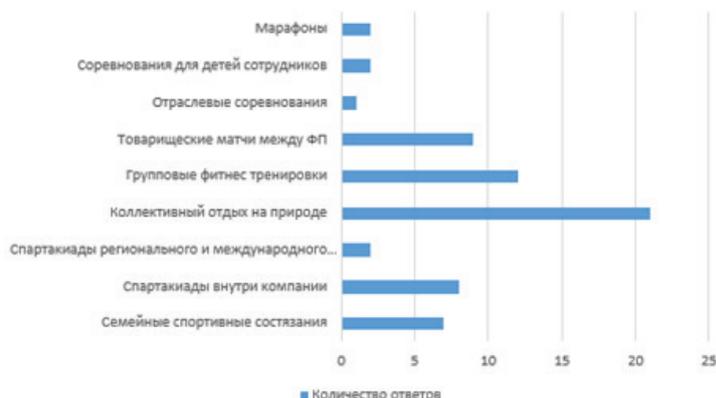


Рисунок 4. Востребованные корпоративные мероприятия

Также анализ данных показал, что сотрудники хотели бы иметь спортивную атрибутику и вещи повседневного пользования с символикой компании, среди которых можно выделить: толстовки, майки, блокноты, ежедневники, кружки, значки.

Результат опроса показал, что среди коллег выделяются неформальные лидеры, герои (как правило это руководители среднего звена), которые могут быть олицетворением спортивного движения и здорового образа жизни. Благодаря героям и «легендам» корпоративная культура затрагивает глубинный уровень, в основе которого лежат ценности, отражающие моральные принципы сотрудников, их трудовое поведение и коммуникацию с коллегами [9].

Большинство нацелены продолжать заниматься спортом или физической культурой. Популярными видами спорта среди сотрудников являются: фитнес, йога, легкая атлетика, настольный теннис, а также футбол, волейбол и баскетбол, что показывает приверженность к командному взаимодействию. Наиболее востребованными корпоративными мероприятиями являются: коллективный отдых на природе (катание на SAP-бордах, катание на лыжах и сноубордах, рафтинг), групповые фитнес-тренировки с коллегами.

Заключение. Исходя из результатов опроса, можно сделать вывод, что сотрудники АО «Фармпроект» имеют интерес и положительное отношение к спорту, здоровому образу жизни и физической культуре. Большинство сотрудников желают проведения семейных спортивных мероприятий, что имеет более широкую направленность и значение, а именно, забота о подрастающем поколении, формирование любви к спорту и развитие ценностного отношения к здоровому образу жизни.

Развитие корпоративного спорта является перспективным направлением в корпоративной культуре производственного фармацевтического предприятия. Данное утверждение подкреплено исследованием потребностей сотрудников производственного фармацевтического предприятия АО «Фармпроект». Следует подчеркнуть, что развитие данной тенденции удовлетворяет интересы работодателя, сотрудников и учитывает национальные интересы государства и общества.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.00.00 Экономика. Экономические науки

82.00.00 Организация и управление

06.81.65. Кадры предприятия. Организация труда. Условия труда. Оплата труда. Заработная плата на предприятии

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев С. В. [и др.]. Россия в международном спортивном движении // Культура физическая и здоровье. 2018. № 2. С. 49-52.
2. Балабанов М. С. Роль спортивной деятельности в корпоративной культуре фармацевтического предприятия // Научные исследования и разработки: новое и актуальное. 2021. С. 198-201.
3. Белкин В. Н., Белкина Н. А., Антонова О. А. Развитие теории корпоративной культуры организаций // Конкурентоспособность и развитие социально-экономических систем. 2019. С. 49-53.
4. Волкова М. А. Иванова Ю. О. Актуальные тенденции развития корпоративного спорта за рубежом и их внедрение в Российской Федерации // Вестник Алтайской Академии экономики и права. 2022. № 5. Часть 2. С. 183-189.
5. Волкова М. А. Иванова Ю. О. Цифровизация в корпоративном спорте: состояние, перспективы, возможности развития // Управленческий учет. 2022. № 4-3. С. 640-649.
6. Депенян Р. А. Современная практика формирования внутреннего имиджа организации // Государственное управление. Электронный вестник. 2018. № 69. С. 264-284.

7. Добренъков В. И. Кравченко А. И. Современная социология: теоретико-методологические основания и перспективы. Москва: Академический Проект. 2014. 712 с.
8. Зуев В. Н. О наследии в управлении отечественно сферой физической культуры и спорта в аспекте современных подходов к методологии менеджмента // Теория и практика физической культуры. 2016. N 12. С. 6-8.
9. Миронова Н. А. Теоретические аспекты корпоративной культуры: уровни, содержание и взаимодействие // Московский экономический журнал. 2019. N 7. С. 666-674.
10. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года: указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. №204 // Kremlin.ru URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027> (Дата обращения 20.02.2023).
11. Ядов В. А. Стратегии социологического исследования. Описание, объяснение, понимание социальной реальности. Москва: Добросвет. 2000. 596 с.

SUMMARY

IDENTIFICATION OF THE NEED FOR CORPORATE SPORTS AND PHYSICAL EDUCATION OF EMPLOYEES OF PHARMPROJECT JSC PHARMACEUTICAL MANUFACTURING ENTERPRISE

Balabanov M.S., 2nd year master student

Supervisor: **Safronova Zh.S.**, candidate of pedagogical sciences, associate professor

(AuthorID: 430717, ORCID: 0000-0003-2231-5655)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Professor Popov str., 14, Russian Federation

E-mail: balabanov.maksim@pharminnotech.com

The article presents the importance of corporate sports as a factor in increasing the efficiency of a pharmaceutical enterprise. The results of a study of interest in corporate sports and physical culture among employees of the pharmaceutical manufacturing enterprise Pharmproekt JSC are described. The motives that encourage people to go in for sports are revealed. Interest in the introduction of corporate sports practices into the existing organizational culture is shown.

Keywords: *corporate culture, sport, physical culture, pharmaceutical enterprise, motivation, value, health, loyalty, professional activity.*

REFERENCES

1. Alekseev S. V. [et al.]. Russia in the international sports movement // Physical culture and health. 2018. N 2. P. 49-52 (In Russ).
2. Balabanov M. S. The role of sports activity in the corporate culture of a pharmaceutical company // Scientific research and development: new and actual. 2021. P. 198-201 (In Russ).
3. Belkin V. N., Belkina N. A., Antonova O. A. Development of the theory of corporate culture of organizations // Competitiveness and development of socio-economic systems. 2019. P. 22-23 (In Russ).
4. Volkova M. A. Ivanova Yu. O. Current trends in the development of corporate sports abroad and their implementation in the Russian Federation // Bulletin of the Altai Academy of Economics and Law. 2022. N 5. Part 2. P. 264-284. (In Russ).
5. Volkova M. A. Ivanova Yu. O. Digitalization in corporate sports: state, prospects, development opportunities // Management Accounting. 2022. N 4-3. P. 640-649 (In Russ).
6. Depelyan R. A. Modern practice of forming the internal image of the organization // Public Administration. Electronic Bulletin. 2018. N 69. P. 264-284. (In Russ).
7. Dobrenkov V. I. Kravchenko A. I. Modern sociology: theoretical and methodological foundations and prospects. Moscow: Academic Project. 2014. 712 p. (In Russ).
8. Zuev V. N. On the heritage in the management of the national sphere of physical culture and sports in the aspect of modern approaches to the management methodology // Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2016. N 12. P. 6-8. (In Russ).
9. Mironova N. A. Theoretical aspects of corporate culture: levels, content and interaction. Moscow Economic Journal. 2019. N 7. P. 666-674. (In Russ).
10. On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024: Decree of the President of the Russian Federation of 07.05.2018 No. 204 // Kremlin.ru Available at: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027> (Accessed 20.02.2023). (In Russ).
11. Yadov V. A. Strategies of sociological research. Description, explanation, understanding of social reality. Moscow: Dobrosvet. 2000. 596 p. (In Russ)

УДК 61:615.1

**ИНФОРМИРОВАНИЕ, КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ОПЕКА
В РАМКАХ ОКАЗАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ****Баранова В.И.**, студ. 5 курсаРуководитель: **Фёдорова Н.В.**, канд. фарм. наук, ст. преподаватель
Иркутский Государственный Медицинский Университет
664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д.1, Российская Федерация
E-mail: barvinok2808@yandex.ru

Исследование посвящено изучению смыслового содержания понятий «фармацевтическое информирование», «фармацевтическое консультирование» и «фармацевтическая опека» при оказании фармацевтической помощи населению, а также установлению их смыслового соответствия в различных нормативно-законодательных актах.

Ключевые слова: *фармацевтическая помощь, фармацевтическое информирование, фармацевтическое консультирование, фармацевтическая опека, фармацевтическая услуга, лекарственные препараты, аптечная организация.*

Фармацевтическая помощь предполагает оказание целого ряда различных фармацевтических услуг (ФУ). Фармацевтическое консультирование и информирование являются ФУ и выступают в качестве составляющих фармацевтической помощи. Содержание и качество ФУ в рамках надлежащей аптечной практики (НАП) регламентируется стандартными операционными процедурами (СОП), что требует установления четких смысловых рамок данных понятий, а совершенствование законодательной базы предполагает выработку стандартного понятийного аппарата.

Целью данной работы является установление сходства и различий в понимании фармацевтического консультирования (ФК), фармацевтического информирования (ФИ) и фармацевтической опеки (ФО) на основе анализа нормативно-законодательных актов Российской Федерации.

Материалы и методы. Источниками исследования послужили нормативно-законодательные акты Российской Федерации, данные научных источников. При написании работы был использован метод контент-анализа, метод сравнения и обобщения.

Результаты и обсуждение. Фармацевтическая практика достаточно широко оперирует такими понятиями, как «фармацевтическое консультирование», «фармацевтическое информирование». Реже употребляется понятие «фармацевтическая опека». По данным интернет-источников фармацевтическое консультирование (ФК) – оказание помощи покупателю в подборе препарата безрецептурного отпуска с предоставлением информации, ориентированной на персональные потребности покупателя, а фармацевтическое информирование (ФИ) – предоставление информации посетителям АО при отпуске рецептурных или безрецептурных ЛП, назначенных врачом.

Фармацевтическое консультирование и ФИ нормативно закреплены как одни из основных трудовых функций фармацевта. Так, согласно профессиональному стандарту «ПРОВИЗОР», утвержденному Приказом Минтруда от 09.03.2016 г. № 91н, под трудовыми действиями провизора по вопросам ФК предполагаются: фармацевтическая экспертиза рецептов, требований, проверка оформления прописи, способа применения и безопасности ЛП в отношении лекарственной формы, дозировки, взаимодействия с другими препаратами, указанными в рецепте; консультации по группам ЛП и синонимам в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН) и ценам на них; розничная продажа, отпуск ЛП по рецептам и без рецепта врача, с консультацией по способу применения, противопоказаниям, побочным действиям, взаимодействию с пищей и другими группами ЛП и других товаров аптечного ассортимента (ТАА).

Профессиональный стандарт «ПРОВИЗОР» под трудовыми действиями провизора по вопросам ФИ регламентирует: оказание консультативной помощи по правилам приема и режиму дозирования ЛП, их хранению в домашних условиях; оказание консультативной помощи по правилам эксплуатации медицинских изделий (МИ) в домашних условиях; оказание информационно-консультационной помощи при выборе безрецептурных ЛП и других ТАА; оказание консультативной помощи по вопросам применения и совместимости ЛП, их взаимодействию с пищей; информирование врачей о новых современных ЛП, синонимах и аналогах, о возможных побочных действиях ЛП, их взаимодействиях.

Для выполнения этих трудовых функций провизор должен знать в том числе: основы ответственного самолечения, правила рационального применения и отпуска ЛП. Провизор должен уметь, в том числе распознавать состояния и жалобы, требующие консультации врача [4].

Таким образом, исходя из трудовых действий провизора, регламентированных Профессиональным стандартом «ПРОВИЗОР», следует, что принципиальным отличием ФК от ФИ является ФП при отпуске рецептурных и безрецептурных ЛП соответственно.

При этом на сегодняшний день в Российской Федерации в других нормативных документах не существует единого подхода к тому, какие элементы должен включать в себя и каким образом должен осуществляться процесс ФК и ФИ.

Правила Надлежащей аптечной практики (НАП) ЛП для медицинского, утвержденные приказом МЗ РФ от 31.08г. № .2016 647н гласят, что розничная торговля ТАА включает продажу, отпуск и ФК (п.53). Под ФК документ подразумевает доступ к информации о порядке применения или использования ТАА, в том числе о правилах отпуска, способах приема, режимах дозирования, терапевтическом действии, противопоказаниях, взаимодействии ЛП при одновременном приеме между собой и (или) с пищей, правилах их хранения в домашних условиях (пп. в) п.8). Для предоставления услуг

по ФК допускается выделение специальной зоны, в том числе для ожидания потребителей, с установкой или обозначением специальных ограничителей, организацией сидячих мест.

Понятие «информирование» касается предоставления информации о наличии товаров, в том числе ЛП нижнего ценового сегмента (пп.г) п.8), а также достоверной информации о наличии ТАА, их стоимости (пп. б) п.15), и о рациональном применении ЛП в целях ответственного самолечения (пп. в) п.15). Отдельно отмечается (п.17, п.54), что фармацевтический работник не вправе скрывать от покупателя информацию о наличии ЛП, имеющих одинаковое международное непатентованное наименование (МНН) и более низкие цены относительно к запрошенному, а также информацию о наличии иных ЛП, имеющих одинаковое МНН и цены на них относительно к запрошенному [2].

Таким образом, согласно НАП, спектр предоставляемой информации в рамках ФК шире, спектра информации в рамках понятия «информирование», которое преимущественно касается широты ассортимента и ценовых характеристик ЛП.

Согласно п. 22 приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.11.2021 № 1093н, при отпуске ЛП фармацевтический работник или работник медицинской организации (МО) (обособленного подразделения МО) информирует лицо, приобретающее (получающее) ЛП, о режиме и дозах его приема, правилах хранения в домашних условиях, о взаимодействии с другими ЛП [3]. Данная трактовка идет вразрез со значением, которое закреплено НАП под понятием «информирование» и, напротив соответствует значению понятия ФК НАП.

Федеральный закон от 21.11.2011г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в пп. 4 п. 2 ст. 74 закрепляет отсутствие права фармацевтических работников при осуществлении ими профессиональной деятельности предоставлять населению недостоверную и (или) неполную информацию о наличии ЛП, включая ЛП, имеющие одинаковое МНН, МИ, в том числе скрывать информацию о наличии ЛП и МИ, имеющих более низкую цену» [1]. Учитывая приоритет Федерального закона по отношению к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации, можно сделать вывод о том, что трактовка понятия ФИ, принятая приказом МЗ РФ от 31.08г. № .2016 647н соответствует трактовке, принятой Федеральным законом от 21.11.2011г. № 323-ФЗ.

Следует отметить, что в западной зарубежной практике получило распространение понятие фармацевтической опеки (ФО), которое подразумевает комплексную программу взаимодействия фармацевтического специалиста и врача на протяжении всего периода фармакотерапии конкретного больного – от момента отпуска ЛС к окончанию его действия, то есть ответственность провизора (клинического провизора) перед конкретным пациентом за результат лечения ЛП. Данное понятие предполагает обогащающее взаимодействие провизора и врача при выборе и рациональном назначении рецептурных ЛП, в ходе которого провизор должен содействовать выбору лучшей для пациента лекарственной формы, торгового наименования препарата. Активная роль фармацевтических работников в ФО в странах Западной Европы обусловила появление в начале 70-х годов XX века специальности «клинический фармацевт». Специалисты клинические фармацевты работают не только в аптеках, но и в стационарах [5].

Считается, что ФО позволяет уменьшить нагрузку на амбулаторные МО, поскольку выгоднее переложить функцию содействия самолечению пациентов на фармацевтического работника. Вместе с тем нельзя не признавать того факта, что при неправильном подходе к этому вопросу могут возникнуть проблемы, связанные с несвоевременным обращением к врачу и бесконтрольным приемом препаратов. Данный подход получил поддержку и распространение в странах ближнего зарубежья, таких как Украина, Казахстан, благодаря чему термин ФО стал проникать и в Россию.

В Российской Федерации вопросы рациональной лекарственной терапии призваны решать специалисты с высшим медицинским образованием – клинические фармакологи. Российские нормативно-законодательные акты в большей мере нацелены на разделение полномочий медицинских и фармацевтических работников. Данный подход способствует повышению ответственности представителей медицинского и фармацевтического сообществ в рамках отведенных им полномочий. Поэтому ФО как вид фармацевтической помощи в России не принят.

При развитии концепции самолечения и расширении показаний к применению безрецептурных ЛП роль провизора в оказании первичной медицинской помощи существенно возрастает. Обладая надлежащими знаниями в области клинической фармации, провизор, исходя из наличия соответствующих симптомов, может давать потребителю правильные советы по применению ЛП, объяснить, при каких симптомах можно принимать лекарства, предназначенные для самостоятельного применения, а при каких симптомах необходимо обязательно обратиться к врачу. При легких формах заболевания провизор может дать столь же квалифицированный совет, как и врач.

Опираясь на свое образование, опыт и специальные знания в целях защиты пациента, провизор обязан проверять целесообразность действий пациента. Контрольная функция провизора находит свое выражение в общении, когда через консультационную беседу он получает от самого пациента надежную информацию, необходимую для начала самолечения. При этом провизор не является конкурентом врача, а наоборот дифференцированно отбирает контингент пациентов, нуждающихся именно во врачебной помощи. Помимо этого, контрольная функция провизора распространяется на: профилактику применения не отвечающих показаниям лекарств; указания на условия рационального применения; разъяснение риска возникновения побочных нежелательных эффектов лекарственных средств; ограничение применения отдельных категорий лекарств [6]. Подобное многогранность роли провизора диктуют необходимость преодоления неопределенности в трактовке и понимании содержания ФУ.

Заключение. В Российской Федерации предъявляются высокие требования к оказанию ФП, что находит воплощение в строгом регламентировании ФУ. Данный подход предполагает установление четких понятийных границ каждой конкретной услуги. Анализ нормативно-законодательных актов Российской Федерации в части ФК и ФИ показал наличие расхождений смысловых рамок в различных документах, что свидетельствует о резервах в совершенствовании стандартного понятийного аппарата.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.75.33 Медицинское и фармацевтическое образование

76.01.29 Информационная деятельность

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон: Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федер. Закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 [принят Гос. Думой 01.11.2011] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g/> (Дата обращения: 27.01.2023)
2. Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения: приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. № 647н // Гарант. URL: <https://base.garant.ru/71582810/#friends/> (Дата обращения: 28.01.2023)
3. Об утверждении Правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, медицинскими организациями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, а также Правил отпуска наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в качестве лекарственных препаратов для медицинского применения, лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих наркотические средства и психотропные вещества в том числе порядка отпуска аптечными организациями иммунобиологических лекарственных препаратов: приказ Министерства здравоохранения РФ: приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.11.2021 № 1093н // Гарант. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403036823/> (Дата обращения: 29.01.2023)
4. Об утверждении профессионального стандарта «Провизор-аналитик»: приказ Министерства труда и социальной защиты от 22.05.2017 г. №427н // Гарант. URL: <https://base.garant.ru/71692024/> (Дата обращения: 15.01.2023)
5. Фадеева О. В. Фармацевтическая опека // Вестник АГИУВ. 2011. N 4. С. 54-55
6. Зупанец И. А., Черных В. П., Москаленко В. Ф. [и др.]. Фармацевтическая опека: Практ. руководство для провизоров и семейных врачей. Харьков: Золотые страницы, 2002. 264 с.

SUMMARY

INFORMING, CONSULTING AND GUARDIANSHIP
IN THE FRAMEWORK OF PHARMACEUTICAL CAREBaranova V. I., 5th year student

Supervisor: Federova N. V., Ph.D., Senior Lecturer

Irkutsk State Medical University

1, Krasnogo Vostania St., Irkutsk, 664003, Russian Federation

E-mail: barvinok2808@yandex.ru

The study is devoted to the study of the semantic content of the concepts of «pharmaceutical information», «pharmaceutical consulting» and «pharmaceutical care» in the provision of pharmaceutical care to the population, as well as the establishment of their semantic correspondence in various regulatory and legislative acts.

Keywords: *pharmaceutical assistance, pharmaceutical information, pharmaceutical consulting, pharmaceutical guardianship, pharmaceutical service, medicines, pharmacy organization.*

REFERENCES

1. Federal law: On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation: Feder. Law No. 323-FZ dated November 21, 2011 [adopted by the State. Duma 01.11.2011] // Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g/> (Accessed: 27.01.2023). (In Russ)
2. On approval of the Rules of Good Pharmacy Practice for Medicinal Products for Medical Use: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated August 31, 2016 No. 647n // Garant. Available at: <https://base.garant.ru/71582810/#friends/> (Accessed: 28.01.2023). (In Russ)
3. On Approval of the Rules for the Dispensing of Medicinal Products for Medical Use by Pharmacy Organizations, Individual Entrepreneurs Licensed to Carry out Pharmaceutical Activities, Medical Organizations Licensed to Carry out Pharmaceutical Activities, and Their Separate Subdivisions (Outpatient Clinics, Feldsher and Feldsher-Obstetric Stations, Centers (Departments) general medical (family) practice) located in rural settlements where there are no pharmacy organizations, as well as the Rules for the Dispensing of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances Registered as Medicinal Products for Medical Use, Medicinal Products for Medical Use Containing Narcotic Drugs and psychotropic substances, including the procedure for dispensing immunobiological drugs by pharmacies: order of the Ministry of Health of the Russian Federation: order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 24, 2021 N 1093n // Garant. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403036823/> (Accessed: 29.01.2023). (In Russ)
4. On approval of the professional standard “Pharmacist-analyst”: order of the Ministry of Labor and Social Protection dated May 22, 2017 No. 427n // Garant. Available at: <https://base.garant.ru/71692024/> (Accessed: 15.01.2023). (In Russ)

5. Fadeeva O. V. Pharmaceutical care // Bulletin of the AGIUV. 2011. N 4. P. 54-55. (In Russ)
6. Zupanets I. A., Chernykh V. P., Moskalenko V. F. [et al.]. Pharmaceutical care: Prakt. guide for pharmacists and family doctors. Kharkov: Golden Pages, 2002. 264 p. (In Russ)

УДК 615.2:336.5

АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОСЗАКУПОК АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ (ЦЕФТРИАКСОНА) НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ ЮЖНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

Борискина М.А.*, провизор (ORCID: 0000-0002-9025-3030)

* – выпускница ВолгГМУ 2022 года, выписка из протокола № 11 заседания ученого совета

Волгоградского государственного медицинского университета от 13 апреля 2022г. о направлении на научную работу от кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения

Руководитель: **Вегютнева Н.А.**, проф., д. фарм. н., профессор кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения (ORCID: 0000-0003-2243-2624)

ООО «Опгово-розничная фармацевтическая компания»

414015, Россия, г. Астрахань, ул. Керченская /пер. Образцовый/ул. 2-я Керченская, дом 36/2/37, литер К
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д.1

E-mail: maria_boriskina@mail.ru

В статье представлены результаты анализа и оценки эффективности госзакупок Цефтриаксона на фармацевтическом рынке южного федерального округа на основе методологии Министерства экономического развития и торговли по определению показателей, характеризующих эффективность закупок, а также результатов сравнительного анализа протоколов открытых аукционов и запросов котировок.

Ключевые слова: лекарственные средства, Цефтриаксон, эффективность государственных закупок.

Обеспечение населения высокоэффективной, безопасной и доступной лекарственной терапией является целью фармацевтической помощи, как одной из важных составляющих государственной политики. Так, в 2020 году сумма извещений на закупку лекарственных средств (ЛС), размещенных по всей России, составила 9578,21 млрд рублей, в 2021 – 10560,99 млрд рублей, в 2022 – 10472,51 млрд рублей. Закупка ЛС представляет собой сложный многоступенчатый процесс, имеющий ряд особенностей в сравнении с другими формами закупок и регулирующийся законодательно [1,2].

Цель работы. Изучение тенденций локального рынка региона ЮФО, анализ и оценка эффективности госзакупок антибактериальных препаратов (на примере цефтриаксона).

Материалы и методы. В качестве материалов и методов нами использованы методы сравнительного анализа, контент-анализа протоколов открытых аукционов и запросов котировок органов управления здравоохранения Астраханской области (АО) по закупке цефтриаксона за 2021-2022 годы, статистические методы анализа информации.

Результаты и обсуждение. Нами были проанализированы 107 протоколов по препарату «Цефтриаксон, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г – флакон» за 2021 -2022 годы, выставленные в Единой информационной системе в сфере закупок на «Официальном сайте РФ в сети Интернет для размещения информации о размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг» [3].

Анализ полученных данных показал, что в 2021 году в АО был зарегистрирован 71 лот, из которых 3 (4,22%) были осуществлены по 223-ФЗ [2], 14 (19,72%) – коммерческие закупки – тендеры, 54 (76,05%) – по 44-ФЗ [1], из которых 25 (46,29%) не состоялись, монолотов – 15 (51,72%), смежных – 14 (48,27%). Общая начальная максимальная цена контрактов (ОНМЦК) составила 16,3 млн рублей, конечная – 12,84 млн рублей, экономия на понижении цены контрактов составила 3,58 млн рублей. Закупок у единственного поставщика – 45,65% (21) от общего числа лотов, из которых 66% (14) состоялись без проведения конкурентных способов определения поставщика – коммерческие лоты, 34% (7) в аукционах, в ценовом выражении эта доля составила 45,08% (5,78 млн рублей). 75% (22) лотов состоялись в условиях низкой конкуренции (не более двух участников), в которых были выявлены следующие тенденции: 1 (4,5%) лот был сыгран без снижения НМЦК, в 2-х - снижение от 3% до 5%, в 7 – от 12% до 20%, в 3-х – от 20% до 28%, в 2-х – от 32% до 40%, в 4-х – от 40% до 50%, в 3-х – от 51% до 80%. 79,3% (23) лотов было выиграно отечественными производителями ЛС, из которых 40,81% (9) контрактов было заключено фармацевтической компанией (ФК) ООО «Деко», 36,73% (7) – ФК ПАО Синтез, по 6,12% (2) – ФК АО «Фармасинтез», ПАО «Биосинтез», ПАО «Красфарма», 4,10% (1) – ФК ООО «Русфарма». 20,7% (6) лотов выиграно зарубежными производителями, из которых 33,3% (2) контрактов было заключено ФК ОАО «Борисовский ЗМП» (республика Беларусь), 66,7% (4) – «Алембик Лимитед» (Индия). В торгах принимали участие 9 дистрибьюторов, из которых 78% (7) являются субъектами малого предпринимательства, 22% (2) – среднего и крупного [4], 48% (14) контрактов были заключены ООО «Норд-Фарм», по 12% (4)- ООО «Биофарм ЮГ» и ООО «Йотта-Фарм», 8% (2) – ООО «Асти Плюс», по 4% (1) – ЗАО МЭНЧ-М, ООО «Донской госпиталь», ООО «Лира», ООО «Март-фарм», ООО «Паритет».

В 2022 году в АО было зарегистрировано значительно меньшее количество лотов (36), из которых 4 (11,1%) не состоялись, 2 (5,5%)- коммерческие закупки -тендеры, 30 (83,4%) – по 44-ФЗ, из которых 9 (30%) – монолоты, 21 (70%) –

смежные. ОНМЦК – 13,89 млн рублей, конечная – 9,73 млн рублей, экономия на понижении цены контрактов составила 4,16 млн рублей. 11 (36,6%) лотов были заключены с единственным поставщиком, в ценовом выражении эта доля составила 51,5% (4,79 млн рублей), из которых 10 (90,9%) состоялись без проведения конкурентных способов определения поставщика, 1 (9,1%) в аукционах. 20% (6) лотов состоялись в условиях низкой конкуренции (не более двух участников), в них были выявлены следующие тенденции: в 2-х (33,3%) наблюдалось снижение от 0,37% до 3,5%, в 2-х (33,3%) – от 14% до 15%, в 2-х (33,3%) – от 22% до 30%. В 5-ти (13%) лотах принимали участие 3-4 поставщика, из которых в 4-х наблюдалось снижение от 4,5% до 9,5%, в 1 – 25%. В 7-и (23,3%) лотах принимали участие 6-8 поставщиков, из которых в 5-ти (71,4%) наблюдалось снижение от 10,7% до 30%, в 2-х от 38% до 60,50%. В 11-ти лотах принимали участие 9-12 поставщиков, из которых в 5-ти наблюдалось снижение от 15% до 42%, в 6-ти от 43,75% до 77,50%. 90% (27) лотов было выиграно отечественными производителями ЛС, из которых 40,74% (11) контрактов было заключено ФК ООО «Деко», 22,22% (6) – ПАО «Синтез, 18,51% (5)- ПАО «Красфарма, 11,12% (3)- АО «Биохимик, 7,4% (2) – АО «Фармасинтез», 10% (3) – зарубежными, из которых по 33,33% (1) было заключено ФК «РУП Белмедпрепараты», ОАО «Борисовский ЗМП» (Республика Беларусь), «Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд.» (Индия). В торгах принимали участие 11 дистрибьюторов, из которых 81,81% (9) – субъекты малого предпринимательства, 18,18%(3)- среднего и крупного, 43,30% (13) контрактов были заключены ООО «Норд-Фарм», 13,3%(4) – ООО «Биофарм ЮГ», по 10% (3) – ООО «Асти Плюс», ООО «Лекс Фарм», по 3,33% (1) – АО «Р-Фарм», ООО «Волна», ООО «Йотта-Фарм», ООО «Аптечный склад», ООО «Медпрепараты», ООО «Алькорфарм», ООО «Русстандарт».

Анализ и оценка эффективности применения системы государственных закупок нами проводились с использованием методики Министерства экономического развития и торговли [5]. Данная методика включает в себя расчет показателей: среднего количества заявок, поданных на участие по конкурентному способу определения поставщиков (подрядчиков, исполнителей)- конкурс, аукцион, запрос котировок, процента экономии при заключении государственных контрактов, процента решений о признании обоснованных жалоб по отношению к общему количеству закупок, осуществляемых конкурентными способами (при обжаловании в контрольный орган в сфере закупок действий (бездействия) заказчика, комиссии по осуществлению закупок, ее членов, должностных лиц контрактной службы, доли закупок, осуществленных у субъектов малого предпринимательства, социально ориентированных некоммерческих организаций в совокупном годовом объеме закупок (в процентах). Оценка эффективности закупок осуществляется путем присвоения одного из уровней эффективности закупок, определенных суммой баллов по всем четырем показателям.

Анализ полученных данных показал, что за 2021 год в АО итоговый взвешенный балл по показателю 1 (П1) составил 2 балла, по П2 процент экономии составил 19,3%, итоговый взвешенный балл – 5, по П3 итоговый балл составил 0 баллов, так как за весь наблюдаемый период не было подано ни одной жалобы, по П4 доля закупок, осуществленных у субъектов малого предпринимательства составила 78%, итоговый взвешенный балл составил 5, сумма баллов по показателям – 12, уровень эффективности закупок – низкий (таблица 1).

Таблица 1 – Анализ эффективности закупок ЛП МНН Цефтриаксона в АО за 2021 год

Показатель 1			
№ п/п	Наименование конкурентного способа определения поставщиков (подрядчиков, исполнителей)	Среднее количество заявок, поданных на участие по конкурентному способу определения поставщиков (подрядчиков, исполнителей)	Количество баллов
1	Аукцион	Менее 3-х заявок	2
Показатель 2			
Процент экономии при заключении государственных контрактов: $\Xi = \frac{(16\,391\,930,7 - 1\,050\,000) - 12\,842\,981}{(16\,391\,930,7 - 1\,050\,000)} * 100 = 19,3\%$			
№ п/п	Наименование конкурентного способа определения поставщиков (подрядчиков, исполнителей)	Процент экономии при заключении государственных контрактов, рассчитанный относительно начальных (максимальных) цен контрактов	Количество баллов
1	Аукцион	5 и более	5
Показатель 3			
За 2021 год в АО при закупке ЛП МНН Цефтриаксон не было подано ни одной жалобы			
Показатель 4			
№ п/п	Доля закупок, осуществленных у субъектов малого предпринимательства, социально ориентированных некоммерческих организаций в совокупном годовом объеме закупок (процентов)	Количество баллов	
1	25 и более	5	
Уровень эффективности закупок			
№ п/п	Сумма баллов по показателям (П1 + П2 + П3 + П4)		Уровень эффективности закупок
1	12		Низкий

За 2022 год в АО по итоговый взвешенный балл по П1 в конкурентном способе определения поставщика – аукцион составил 5, в конкурентном способе – запрос котировок – 5, по П2 процент экономии по конкурентному способу определения – аукцион- 9,09%, итоговый взвешенный балл – 5, запрос котировок – 0%, итоговый взвешенный балл – 2, по П3 итоговый балл составил 0 баллов, так как за весь наблюдаемый период не было подано ни одной жалобы ни по одну из способов, по П4 – итоговый взвешенный балл составил 5, сумма баллов по всем показателям -22, что соответствует высокому уровню эффективности закупок (таблица 2).

Таблица 2 – Анализ эффективности закупок ЛП МНН Цефтриаксона в АО за 2022 год

Показатель 1			
№ п/п	Наименование конкурентного способа определения поставщиков (подрядчиков, исполнителей)	Среднее количество заявок, поданных на участие по конкурентному способу определения поставщиков (подрядчиков, исполнителей)	Количество баллов
1	Аукцион	3 и более заявки	5
2	Запрос котировок	2 и более заявки	5
Показатель 2 -Аукцион			
Процент экономии при заключении государственных контрактов: $\Xi = \frac{(13\,818\,042,45 - 3\,116\,858,2) - 9\,737\,070,85}{(13\,818\,042,45 - 3\,116\,858,2)} * 100 = 9,09\%$			
Показатель 2 – Запрос котировок			
$\Xi = \frac{(795\,691,86 - 0) - 795\,691,86}{(795\,691,86 - 0)} * 100 = 0\%$			
№ п/п	Наименование конкурентного способа определения поставщиков (подрядчиков, исполнителей)	Процент экономии при заключении государственных контрактов, рассчитанный относительно начальных (максимальных) цен контрактов	Количество баллов
1	Аукцион	5 и более	5
2	Запрос котировок	менее 5	2
Показатель 3			
За 2022 год в АО при закупке ЛП МНН Цефтриаксон не было подано ни одной жалобы			
Показатель 4			
№ п/п	Доля закупок, осуществленных у субъектов малого предпринимательства, социально ориентированных некоммерческих организаций в совокупном годовом объеме закупок (процентов)	Количество баллов	
1	25 и более	5	
Уровень эффективности закупок			
№ п/п	Сумма баллов по показателям (П1 + П2 + П3 + П4)		Уровень эффективности закупок
1	22		Высокий

Заключение. В результате исследования установлено, что 2021–2022 годы суммарно бюджет на закупку лекарственного препарата Цефтриаксон в Астраханской области составил 22, 58 млн. р, экономия на понижении цены контрактов – 7, 629 млн. р (33,78%). 32 (59,25%) состоявшихся аукциона были сыграны без снижения начальной максимальной цены контрактов, 28 (51,85%)- в условиях низкой конкуренции. 46 (85%) лотов были выиграны отечественными производителями, из которых 20 (43,47%) были заключены ФК ООО «Деко», среди поставщиков 25 (46,29%) лотов были выиграны ООО «Норд Фарм». Уровень эффективности закупок за 2021 год был оценен как низкий, так как был выявлен только один конкурентный способ определения поставщиков (подрядчиков, исполнителей) – аукцион, на участие по которому в среднем было подано менее трех заявок, процент экономии составил 19,3%, за 2021 год по лотам ЛП МНН Цефтриаксон не было подано ни одной жалобы, доля закупок, осуществленных у субъектов малого предпринимательства в совокупном годовом объеме закупок составила 78% , что соответствует уровню 25% и более, таким образом итоговая сумма баллов по показателям – 12. За 2022 год были установлены два конкурентных способа определения поставщиков (подрядчиков, исполнителей) – аукцион, на участие по которому в среднем было подано более трех заявок, и запрос котировок, на участие по которому в среднем было подано более двух заявок, процент экономии при конкурентном способе проведения- аукцион – 9,09%, запрос котировок – 0%. За 2022 год по лотам ЛП МНН Цефтриаксон не было подано ни одной жалобы, доля закупок, осуществленных у субъектов малого предпринимательства в совокупном годовом объеме закупок составила 81,81% , что соответствует уровню 25% и более, таким образом итоговая сумма баллов по показателям – 22, что соответствует уровню эффективности закупок – высокий.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

06.75.00 Экономические проблемы организации и управления хозяйством страны

06.75.55 Сбыт продукции

ЛИТЕРАТУРА

1. О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд: Федер. Закон N 44-ФЗ [принят Гос. Думой 05.04.2013] // Гарант. URL: <https://base.garant.ru/70353464/> (Дата обращения: 24.02.2023)
2. О закупках товаров, работ, услуг отдельными видами юридических лиц: Федер. Закон N 223-ФЗ [принят Гос. Думой 18.07.2011] // Гарант. URL: <https://base.garant.ru/12188083/> (Дата обращения: 24.02.2023)
3. Цефтриаксон // Официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок/ URL: https://zakupki.gov.ru/epz/order/extendedsearch/results.html?searchString=цефтриаксон&morphology=on&search-filter=Дата+размещения&pageNumber=1&sortDirection=false&recordsPerPage=_10&showLotsInfoHidden=false∓sortBy=UPDATE_DATE&fz44=on&fz223=on&af=on&ca=on&pc=on&pa=on¤cyIdGeneral=-1 (Дата обращения: 16.02.23)
4. Единый реестр субъектов малого и среднего предпринимательства. URL: <https://rmsp.nalog.ru/#> (Дата обращения: 16.02.23)
5. Об утверждении показателей, характеризующих эффективность закупок, и порядка их применения: Приказ Министерства Финансов Российской Федерации от 23.11.2018 N ММВ-7-5/655@ // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/551819908> (Дата обращения: 16.02.23)

SUMMARY

**ANALYSIS AND ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF GOVERNMENT
PROCUREMENTS OF ANTIBACTERIAL DRUGS (CEFTRIAXONE)
IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF THE SOUTHERN FEDERAL DISTRICT**

Boriskina M.A., pharmacist (ORCID: 0000-0002-9025-3030)

Supervisor: **Vetiutneva N.A.**, Prof., Ph.D., professor of department for Management and Economics of Pharmacy,
Medical and Pharmaceutical Merchandising of Volgograd State Medical University (ORCID: 0000-0003-2243-2624)

Wholesale and retail pharmaceutical company LLC

414015, Astrakhan, st. Kerch / per. Obraztsovy / st. 2nd Kerchenskaya, house 36/2/37, letter K, Russia

Volgograd State Medical University

400131, Volgograd, st. The area of the Fallen fighters, house 1, Russia

E-mail: maria_boriskina@mail.ru

Results of the analysis and assessment of the efficiency of the government procurements of Ceftriaxone in the pharmaceutical market of the southern federal district based on the methodology of the Ministry of Economic Development and Trade to determine indicators characterizing the effectiveness of procurements and the comparative analysis of protocols of open auctions and requests for quotations are presented.

Keywords: *medicines, Ceftriaxone, the efficiency of the government procurements.*

REFERENCES

1. On the contract system in the field of procurement of goods, works, services to meet state and municipal needs: Feder. Law N 44-FZ [adopted by the State. Duma 05.04.2013] // Garant. Available at: <https://base.garant.ru/70353464/> (Accessed: 24. 02. 2023) (in Russ)
2. On the procurement of goods, works, services by certain types of legal entities: Feder. Law N 223-FZ [adopted by the State. Duma 18.07.2011] // Garant. Available at: <https://base.garant.ru/12188083/> (Accessed: 24.02.2023) (in Russ)
3. Ceftriaxone // Official website of the Unified Information System in the field of procurement Available at: https://zakupki.gov.ru/epz/order/extendedsearch/results.html?searchString=цефтриаксон&morphology=on&search-filter=Дата+размещения&pageNumber=1&sortDirection=false&recordsPerPage=_10&showLotsInfoHidden=false&sortBy=UPDATE_DATE&fz44=on&fz223=on&af=on&ca=on&pc=on&pa=on¤cyIdGeneral=-1 (Accessed: 16.02.23)
4. Unified register of small and medium-sized businesses. Available at: <https://rmsp.nalog.ru/#> (Accessed: 16.02.23) (in Russ)
5. On the approval of indicators characterizing the effectiveness of procurement and the procedure for their application: Order of the Ministry of Finance of the Russian Federation of November 23, 2018 N ММВ-7-5/655@ // Electronic Fund of Legal and Regulatory and Technical Documents. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/551819908> (Accessed: 16.02.23) (in Russ)

**ОТРАЖЕНИЕ СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО КЛИМАТА КОЛЛЕКТИВА
НА РЕПУТАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ****Бочкова Т.П.**, маг. 2 года обученияРуководитель: **Сафронова Ж.С.**, к. пед. н., доцент, доцент (AuthorID: 430717, ORCID: 0000-0003-2231-5655)

Санкт-Петербургский Государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: bochkova.tatyana@pharminnotech.com

В статье рассматривается влияние социально-психологического климата коллектива на деловую репутацию компании. Автором проведен анализ факторов, оказывающих влияние на социально-психологический климат коллектива в различных фармацевтических компаниях. Сделаны выводы о необходимости изучения и улучшения социально-психологического климата коллектива для повышения уровня деловой репутации компании и увеличения привлекательности компании на рынке труда.

Ключевые слова: *социально-психологический климат коллектива, деловая репутация, факторы макросреды, факторы микросреды, репутационные характеристики, имидж компании.*

Динамичное изменение рынка лекарственных средств, стремительное развитие инновационных производственных и компьютерных технологий, высокая социальная ответственность перед конечными потребителями лекарственных препаратов, нестабильность экономической системы – все это является характеристиками современного этапа развития фармацевтической отрасли. В связи с постоянной изменчивостью данной отрасли, все большую роль играют социально-психологические аспекты, оказывающие прямое воздействие на эффективность и качество трудовой деятельности работников фармацевтических компаний. При этом руководителям необходимо не только вкладывать средства в повышение мотивации, адаптацию и обучение сотрудников, но и учитывать влияние всех социально-психологических факторов на репутацию компании. Деловая репутация является фактором повышения эффективности компании, на основе которого формируется ее конкурентное преимущество, укрепляются позиции на рынке, повышается ее устойчивость в условиях кризиса, формируется позитивное мнение о ней со стороны поставщиков, контрагентов и соискателей. [3] При положительной деловой репутации для компании быстро и эффективно решаются вопросы сотрудничества на всех уровнях, обеспечивается доступ к инвестиционным ресурсам и мн. др.

Репутация любой компании ежедневно подвергается влиянию большого количества внешних и внутренних факторов. Одним из таких внутренних факторов является социально-психологический климат коллектива, который, в свою очередь, сам зависит от влияния деловой репутации. Следует отметить, что в современном мире скрыть или завуалировать недостатки в социальной организации предприятия, невнимание к конфликтам, климату коллектива практически невозможно из-за развития цифровых технологий. Информация распространяется мгновенно, а благодаря различным цифровым агрегаторам, где происходит сбор, классификация и хранение информации это может стать причиной как повышения, так и понижения уровня деловой репутации компаний. Именно поэтому работодателю необходимо уделять особое внимание формированию и поддержанию благоприятного социально-психологического климата коллектива, который будет способствовать положительному имиджу компании и формированию положительной деловой репутации.

Материалы и методы. Цель статьи: продемонстрировать результаты исследования отражение социально-психологического климата коллектива на репутации фармацевтической компании. Методологическую основу исследования составили работы ученых по изучению социально-психологического климата коллектива В.М. Шепеля, С.В. Ильченко, Д.И. Пономоревой, Б.Ф. Ломова и т.д. [1, 2, 6-8, 10, 12, 18]. Исследование репутационных характеристик базировалось на работах А.Ю. Панасюка, Ф. Котлера, Б.З. Мильнера и т.д. [9, 11].

Метод исследования – анализ документов и контент-анализ, суть которого заключалась в изучении, обработке, сводке текста к числовым показателям и проведению статистического анализа отзывов о работодателе в сети Интернет.

Объектами исследования стали четыре производственные фармацевтические компании Санкт-Петербурга и Ленинградской области АО «ВЕРТЕКС», ООО «Герофарм», ООО «Новартис-Нева» и ООО «Гротекс» (Solopharm).

Результаты и их обсуждение. Анализ литературы показал, что существует не менее двух десятков определений понятия «социально-психологический климат коллектива». В качестве определения для данной работы было выбрано определение В.М. Шепеля: «социально-психологический климат коллектива – это эмоциональная окраска психологических связей членов коллектива, которая возникает на основе их отношений друг к другу, совпадения интересов, характеров, склонностей» [10], однако не стоит забывать о многогранности данного понятия и его интегративности. Каждый автор вносит уникальный смысл в толкование определения социально-психологического климата коллектива, обеспечивая, таким образом, его понимание с разных позиций.

На качество трудовой деятельности и скорость выполнения поставленных задач влияют разнообразные факторы и нет ни одного, оказывающего нейтральное воздействие. Одной из ключевых задач руководителей и работников по управлению персоналом является выявление этих факторов, выяснение, какие из них оказывают наибольшее и наименьшее влияние для того, чтобы повысить эффективность работы трудового коллектива. Правильная организация и управление трудовым коллективом оказывает положительное влияние на состояние социально-психологического климата коллектива, на эффективность труда в целом. Опираясь на труды Я.А. Коломинского, А. В. Морозова, В.И. Петрушкина, В.М. Литвинова,

Н.Н. Обозова, А.А. Свенцицкого, К.К. Платонова и др. можно сделать вывод, что факторы, влияющие на социально-психологический климат коллектива, делятся на две обширные группы: факторы макросреды – внешние факторы, на которые компания не способна влиять напрямую; факторы микросреды – внутренние, те, на которые компания может влиять для регулирования и стабилизации профессиональной деятельности [1, 5]. Основываясь на работах авторов И.В. Диденко, А.А. Шкердиной, М.Е. Гурьева [4, 5, 17], в исследовании уделяется внимание факторам микросреды, которые подразделяются:

1. Объективные факторы, к которым относятся принципы построения трудовых процессов, система материального и нематериального стимулирования труда, условия труда, интенсивность рабочих процессов;
2. Субъективные факторы, к которым относятся межличностные отношения работников, система коммуникации между подразделениями, качество организации совместной деятельности, система мотивации трудовой деятельности, стиль управления руководителя.

Сеть Интернет является первоисточником репутационных характеристик компании для соискателей, находящихся в поиске работы. Именно после изучения различных интернет-порталов соискатели делают первоначальные выводы о работодателе и компании в целом. Контент-анализ репутационных характеристик фармацевтических компаний проводился на основе отзывов сотрудников, размещенных на сайте DreamJob.ru. Интернет-портал является официальным источником отзывов, имеет высокий уровень надежности и подтвержденный профиль, на который ссылается крупнейшая площадка для поиска работы HeadHunter. Владельцы источника позиционируют свой сайт как надежный, достоверный, честный и анонимный источник отзывов. Вся информация, поступающая на сайт, проходит два уровня проверки: машинный (происходит сверка электронных адресов и аккаунтов, идентифицируется личность пользователя) и ручная проверка. Отзывы могут быть удалены с сайта только на основании решения суда Российской Федерации.

При анализе репутационных характеристик компании АО «ВЕРТЕКС» было обработано 88 отзывов от действующих или ранее работающих сотрудников (далее сотрудников) с 2018 по 2023 год [14]. Данные анализа представлены на рисунке 1.

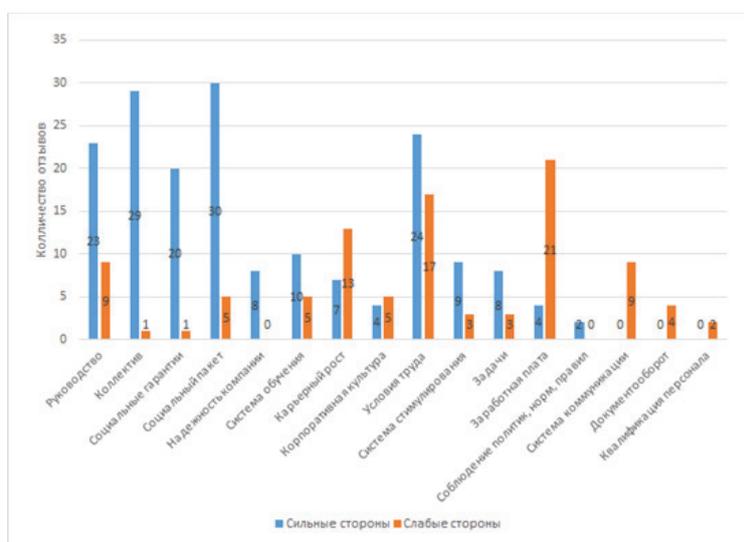


Рисунок 1. Репутационные характеристики АО «ВЕРТЕКС»

Очевидной сильной стороной компании является социальный пакет – 34% сотрудников выделили данный фактор – а именно наличие трансфера до места работы из различных точек города, предоставление питания за счет компании и возможность оформить полис добровольного медицинского страхования, в который входят стоматология, амбулаторное лечение и корпоративный врач. 33% сотрудников утверждают, что в коллективе преобладает благоприятная атмосфера, а взаимоотношения между коллегами хорошие как внутри отделов, так и между ними.

Так 32% сотрудников обратили внимание на руководство компании, указав на его адекватность, порядочность и доброжелательность, а еще 23% заявили о том, что компания соблюдает действующее законодательство, оформляет сотрудников согласно Трудовому Кодексу РФ и своевременно выплачивает заработную плату.

Всего 24% сотрудников считают слабой стороной компании уровень заработной платы. Они утверждают, что заработная плата ниже по сравнению с другими компаниями, в том числе и фармацевтическими.

Неопределенную позицию занимает такой фактор, как условия труда. 27% сотрудников отмечают условия труда как благоприятные: комфортный график работы, удобное расположение производственных площадок и офиса, техническую оснащенность рабочих мест, предоставление рабочей формы и предоставление корпоративного автомобиля «полевым» сотрудникам. При этом 19% высказывают негативное мнение, отмечая отсутствие гибридного графика работы, устаревшее основное и вспомогательное оборудование на производственных площадках, неудобный график работы у работников производственного департамента.

Такие факторы, как качество выпускаемой продукции, проявление социальной инициативы, отношение руководства к развитию и росту компании, текучесть кадров не вызывают противоречий у сотрудников.

При анализе репутационных характеристик ООО «Герофарм» было изучено и обработано 77 отзывов сотрудников с 2018 по 2023 год [15]. Результат анализа представлен на рисунке 2.

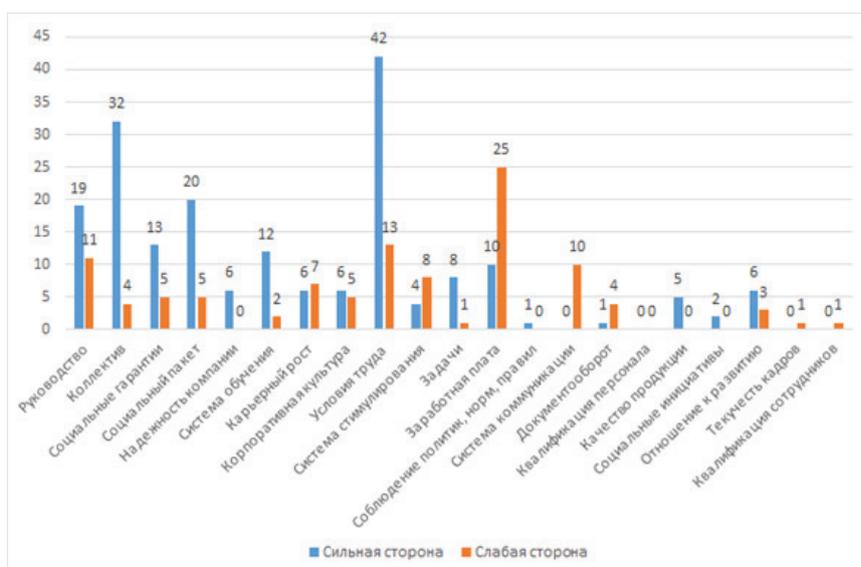


Рисунок 2. Репутационные характеристики ООО «Герофарм»

Наиболее выраженным положительным фактором являются условия труда, которые были отмечены 55% всех участвующих в опросе сотрудников. Наиболее часто отмечают современное оборудование на рабочих местах, возможность совмещать работу в офисе с работой из дома и предоставление корпоративного автомобиля для определенных должностей. На втором месте стоит коллектив, 42% сотрудников выделили благоприятную атмосферу в коллективе и положительные, плодотворные взаимоотношения между сотрудниками.

Слабой стороной по мнению сотрудников, как и в предыдущем случае, является уровень заработной платы, особенно часто этот фактор встречается у работников производства.

Репутационные характеристики одного из предприятий крупной фармацевтической компании Solopharm ООО «Гротекс» представлены на рисунке 3. При анализе было изучено и обработано 46 отзывов от сотрудников компании с 2012 по 2022 год [13]. 33% сотрудников отметили руководство как «сильное», «отзывчивое» и «помогающее в адаптации», 30% выделили позитивную атмосферу в коллективе и товарищеские взаимоотношения между членами трудовой группы.

Среди слабых сторон наиболее выраженными являются социальный пакет (его неполнота) и система коммуникации между сотрудниками разных отделов (ее неэффективность) – так считают 13% сотрудников.

Спорные позиции занимают условия труда в компании. 43% сотрудников утверждают, что условия труда достойные (удобный график работы, комфортное место для ведения трудовой деятельности, наличие зон отдыха), при этом 41% отмечают, что условия необходимо улучшить (ввести гибридный график работы, устроить дополнительные удобства в раздевалках). Также 13% процентов сотрудников утверждают, что уровень зарплаты в компании достойный, при этом то же количество сотрудников хотели бы увеличения уровня оплаты труда.

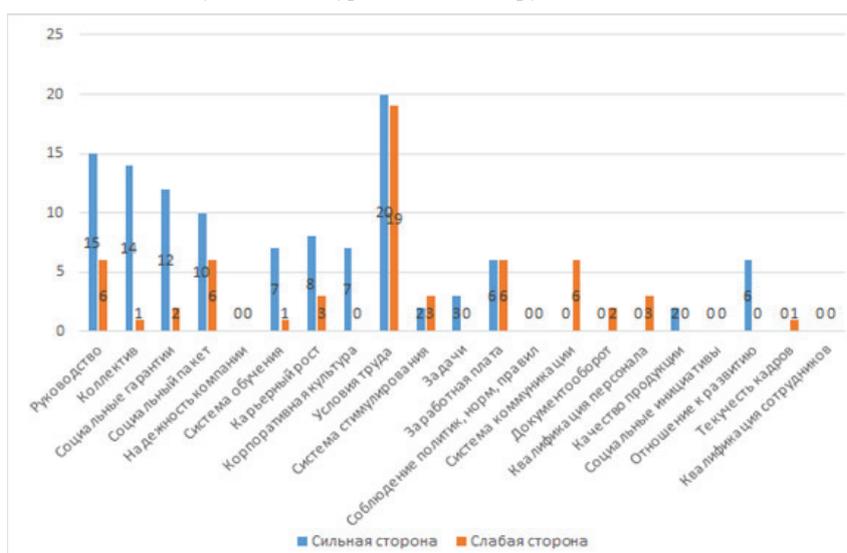


Рисунок 3. Репутационные характеристики ООО «Гротекс»

При проведении контент-анализа отзывов о компании ООО «Полсан» было обработано 24 отзыва с 2021 по 2022 год [16]. Результат анализа представлен на рисунке 4.

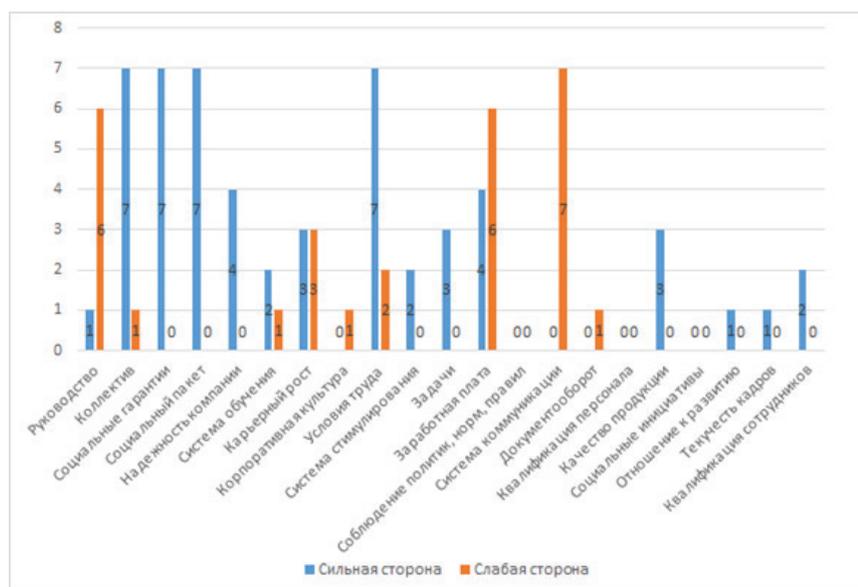


Рисунок 4. Репутационные характеристики ООО «Полисан»

Наиболее ярко выраженными сильными сторонами являются условия труда (благоприятные), коллектив (доброжелательные и порядочные коллеги), социальные гарантии (выплаты точно в установленные дни, оплата больничных и отпусков) и социальный пакет (наличие ДМС, корпоративной развозки до места работы) – 29% сотрудников обратили на них внимание. Слабыми сторонами являются неэффективная система коммуникации между сотрудниками (29%) и несправедливое руководство (25%).

Уровень заработной платы занимает спорные позиции, так как 17% опрошенных утверждают, что оплата труда соответствует средней зарплате по рынку, но 25% утверждают, что ее уровень ниже, чем в некоторых других фармацевтических компаниях.

Заключение. В результате рейтинги трех компаний занижены: АО «ВЕРТЕКС» – 3,8 из 5, ООО «Герофарм» – 3,9 из 5, ООО «Полисан» – 3,6 из 5. Более 70% сотрудников по каждой компании рекомендуют данные фармацевтические компании для дальнейшего трудоустройства. Выявленные сильные стороны свидетельствуют о том, что работодателем удовлетворяются базовые потребности в безопасности и стабильности, что на рабочих местах людям комфортно, а взаимоотношения в коллективе не только способствуют эффективному выполнению совместных задач, но и позволяют построить близкие товарищеские связи.

Рейтинг ООО «Гротекс» 4,2 из 5 – очень хороший, а также 79% сотрудников рекомендуют данную компанию для дальнейшей работы. Можно предположить, что социально-психологический климат коллектива в компании благоприятный, работодателем удовлетворяются не только первичные потребности сотрудников, но и потребности в развитии и самореализации. При этом компания не должна останавливаться на достигнутом, ей важно не только сохранить уже сложившуюся атмосферу, но и найти пути для ее улучшения, потому что безупречная репутация компании – залог ее успеха как на рынке труда, так и в фармацевтической отрасли в целом. Следует отметить, что компании, обеспечивающие обратную связь с пользователями сайтов, выглядят более доброжелательными и открытыми. Качество обратной связи также имеет значение и является показателем корпоративной культуры и социально-психологической атмосферы.

Упущения со стороны руководства в социально-психологическом климате могут стать причиной неудовлетворенности сотрудников своим и чужим трудом, медленного выполнения поставленных целей и недостаточно высокого уровня социально-психологического климата коллектива. Можно предположить, что социально-психологический климат в данных компаниях противоречивый и требует использования более тщательного подхода к его изучению. Данным работодателям следует уделить больше внимания социально-психологическим аспектам, так как они напрямую влияют на репутацию компании, а она, в свою очередь, является тем фактором, основываясь на который потенциальные сотрудники делают выбор о дальнейшем трудоустройстве.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.00.00. Экономика и экономические науки

06.81.65. Кадры предприятия. Организация труда. Условия труда. Оплата труда. Заработная плата на предприятии

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова Н. В. Социально-психологический климат в организациях с различным типом корпоративной культуры // Современные технологии управления. 2014. № 1(37). С. 1-7.
2. Бикчинтаева Л. Г. Теоретический анализ психодиагностики социально-психологического климата в коллективах сотрудников ОВД в контексте исследования правовой психологии групп // Вестник Московского университета МВД России. 2014. № 3. С. 244-249.

3. Гафурова Л. С. Деловая репутация, как фактор устойчивого развития предприятия // Символ науки. 2021. N 4. С. 59-62.
4. Гурьев М. Е. Анализ факторов, влияющих на формирование благоприятного социально-психологического климата внутриколлективных отношений // Новое слово в науке и практике: гипотезы и апробация результатов исследований. 2015. N 21. С. 86-94.
5. Ильченко С. В., Дозорова И. О. К вопросу о создании благоприятного социально-психологического климата организации // Вестник экспериментального образования. 2019. N 4(21). С. 10-18.
6. Карпикова М. О. Особенности формирования социально-психологического климата на предприятии // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. 2019. N 1. С. 132–134.
7. Кончакова А. А. Социально-психологический климат в коллективе: особенности влияния стиля руководства // Ученые записки Тамбовского отделения РСОМУ. 2018. N 11. С. 209–214.
8. Кузьмина Е. Ю., Сохлакова И. В. Деловая репутация компаний: необходимость формирования и проблемы // Управление. 2016. N 4(14). С. 74-81.
9. Нежкина Л. Ю. Прогноз надежности профессиональной деятельности сотрудников на основе исследования социально-психологического климата и стиля руководства // Психология в экономике и управлении. 2017. Т. 9. N 2. С. 33–41.
10. Опокин В. В. Имидж компании: к определению понятий // Гуманитарные и социальные науки. 2012. N 5. С. 373-379.
11. Пономарева Д. И. Роль социально-психологического климата в формировании организационной культуры консалтингового предприятия // Инновации и инвестиции. 2020. N 4. С. 105–109.
12. Отзывы сотрудников о компании: работа в SOLOPHARM // Dream Job: найдите своего работодателя мечты. Отзывы, зарплата и атмосфера работы в компаниях. URL: <https://dreamjob.ru/employers/55795> (Дата обращения: 22.02.2023)
13. Отзывы сотрудников о компании: работа в ВЕРТЕКС // Dream Job: найдите своего работодателя мечты. Отзывы, зарплата и атмосфера работы в компаниях. URL: <https://dreamjob.ru/employers/25451> (Дата обращения: 22.02.2023)
14. Отзывы сотрудников о компании: работа в Герофарм // Dream Job: найдите своего работодателя мечты. Отзывы, зарплата и атмосфера работы в компаниях. URL: <https://dreamjob.ru/employers/31468> (Дата обращения: 22.02.2023)
15. Отзывы сотрудников о компании: работа в Полисан // Dream Job: найдите своего работодателя мечты. Отзывы, зарплата и атмосфера работы в компаниях. URL: <https://dreamjob.ru/employers/287871> (Дата обращения: 22.02.2023)
16. Шкердина А. А. Факторы, определяющие социально-психологический климат трудового коллектива (Обзор литературы) // Научные труды Московского гуманитарного университета. 2018. N 4. С. 107–112. DOI:10.17805/trudy.2018.4.11
17. Шкляева Н. А., Салихова Э. Р. Социально-психологический климат в трудовом коллективе: библиографический климат в трудовом коллективе // Инновационная экономика: информация, аналитика, прогнозы. 2016. N 1. С. 67-70.

SUMMARY

REFLECTION OF THE SOCIO-PSYCHOLOGICAL CLIMATE OF THE TEAM ON THE REPUTATION OF THE PHARMACEUTICAL COMPANY

Bochkova T.P., mag. 2 year of study

Supervisor: **Safronova Zh.S.**, Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor, associate Professor

(AuthorID: 430717, ORCID: 0000-0003-2231-5655)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: bochkova.tatyana@pharminnotech.com

The article examines the influence of the socio-psychological climate of the team on the business reputation of the company. The author analyzes the factors influencing the socio-psychological climate of the team in various pharmaceutical companies. Conclusions are drawn about the need to study and improve the socio-psychological climate of the team in order to increase the level of the company's business reputation and increase the attractiveness of the company in the labor market.

Keywords: *socio-psychological climate of the team, business reputation, macro-environment factors, micro-environment factors, reputational characteristics, company image.*

REFERENCES

1. Antonova N. V. Socio-psychological climate in organizations with different types of corporate culture. *Sovremennye tekhnologii upravleniya*. 2014. N 1. P. 101-113. (in Russ)
2. Bikchintayeva L. G. Theoretical analysis of the psychodiagnostics of the socio-psychological climate in the teams of police officers in the context of the study of the legal psychology of groups // *Bulletin of the Moscow University of the Ministry of Internal Affairs of Russia*. 2014. N 3. P. 244-249. (in Russ)
3. Gafurova L. S. Business reputation as a factor of sustainable development of the enterprise // *Symbol of Science*. 2021. N 4. P. 59-62. (in Russ)
4. Guryev M. E. Analysis of factors influencing the formation of a favorable socio-psychological climate of intra-collective relations // *New word in science and practice: hypotheses and approbation of research results*. 2015. N 21. P. 86-94. (in Russ)

5. Ilchenko S. V., Dozorova I. O. On the issue of creating a favorable socio-psychological climate of the organization // Bulletin of experimental education. 2019. N 4. P. 10-18. (in Russ)
6. Karpikova M. O. Features of the formation of the socio-psychological climate at the enterprise // Humanities, socio-economic and social sciences. 2019. N 1. P. 132-134. (in Russ)
7. Konchakova A. A. Socio-psychological climate in the team: features of the influence of leadership style // Scientific notes of the Tambov branch of RoSMU. 2018. N 11. P. 209–213. (in Russ)
8. Kuzmina E. Yu., Soklakova I. V. Business reputation of companies: the need for formation and problems // Management. 2016. Vol. 4(14). P. 74-81. (in Russ)
9. Nezhkina L. Yu. Forecast of reliability of professional activity of employees based on the study of the socio-psychological climate and leadership style // Psychology in economics and management. 2017. Vol. 9(2). P. 33-41. (in Russ)
10. Opokin V. V. Image of the company: to the definition of concepts // Humanities and Social Sciences. 2012. N 5. P. 373-379. (in Russ)
11. Ponomareva D. I. The role of the socio-psychological climate in the formation of the organizational culture of a consulting company // Innovation and investment. 2020. N 4. P. 105-109. (in Russ)
12. Employee reviews about the company: work at SOLOPHARM // Dream Job: find your dream employer. Reviews, salary and work atmosphere in companies. URL: <https://dreamjob.ru/employers/55795> (date of application: 02/22/2023) (in Russ)
13. Employee reviews about the company: work in VERTEX // Dream Job: find your dream employer. Reviews, salary and work atmosphere in companies. URL: <https://dreamjob.ru/employers/25451> (accessed: 02/22/2023) (in Russ)
14. Employee reviews about the company: work in Geropharm // Dream Job: find your dream employer. Reviews, salary and work atmosphere in companies. URL: <https://dreamjob.ru/employers/31468> (date of application: 02/22/2023) (in Russ)
15. Employee reviews about the company: work in Polisan // Dream Job: find your dream employer. Reviews, salary and work atmosphere in companies. URL: <https://dreamjob.ru/employers/287871> (accessed: 02/22/2023) (in Russ)
16. Shkerdina A. A. Factors determining the socio-psychological climate of the labor collective (Literature review) // Scientific works of the Moscow Humanitarian University. 2018. N 4. P. 107-112. (in Russ)
17. Shklyayeva N. A., Salikhova E. R. Socio-psychological climate in the labor collective: bibliographic climate in the labor collective // Innovative economy: information, analytics, forecasts. 2016. N 1. P. 67-70. (in Russ)

УДК 615.214; 339.3

АНАЛИЗ РОССИЙСКОГО РЫНКА ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Гусинская Е.А., маг. 1 год обучения

Научный руководитель: Трофимова Е.О., докт. фарм. наук, проф. (ORCID: 0000-0002-4940-9953)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: gusinskaya.ekaterina@spcpcu.ru

На основе данных DSM Group проведен анализ рынка психотропных препаратов, включая группы нейролептиков, антидепрессантов, анксиолитиков, снотворных и седативных средств. В 2021 году общие продажи составили 141,7 млн упаковок на сумму 28,8 млрд рублей в оптовых ценах. Наблюдалась тенденция сокращения объемов рынка в количестве упаковок. В структуре рынка в натуральном выражении превалирует группа снотворных и седативных средств (60%), в стоимостном – лидируют нейролептики (32%). Продукция отечественного происхождения составляет 75% всего объема потребления в упаковках. Рынок только на 30% финансируется из государственных источников и на 70% – из кармана потребителя.

Ключевые слова: лекарственные средства, психотропные препараты, российский фармацевтический рынок, отечественное производство.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит заболевания, связанные с психическим здоровьем людей к социально значимым, из чего следует, что состояние психического здоровья населения – важная проблема для современной медицины во всем мире.

На состояние психического здоровья граждан оказывают влияние многие факторы, такие как пандемии, экономические кризисы, военные действия и прочие события, вызывающие психоэмоциональное напряжение, тревожные и депрессивные состояния. В свою очередь, эндогенные заболевания, меньше зависящие от внешних причин, определяют также долгосрочные тенденции в эпидемиологии психических расстройств. Например, шизофренией страдают примерно 24 млн человек во всем мире (0,32%), причем данная цифра не уменьшается с течением лет [1], и фармакотерапия является основным средством лечения таких болезней.

По официальной статистике, в России в 2020 году за помощью в лечении заболеваний нервной системы обратились 2,1 млн человек, и 1,4 млн человек стояли на учете в лечебно-профилактических организациях психиатрической помощи [2]. Однако реальные цифры распространения психических заболеваний и нервных расстройств в разы больше – не все случаи попадают в медицинскую статистику в связи с тем, что к некоторым расстройствам отношение россий-

ских врачей не столь серьезное, как в других странах. Кроме того, не все люди осознают, что они имеют психические заболевания, и не обращаются за помощью. По данным Института показателей и оценки здоровья (США), в России от психических и нервных расстройств страдает от 15,4 до 17,7 млн человек [1].

Работы, посвященные детальному изучению рынка психотропных препаратов, относятся к десятилетней давности [3]. В аналитических отчетах исследовательских компаний фигурируют только обобщенные данные по этой группе лекарственных средств [4].

Цель данной работы заключалась в составлении общей характеристики российского рынка психотропных препаратов, охватывающей период 2018-2021 годов.

Материалы и методы. Основными материалами для исследования послужили данные о продажах на российском фармацевтическом рынке компании DSM Group за 2018-2021 годы. В исследование были включены следующие фармакотерапевтические группы: антидепрессанты (код АТХ N06A), антипсихотические препараты, или нейролептики (N05A), анксиолитики, или транквилизаторы (N05B), снотворные и седативные средства (N05C).

Проведена оценка объема, структуры и динамики продаж.

Результаты и обсуждение. В период с 2018 по 2021 годы наблюдалось постепенное сокращение объема рынка психотропных препаратов в натуральном выражении (с 204,1 до 141,7 млн упаковок), которое в итоге составило 30,6%. В стоимостном выражении рынок стагнировал, и в 2021 году составил 28,8 млрд рублей, что на 1% больше по сравнению с 2018 годом.

Наибольший объем продаж в упаковках среди рассматриваемых препаратов приходился на снотворные и седативные средства – их доля на рынке преобладающая (рис. 1). Этому способствует ряд обстоятельств. По данным статистики, от проблем со сном страдают около 30% взрослых людей, при этом у 10% из них бессонница проявляется как хроническое нарушение сна [5]. В отличие от других групп многие снотворные препараты можно купить без рецепта, что позитивно влияет на их продажи.

В стоимостном выражении объемы продаж были достаточно равномерно распределены между основными группами препаратов (рис. 1). Однако наиболее значительные продажи на протяжении всего периода были характерны для нейролептиков. Средняя цена за упаковку таких препаратов составляла 453 рубля (в то время как упаковка снотворного или седативного средства в среднем стоила 93 рубля), что в совокупности с количеством проданных упаковок определяло их лидерство в данной категории.

Анализ динамики рынка показывает, что антидепрессанты являлись единственной группой препаратов, у которой наблюдалось увеличение продаж как в натуральном, так и в стоимостном выражении. В 2021 году по сравнению с 2018 годом их потребление увеличилось на 7,1%, а расходы на их приобретение – на 26,7%. В остальных группах можно заметить отрицательную динамику в количестве проданных упаковок. К примеру, снотворные и седативные препараты упали в продажах на 37,1%. Закупки нейролептиков уменьшились в стоимостном выражении за весь период на 10,9%, что сказалось на сокращении их доли в структуре продаж.

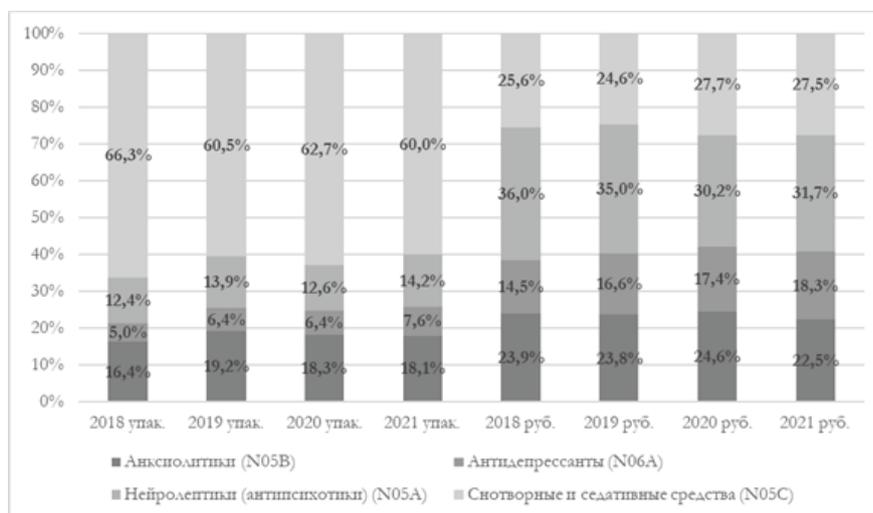


Рисунок 1. Структура рынка психотропных препаратов, 2018-2021 гг.

Доля аптечных продаж значительно преобладала над долей государственного финансирования (рис. 2). По состоянию на 2021 год 85,9% продаж в натуральном и 70,6% в стоимостном выражениях приходится на розничный сегмент рынка.

Доля дженериков на рынке психотропных препаратов значительно больше доли оригинальных лекарственных средств. В 2021 году в натуральном выражении было продано 129 млн упаковок дженериков (91,7%) на сумму 20,5 млрд рублей (71,2%).



Рисунок 2. Структура рынка психотропных препаратов по сегментам, 2021 г.

На российском рынке психотропных препаратов в натуральном выражении преобладают отечественные лекарственные средства, в стоимостном – зарубежные препараты (рис. 3). Это связано с тем, что у большинства импортных препаратов нет аналогов и цены на них существенно выше, чем на продукцию отечественного производства (средневзвешенная цена упаковки в 2021 году составила 448,6 и 121,3 рубля соответственно).

При этом анализ динамики рынка показал, что потребление зарубежных препаратов за рассматриваемый период уменьшилось: в натуральном выражении на 29,5%, в стоимостном – на 6,0%. Продажи российских препаратов сократились на 30,9% в упаковках, но выросли на 10,9% в стоимостном выражении.

Особое внимание следует уделить группе антидепрессантов отечественного производства: их продажи с 2018 по 2021 год возросли в натуральном объеме на 54,2%, а в стоимостном – в 2,2 раза. В это же время зарубежные антидепрессанты упали в продажах на 16,5% по количеству упаковок и поднялись в продажах в денежном выражении на 17,8%.



Рисунок 3. Доля отечественных и зарубежных препаратов, 2018-2021 гг.

Топ-10 брендов психотропных лекарств за 2021 год открывает Афобазол, на долю которого приходится 10% всех продаж психотропных препаратов (табл. 1). Данное анксиолитическое средство, применяемое при различных тревожных состояниях, принесло своей фирме-производителю (АО «Отисифарм») более 2 млрд рублей. Афобазол является безрецептурным препаратом, помимо этого он обладает благоприятным профилем безопасности, что объясняет его популярность как анксиолитика.

На второй и третьей строчке рейтинга расположились оригинальные препараты компании Johnson & Johnson – нейрореплетики Рисполепт и Ксеплион, используемые для лечения психозов. Данные препараты входят в тройку лидеров за счет высокой цены: средневзвешенная цена за упаковку Рисполепта – почти 2 тыс. рублей, а Ксеплиона – 17 тыс. рублей, что значительно выше цен на дженериковые версии. В своем сегменте МНН в 2021 г. Рисполепт обеспечил 35% всех продаж в натуральном выражении и 81% – в стоимостном, Ксеплион – соответственно 46% и 64%.

Препарат Мелаксен снотворного действия компании Unipharm Inc занимает четвертую позицию в рейтинге (табл. 1). Это лидирующий бренд в сегменте МНН Мелатонин, составляющего порядка 8% всего рынка психотропных препаратов.

Таблица 1 – Топ-10 торговых наименований психотропных препаратов, 2021 г.

№	Торговое наименование	МНН	Корпорация	Объем продаж, млн руб.	Доля, %	Объем продаж, тыс. упак.	Доля, %
1	Афобазол	Фабомотизол	ОТИСИФАРМ	2318	9,96	6542	9,66
2	Рисполепт	Рисперидон	JOHNSON & JOHNSON	1062	4,56	536	0,79

№	Торговое наименование	МНН	Корпорация	Объем продаж, млн руб.	Доля, %	Объем продаж, тыс. упак.	Доля, %
3	Ксепаион	Палиперидон	JOHNSON & JOHNSON	779	3,35	44	0,07
4	Мелаксен	Мелатонин	UNIPHARM INC	761	3,27	1288	1,90
5	Аминазин	Хлорпромазин	ВАЛЕНТА ФАРМ	715	3,07	3818	5,64
6	Ципралекс	Эсциталопрам	LUNDBECK	713	3,06	386	0,57
7	Аминофенил-масляная кислота	Аминофенил-масляная кислота	Различные производители	659	2,83	5730	8,46
8	Грандаксин	Тофизопам	SERVIER	653	2,81	1108	1,64
9	Азалептин	Клозапин	ОРГАНИКА	547	2,35	497	0,73
10	Феварин	Флувоксамин	ABBOTT LABORATORIES	531	2,28	436	0,64

Лидерами среди компаний-производителей на рынке психотропных препаратов являются компании «Отисифарм» и Johnson & Johnson, каждая из которых обеспечивает около 10% продаж в стоимостном выражении (табл. 2). У компании «Отисифарм», специализирующейся на безрецептурных брендах, помимо Афазозола других препаратов данного направления нет. В то же время Johnson & Johnson имеет широкий портфель нейролептических брендов (Рисполепт, Ксепаион, Тревикта, Ивега). Это заведомо более дорогие препараты, поэтому в натуральных показателях доля компании на рынке оценивается примерно в 1%.

Фирма Lundbeck, занимающая третью позицию с долей 7,5%, имеет в своем портфеле различные антидепрессанты (Ципралекс, Бринтелликс, Ципрамил, Саротен) и нейролептики (Клопиксол, Сердолект, Труксал, Флюанксол).

В Топ-10 присутствует 4 российских компании (АО «Отисифарм», АО «Валента Фарм», ОАО «Органика», ООО «Озон»).

Таблица 2 – Топ-10 компаний-производителей психотропных препаратов, 2021 г.

№	Фирма-производитель	Объем продаж, млн рублей	Доля	Объем продаж, тыс. упак.	Доля
1	ОТИСИФАРМ	2 318	9,97%	6 543	9,68%
2	JOHNSON & JOHNSON	2 269	9,76%	632	0,93%
3	LUNDBECK	1 743	7,50%	1 452	2,15%
4	ВАЛЕНТА ФАРМ	1 192	5,13%	5 750	8,51%
5	ОРГАНИКА	1 188	5,11%	3 402	5,03%
6	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	1 090	4,69%	1 973	2,92%
7	KRKA	1 072	4,61%	1 107	1,64%
8	UNIPHARM INC	761	3,27%	1 288	1,91%
9	SANOFI SA	691	2,97%	2 213	3,28%
10	ОЗОН	568	2,44%	5 360	7,93%

Заключение. Исследование показало, что российский рынок психотропных препаратов в период с 2018 по 2021 гг. продемонстрировал значительное сокращение своего объема в количестве упаковок при сохранении стоимостных показателей примерно на одном и том же уровне. Позитивная динамика потребления была характерна только для группы антидепрессантов, что в значительной степени объяснялось успехами российских производителей. Увеличение продаж в стоимостном выражении, помимо антидепрессантов, было характерно также для снотворных и седативных средств, которые представлены преимущественно продукцией отечественного производства.

Наибольшая часть финансирования рынка приходится на собственные средства пациентов (более 70%), что может являться свидетельством ограниченной доступности препаратов данной группы для населения. В то же время, основную часть рынка представляют дженерики, доля продукции российского производства демонстрирует тенденцию к расширению, что следует рассматривать в качестве позитивной тенденции с точки зрения обеспечения доступности и надежности поставок.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.14 Коммерческие вопросы, маркетинг, конъюнктура, реклама в медицине и здравоохранении

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Burden of Disease, 2019 // Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME). Available at <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results?params=gbd-api-2019-permalink/6c4146f1de2a1fdb64affd6241371053> (Accessed 01.02.2023).
2. Здравоохранение в России. 2021: Статистический сборник // Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Москва. 2021. 173 с.
3. Уварова Ю.А. Рынок психотропных препаратов и психоаналептиков // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2011. N 3. С. 43-46.

4. Фармацевтический рынок России: итоги 2021: Аналитический отчет // DSM Group. Москва. 2021. 122 с. URL: <https://dsm.ru/docs/Report2021RU.pdf> (Дата обращения: 01.02.2023).

5. Sleep Statistics // Sleep Foundation. URL: <https://www.sleepfoundation.org/how-sleep-works/sleep-facts-statistics/> (Дата обращения: 05.02.2023).

SUMMARY

ANALYSIS OF THE RUSSIAN MARKET OF PSYCHOTROPIC DRUGS

Gusinskaya E.A., 1st year master student

Supervisor: **Trofimova E.O.**, PhD, DSc, Prof. (ORCID: 0000-0002-4940-9953)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: gusinskaya.ekaterina@spcpu.ru

The analysis of the psychotropic drugs market including groups of neuroleptics, antidepressants, anxiolytics, hypnotics and sedatives was based on the DSM Group data. In 2021, the total sales amounted to 141.7 million packages worth 28.8 billion rubles in wholesale prices. There was a downward trend in the market volume. In the market structure hypnotics and sedatives prevailed in volume terms (60%), while neuroleptics were leaders in value terms (32%). Domestic products accounted for 75% of all consumption. The market is only 30% financed from the government sources and 70% from consumers' funds.

Keywords: *medicines, psychotropic drugs, the Russian pharmaceutical market, domestic production.*

REFERENCES

1. Global Burden of Disease, 2019 // Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME). Available at <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results?params=gbd-api-2019-permalink/6c4146f1de2a1fdb64affd6241371053> (Accessed 01.02.2023).

2. Health care in Russia. 2021: Statistical compendium // Federal State Statistics Service (Rosstat). Moscow. 2021. 171 p. (In Russ)

3. Uvarova Yu.A. The market of psychotropic drugs and psychoanaleptics // Remedium. Magazine about the Russian market of medicines and medical equipment. 2011. N 3. P. 43-46. (In Russ).

4. Pharmaceutical market in Russia: the results of 2021: Analytical report // DSM Group. Moscow. 2021. 122 p. Available at: <https://dsm.ru/docs/Report2021RU.pdf> (Accessed: 01.02.2023). (In Russ)

5. Sleep Statistics // Sleep Foundation. Available at: <https://www.sleepfoundation.org/how-sleep-works/sleep-facts-statistics/> (date of access: 05.02.2023).

УДК: 615.1

МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ ПЕРЕВЯЗОЧНЫХ СРЕДСТВ – САЛФЕТОК МАРЛЕВЫХ

Дзидзоева М.И., студ. 5-го года обучения

Руководитель: **Морозов Ю.А.**, кандидат фармацевтических наук, доцент

Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова

362025, г. Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46, Российская Федерация

E-mail: milana_dzidzoeva@mail.ru

В результате проведенного анализа были получены данные о состоянии об ассортименте перевязочных материалов, а именно салфеток марлевых. Определены формы выпуска, предприятия представляемые продукцию на российском рынке.

Ключевые слова: *Перевязочные материалы, салфетка марлевая, АТХ-классификация, отечественные и зарубежные производители.*

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что использование и расширение ассортимента перевязочных материалов является приоритетным направлением современной медицины.

Бурное развитие технологий и рост массового производства дает возможность на основе уже имеющихся перевязочных материалов создать современные виды перевязочных средств, применение которых позволит более эффективно проводить лечение открытых ран.

Основным компонентом современных перевязочных материалов, стало лекарственное средство, которым их пропитывают.

Современные перевязочные материалы нового поколения должны обеспечивать:

- удаление экссудата,
- удаление е токсических веществ,
- поддерживают оптимальную влажность,
- поддерживают температурный режим в ране,
- поддерживают газообмен,
- предотвращают инфицирование.

Целью данного исследования является структурный анализ ассортимента перевязочных средств – салфеток марлевых, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации.

Задачей исследования явилось проведение контент-анализа источников данных о зарегистрированных перевязочных средствах – салфеток марлевых, рекомендованных и применяемых для перевязки.

Материалы и методы. В качестве методов исследования были использованы контент-анализ источников данных о зарегистрированных в Российской Федерации салфеток марлевых, а также структурный и логический методы. Исходные данные были получены в ходе структурного анализа ассортимента лекарственных средств проводился с использованием Государственного реестра лекарственных средств Российской Федерации 2021 года. Ассортимент проводился по салфеткам марлевым.

Результаты и обсуждение. В результате структурного анализа источников данных о зарегистрированных и применяемых салфеток марлевых, были обнаружены 15 производителей. Среди российских производителей процент составил 75%. Остальная часть ассортимента состоит из зарубежных производителей процент составляет 25%.

Салфетки марлевые медицинские стерильные разных размеров используются как готовые операционно-перевязочные средства, тампоны, при помощи которых останавливается кровотечение и обеспечивается дренирование. С помощью этих салфеток накладывают повязки, осушаются раны. Их используют, делая операции и перевязки, с их помощью закрепляется перевязочный материал, они позволяют надавить на ту или иную часть тела (главным образом чтобы остановить кровотечение). Кроме того, они позволяют защитить рану либо измененные кожные покровы от влияния факторов окружающей среды. Для этого их фиксируют при помощи бинта либо медицинского пластыря.

Прямоугольные марлевые салфетки складываются пополам, их края подворачивают к центру, чтобы нити не проникли внутрь раны.

Предусмотрено производство лишь нестерильных марлевых отрезков 1000x90,0 или 1000x84,0 по 3 штуке в упаковке.

Тампоны имеют вид марлевых полотен в ширину до 10 см и длину до 50 см. С их помощью останавливают кровотечение, применяя метод тампонады, а также дренируют гнойные полости. Технология их производства такая же, как и у салфеток.

Турунды имеют вид длинных узких тампонов в ширину 2-3 см и в длину 10-15 см. для их изготовления применяют бинты, края которых загибаются внутрь. Бинты складываются в длину четыре раза.

Используются для того, чтобы дренировать узкие глубокие раны.

Шарики имеют вид марлевых кусков размером 10x10см. Их сворачивают в три слоя, а потом складывают углом. При этом концы заворачивают внутрь шарика. При помощи таких шариков осушают раны и обрабатывают кожные покровы.

Их производят стерильными, они имеют развернутый (16x14 см, по 40 штук в упаковке) либо сложенный (7x4 см, по 200 шт. в упаковке) вид.

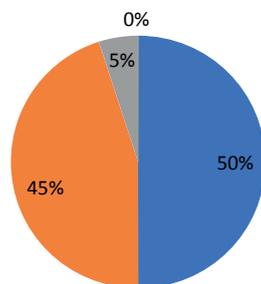


Рисунок 1. Структурный анализ ассортимента фармацевтического рынка салфеток марлевых

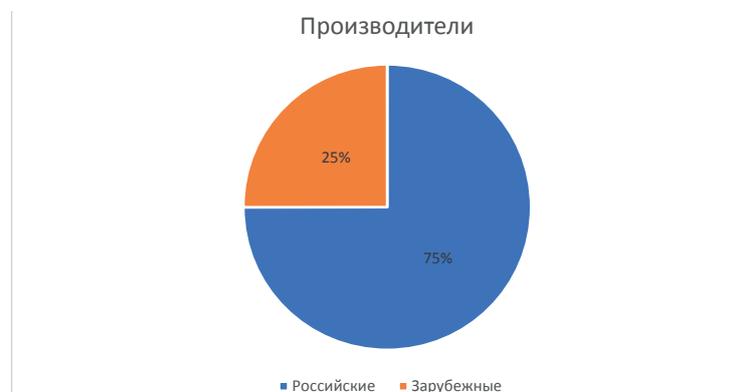


Рисунок 2. Структура ассортимента салфеток марлевых по производственному признаку

Среди стран производителей 1 место занимает Россия 75%, на 2 месте Республика Беларусь 7%, на 3 месте Польша и Италия 9% и на 4 месте.

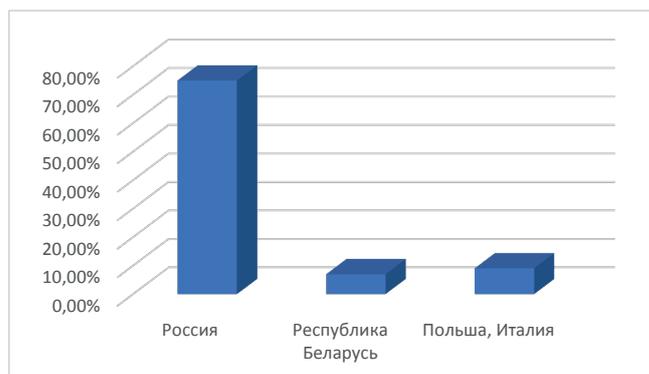


Рисунок 3. Рейтинг стран производителей на фармацевтическом рынке салфеток марлевых

Среди лекарственных форм самыми востребованными являются: 5*5 см – 36%. Затем идут 7*7 см – 29,5%, 10*10 см – 13,6%, 7,5*7,5 см – 7% [5].

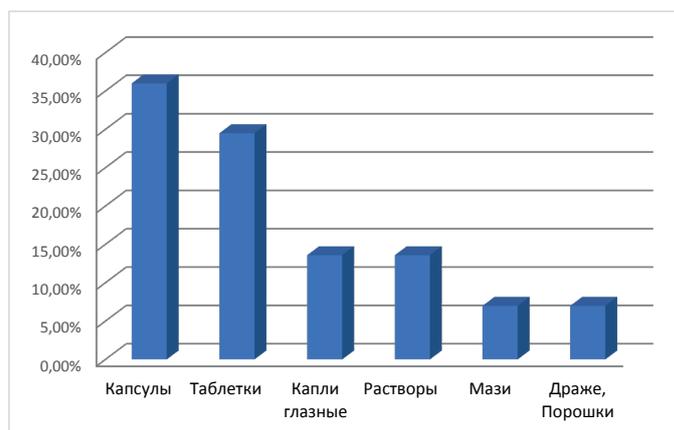


Рисунок 4. Структура ассортимента салфеток марлевых по видам

Далее мы проводим анализ ассортимента салфеток марлевых, которые будут реализоваться в Республике Северная Осетия Алания.

Вычисление коэффициента широты будем производить по формуле:

$$K_{\text{ш}} = \text{ШД} / \text{ШБ} \times 100\%. [12].$$

Широта товарного ассортимента насчитывает 11 торговых наименований. В Республике Северная-Осетия Алания реализуются 9 наименований, коэффициент широты которых составил 79,5%.

Полнота товарного ассортимента насчитывает 8 торговых наименований, и 4 международных непатентованных наименований. Коэффициент полноты которых составил 36%.

Полнота товарного ассортимента насчитывает 7 торговых наименований, и 4 международных непатентованных наименований. Коэффициент полноты которых составил 20%.

Полнота товарного ассортимента насчитывает 2 торговых наименований и 1 международное непатентованное наименование. Коэффициент полноты которых составил 5%.

Устойчивость ассортимента – способность товаров удовлетворять спрос на одни и те же товары. Особенностью которых является устойчивостью спроса на них. Коэффициент устойчивости рассчитывается исходя из спроса покупателей. [6].

В данном случае насчитывается 5 наименований, которые имеют больший спрос. И коэффициент устойчивости составляет 56,5%.

Новизна ассортимента характеризуется появлением новых разновидностей товаров за определенный период времени и оценивается коэффициентом новизны. Индекс обновления в течение 3 лет составил 0,565. [10].

Структурный анализ регистрации выявил достаточное интенсивное обновление в группе салфеток марлевых, что во многом связано с выходом на рынок форм в том числе и на российский фармацевтический рынок.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Д. Ю., Афанасьева Е. В. Анализ минимализации затрат при использовании салфеток антисептических спиртовых «М.К.АСЕПТИКА»// Качественная клиническая практика. 2015. N 3. С. 72-78.
2. Майорова А. В. [и др.]. Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения ран // Фармация и фармакология. 2018. Т. 6. N. 1. С. 4-32.

3. Самкова И. А., Мельникова О. А. Формирование и оценка потребительских свойств перевязочных средств методом маркетинговых исследований // Вестник новых медицинских технологий. 2014. N 1. С. 196.

SUMMARY

MARKETING ANALYSIS OF DRESSINGS – GAUZE NAPKINS

Dzidzoeva M.I., 5th year of study

Supervisor: **Morozov Y.A.**, Associate Professor, Candidate of Pharmaceutical Sciences

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education

«Kosta Levanovich Khetagurov North Ossetian State University»

Russia, 362025, Republic of North Ossetia Alania, Vladikavkaz, Vatutina str., 44-46

E-mail: milana_dzidzoeva@mail.ru

Annotation. As a result of the analysis, data on the state of the assortment of dressing materials, namely gauze napkins, were obtained. The forms of production, enterprises presenting products on the Russian market are determined.

Keywords: *Dressings, gauze napkin, ATX-classification, domestic and foreign manufacturers.*

REFERENCES

1. Belousov D. Yu., Afanasyeva E. V. Cost minimization analysis when using antiseptic alcohol wipes «M.K.ASEPTICS» // Qualitative clinical practice 2015. N 3. P. 72-78.
2. Mayorova A.V. [et al.]. Modern assortment, properties and prospects for improving dressings for wound treatment. // Pharmacy and Pharmacology . 2018. Vol. 6 (1). P. 4-32
3. Samkova I. A., Melnikova O. A. Formation and evaluation of consumer properties of dressings by the method of marketing research // Bulletin of New Medical Technologies. 2014. N 1. P. 196.

УДК 338.001.36

ИССЛЕДОВАНИЕ РОССИЙСКОГО РЫНКА ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Егорова К.Ю., маг. 2 года обучения

Научный руководитель: **Коваленко А.В.**, канд. экон. наук, доцент кафедры ЭиУ

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: egorova.kristina@pharminnotech.com

Цель данного исследования – изучение отечественных производителей пероральных сахароснижающих препаратов. В ходе работы рассмотрена структура ассортимента пероральных сахароснижающих препаратов, выделены наиболее крупные отечественные производители противодиабетических препаратов, изучен продуктовый портфель препаратов данных компаний. Также проведен анализ средних цен на пероральные сахароснижающие препараты, определены производители препаратов-комбинаций с наибольшей и наименьшей стоимостями.

Ключевые слова: *пероральные сахароснижающие препараты, отечественный рынок лекарственных препаратов, сахарный диабет, производители противодиабетических препаратов, анализ средних цен, продуктовый портфель.*

Для изучения отечественных производителей противодиабетических препаратов поставлены следующие задачи: проанализировать ассортимент пероральных сахароснижающих препаратов, выделить наиболее крупных отечественных производителей сахароснижающих препаратов, исследовать продуктовый портфель данных компаний, провести анализ средних цен на пероральные сахароснижающие препараты, в частности, рассмотреть средние цены на Метформин и препараты-комбинации, определить производителей комбинированных препаратов по наибольшим и наименьшим ценовым категориям.

Количество больных сахарным диабетом как в Российской Федерации, так и во всем мире с каждым годом неуклонно увеличивается [9]. Особенность данного заболевания состоит в том, что больные вынуждены принимать дорогостоящие лекарственные средства пожизненно. Непрерывный темп роста заболеваемости, появление новых препаратов для лечения и профилактики сахарного диабета и внедрение новых схем терапии заболевания соответственно влекут за собой изменения в системе потребления гипогликемических препаратов. Так как потребность и значимость сахароснижающих препаратов увеличивается, отечественные производители должны стремиться к производству лекарственных препаратов по полному циклу [12].

Одной из остро стоящих проблем на рынке сахароснижающих препаратов является проблема импортозамещения. На сегодняшний день многие зарубежные фирмы занимаются производством сахароснижающих препаратов, выпуск которых в последние годы освоила и Россия [5]. Важно отметить, что зарубежные препараты значительно выше по цене, что наносит вред с экономической точки зрения системе здравоохранения в тех случаях, когда в качестве льготных лекарств приобретаются иностранные препараты. Самим больным также экономически невыгодно лечение зарубежными лекарствами, когда они приобретают дорогой препарат за свои деньги [6]. С другой стороны, если определенный зарубежный препарат стоит не дороже отечественного, то в таком случае некоторые пациенты отдадут предпочтение иностранным

производителям. Это лишает отечественных производителей средств на развитие и поддержание производства [4]. Важным моментом в проблеме импортозамещения является тот факт, что на сегодняшний день России не хватает собственных разработок оригинальных сахароснижающих препаратов.

Для проведения исследования пероральных противодиабетических препаратов использован справочник официальной информации о лекарственных средствах: Государственный реестр лекарственных средств России.

В ходе анализа была составлена таблица со структурой ассортимента пероральных сахароснижающих средств в РФ.

Таблица 1 – Структура ассортимента пероральных сахароснижающих средств, представленных на отечественном рынке

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование (количество)	Доля отдельных ЛП от общего количества	Доля отдельных групп ЛП от общего количества
Бигуаниды	Метформин (34)	32,4%	32,4%
Производные сульфонилмочевины	Глимепирид (12)	11,4%	36,2%
	Гликлазид (17)	16,2%	
	Глибенкламид (7)	6,7%	
	Гликвидон (2)	1,9%	
Ингибиторы α -глюкозидазы	Акарбоза (1)	0,95%	0,95%
Тиазолидиндионы	Пиоглитазон (1)	0,95%	0,95%
Ингибиторы дипептидилпептидазы (ДПП-4)	Алоглиптин (1)	0,95%	7,6%
	Вилдаглиптин (4)	3,8%	
	Эвоглиптин (1)	0,95%	
	Ситаглиптин (1)	0,95%	
	Гозоглиптин (1)	0,95%	
Ингибиторы натрий глюкозного котранспортера типа 2 (SGLT2)	Канаглифлозин (1)	0,95%	1,9%
	Дапаглифлозин (1)	0,95%	
Другие гипогликемические препараты, кроме инсулинов	Репаглинид (2)	1,9%	1,9%
Комбинированные пероральные гипогликемические препараты	Метформин+Глибенкламид (9)	8,6%	18,1%
	Гозоглиптин+Метформин (1)	0,95%	
	Вилдаглиптин+Метформин (1)	0,95%	
	Метформин+Ситаглиптин (5)	4,8%	
	Алоглиптин+Метформин (2)	1,9%	
	Метформин+Гликлазид (1)	0,95%	

По данным из таблицы видно, что ассортимент пероральных гипогликемических средств на фармацевтическом рынке России представлен 105 МНН на основе 15 действующих веществ. Пероральные сахароснижающие препараты, применяемые в РФ, представлены монокомпонентными лекарственными формами, которые содержат одно действующее вещество, и также комбинированными лекарственными формами с несколькими действующими веществами [2]. Большую часть среди производимых монокомпонентных пероральных сахароснижающих препаратов занимают препараты с МНН Метформин. Среди комбинированных лекарственных препаратов чаще всего встречается сочетание Метформина и Глибенкламида [7]. Следует отметить, что высокоэффективные инновационные сахароснижающие препараты, не имеющие дженериковых аналогов, производятся исключительно за рубежом [8].

Большую долю в ассортименте пероральных сахароснижающих средств занимают группы бигуанидов (32,4%), производных сульфонилмочевины (36,2%) и комбинированных пероральных гипогликемических средств (18,1%). Меньшее количество торговых наименований представлено группой ингибиторов дипептидилпептидазы (7,6%). Ингибиторы натрий глюкозного котранспортера типа 2 и другие гипогликемические препараты, кроме инсулинов, занимают небольшую долю в ассортименте (по 1,9%). Самая малая доля от всего ассортимента изучаемой группы ЛП принадлежит ингибиторам α -глюкозидазы и тиазолидиндионам (по 0,95%).

Российские компании производят значительную долю пероральных сахароснижающих препаратов, поэтому стоит выделить крупнейших отечественных производителей [13].

Во-первых, можно выделить компанию «Акрихин» [4]. «Акрихин» выпускает широкий спектр социально значимых лекарств, являясь одним из крупнейших российских производителей препаратов перечня ЖНВЛП, а также лекарственных средств для лечения туберкулеза и диабета. В 1998 году компания была включена в государственную программу импортозамещения сахароснижающих препаратов, которая последовательно реализуется при тесном сотрудничестве с ведущими эндокринологами РФ. В этой работе учитываются интересы не только государства по обеспечению выпуска доступных современных аналогов импортных препаратов, но прежде всего потребности пациентов и врачей-практиков. В рамках специализированных региональных программ для лечения больных диабетом «Акрихин» поставляет препараты во все регионы РФ. Важно отметить, что данный производитель активно принимает участие в государственных программах по обеспечению лекарственными препаратами в рамках «Социально значимых заболеваний» и Национального проекта «Здоровье».

На сегодняшний день компания вывела на рынок пероральные сахароснижающие препараты, представленные в таблице ниже.

Таблица 2 – Перечень пероральных сахароснижающих препаратов компании «Акрихин»

Торговое наименование	Международное непатентованное наименование
Метформин-Акрихин	Метформин
Метформин Пролонг-Акрихин	Метформин
Диамерид	Глимепирид
Диалгинид	Репаглинид
Глидиаб	Гликлазид
Глидиаб МВ	Гликлазид
Янувия	Ситаглиптин
ГлимекOMB	Метформин+Гликлазид
Янумет	Метформин+Ситаглиптин

Также из отечественных производителей можно отметить «Фармасинтез-Тюмень», входящую в группу компаний «Фармасинтез» [4]. Один из ключевых моментов, отличающих эту ГК от других производителей на рынке, заключается в том, что все субстанции для производства препаратов изготавливают на заводе «БратскХимСинтез». Данный завод входит в ГК «Фармасинтез». Перечень препаратов завода включает в себя активные фармацевтические субстанции различных фармакологических групп, каждый год происходит расширение номенклатуры производимых фармсубстанций. Таким образом, развитие компании направлено на импортозамещение лекарственных субстанций.

Компания «Фармасинтез-Тюмень» вывела на российский рынок номенклатуру традиционных сахароснижающих препаратов.

Таблица 3 – Перечень пероральных сахароснижающих препаратов компании «Фармасинтез-Тюмень»

Торговое наименование	Международное непатентованное наименование
Мерифатин	Метформин
Мерифатин МВ	Метформин
Голда МВ	Гликлазид
Сатерекс	Гозоглиптин
Статиглин	Глибенкламид
Юглин	Гликвидон
Иглинид	Репаглинид
Инстолит	Глимепирид
Яситара	Ситаглиптин
Глибенфаж	Метформин+Глибенкламид
Сатерекс Мет	Метформин+Гозоглиптин

Также проведен анализ средних цен пероральных сахароснижающих препаратов по отечественным аптечным организациям на основе данных из Государственного реестра предельных отпускных цен. Было выделено 5 ценовых категорий: до 100 руб., 100-200 руб., 200-500 руб., 500-1000 руб., выше 1000 руб. [3]. В ходе анализа было отмечено, что самой большой ценовой группой стала категория препаратов с ценой от 100 до 200 рублей. В эту группу вошли препараты Метформин и Производные сульфонилмочевины.

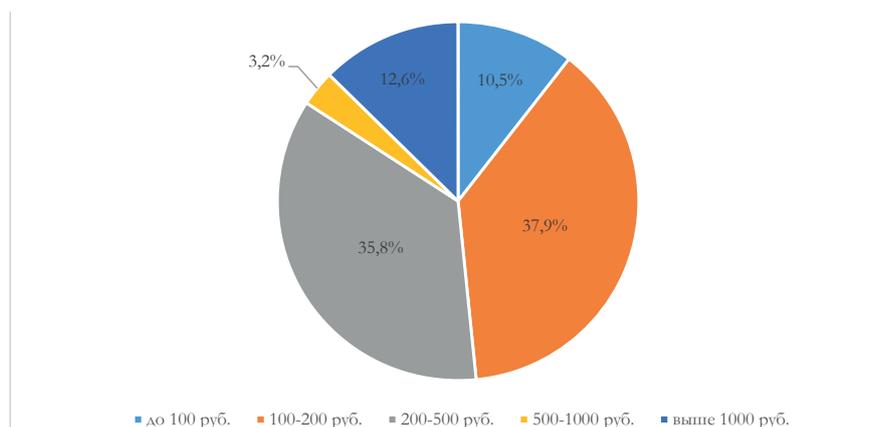


Рисунок 1. Группы пероральных сахароснижающих препаратов по предельной отпускной цене

Поскольку Метформин наиболее широко представлен на отечественном рынке, был проведен анализ средних цен для данного препарата на упаковку различной дозировки [11].

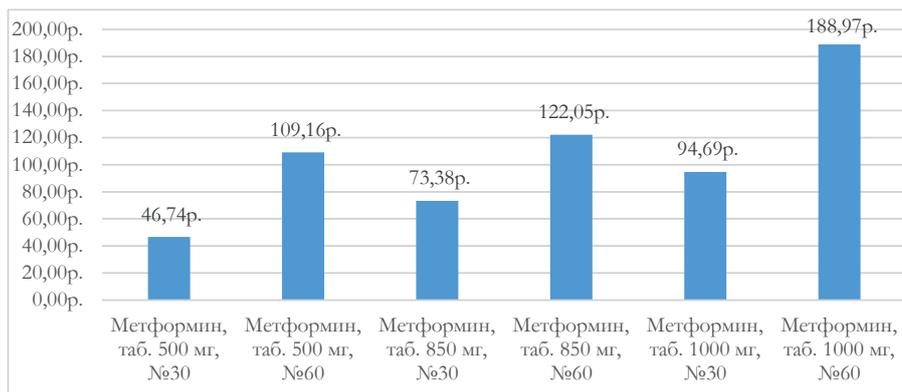


Рисунок 2. Средние цены для препарата Метформин в различных дозировках

Далее была рассчитана средняя цена за 1 мг препарата для каждой дозировки.

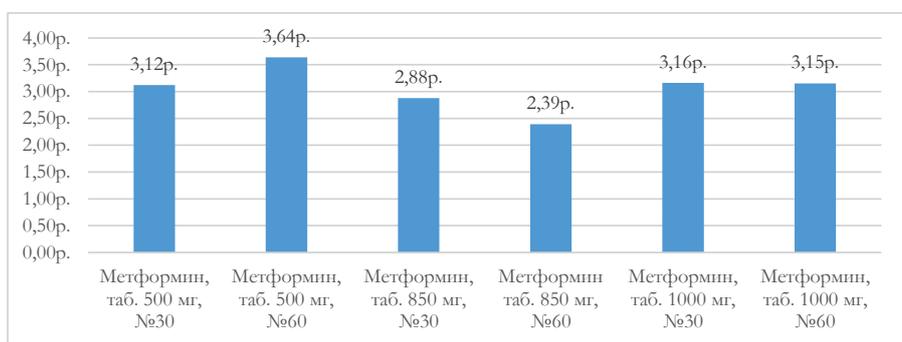


Рисунок 3. Средние цены для препарата Метформин за 1 мг(*1000)

Исходя из диаграммы видно, что самой выгодной для покупки оказалась упаковка таблеток Метформина в дозировке 850 мг №60 (на 1 мг).

Так как на отечественном рынке из препаратов-комбинаций представлено сочетание Метформина с различными ЛС, был проведен анализ средних цен на эти комбинированные пероральные сахароснижающие препараты [14].

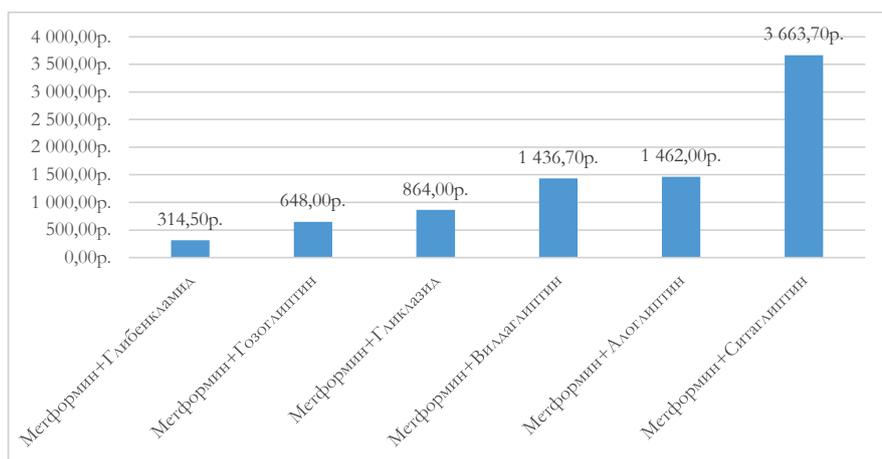


Рисунок 4. Средние цены препаратов-комбинаций Метформина с различными ЛС

Анализ средних цен на комбинированные препараты Метформина с различными ЛС показал, что комбинация Метформин+Глибенкламид является самой выгодной по ценовой категории [1]. Это ЛС, представленные в таблице ниже.

Таблица 4 – Перечень препаратов-комбинаций Метформин+Глибенкламид

Торговое наименование	Производитель	Страна
Глибенфаж	«Фармасинтез-Тюмень»	Россия
Глибенкламид+Метформин	«Атолл»	Россия
Глибенфор	«Биосинтез»	Россия

Торговое наименование	Производитель	Страна
Глюкоконорм Плюс	«Фармстандарт-Томскхимфарм»	Россия
Метглиб	«Канонфарма продакшн»	Россия
Метглиб Форс	«Канонфарма продакшн»	Россия
Глюкованс	«Мерк»	Россия
Глюкономорм	«Биофарм»	Индия
Глибомет	«Берлин-Хемп»	Германия

Из рис. 4 видно, что препараты с комбинацией Метформина и Ситаглиптина обладают самой высокой стоимостью. Перечень данных препаратов представлен в таблице ниже.

Таблица 5 – Перечень препаратов-комбинаций Метформин+Ситаглиптин

Торговое наименование	Производитель	Страна
Велметия	«Берлин-Хемп»	Германия
Янумет	«Акрихин»	Россия
Асиглия Мет	«КРКА, д.д., Ново место»	Словения
Янумет Лонг	«Мерк Шарп и Доум Б.В.»	Нидерланды
Форсглекс	«Польфарма»	Польша

Исходя из всех представленных выше данных о средних ценах на пероральные сахароснижающие препараты можно сделать вывод, что большинство имеющихся на отечественном рынке ЛП имеют доступную цену для потребителя, однако некоторые лекарственные средства обладают достаточно высокой стоимостью [15]. К наиболее дорогостоящим относятся представители следующих групп: ингибиторы SGLT2, ДПП-4. Что касается комбинированных препаратов, то в данном случае стоит отметить тот факт, комбинации отечественных дженериков относятся к более низкой ценовой категории [10]. Импортные же комбинированные препараты более дорогие, из них можно выделить ЛП Метформин+Ситаглиптин с наибольшей средней ценой по сравнению с остальными комбинациями препаратов.

В ходе исследования был изучен ассортимент сахароснижающих препаратов, выделены наиболее значимые участники отечественного рынка сахароснижающих препаратов, рассмотрены продуктовые портфели данных компаний. Был проведен анализ средних цен на противодиабетические препараты: по различным ценовым категориям в целом, а также отдельно по Метформину и комбинированным препаратам. Был произведен расчет цен препаратов-комбинаций с наибольшей и наименьшей стоимостями.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.00.00 Экономика и экономические науки

06.58.51 Издержки производства. Ценообразование. Ценовая политика

ЛИТЕРАТУРА

- Аметов А. С. Лечение сахарного диабета 2 типа с применением фиксированной комбинации метформина и глибенкламида // Терапия. 2017. N 4. С. 119-123.
- Вареных Г. В. Анализ ассортимента лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа // Innovations in life sciences. 2022. С. 217-219.
- Егорова Е. А. Анализ ценовых характеристик монокомпонентных пероральных сахароснижающих средств на фармацевтическом рынке Республики Крым // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022. Т. 6. N 1. С. 67-79.
- Егорова К. Ю. Современные сахароснижающие препараты, применяемые в Отечественной практике при терапии сахарного диабета II типа // Молодая фармация – потенциал будущего. 2022. С. 1041-1045.
- Коваленко А. В. [и др.]. Уход иностранного капитала из фармацевтической отрасли России // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2022. Т. 24. N 8. С. 36-41.
- Коваленко А. В. ESG -трансформация в фармацевтической промышленности России // Устойчивое развитие (ESG): финансы, экономика, промышленность. Санкт-Петербург. 2022. С. 88-92.
- Корельская Г. В., Буюклинская О. В., Довгань С. Н. Анализ ассортимента пероральных сахароснижающих препаратов на фармацевтическом рынке города Архангельска и Архангельской области // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014. Т. 16. N 5-2. С. 987-989.
- Kuznetsova N. D., Krikova A. V., Rafalsky V. V. Study of the structure of the Russian market of antidiabetic drugs // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2013. Т. 12. N 2. С. 32-37.
- Машошина Л. О. [и др.]. Динамика показателей заболеваемости сахарным диабетом I и II типов // Приоритетные направления развития науки в современном мире. 2019. С. 114-118.
- Моргунова Т. Б., Фадеев В. В. Комбинация двух сахароснижающих препаратов при сахарном диабете 2 типа // Фарматека. 2020. Т. 27. N 12. С. 33-37.

11. Немченко А. С., Торасев К. Н., Назаркина В. М. Анализ рынка антидиабетических лекарственных средств на основе метформина // Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2018. N 1. С. 60-71.
12. Омеляновский В. В. Экономические аспекты сахарного диабета в отечественной практике // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015. N 4 (22). С. 43-60.
13. Орлова Т. С., Буюклинская О. В. Анализ регионального фармацевтического рынка пероральных сахароснижающих препаратов // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. Т. 13. N 2. С. 225-228.
14. Сорокина Ю. А. [и др.]. Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов: стандарты применения в РФ, США и Европе // Международный научно-исследовательский журнал. 2018. N 12-1 (78). С. 173-176.
15. Шейхмамбетова Л. Н. [и др.]. Рынок пероральных сахароснижающих препаратов в Республике Крым // Вестник современной клинической медицины. 2021. Т. 14. N 4. С. 35-41.

SUMMARY

STUDY OF THE RUSSIAN MARKET OF ORAL ANTIDIABETIC DRUGS

Egorova K.Y., 2nd year master student

Supervisor: **Kovalenko A.V.**, Candidate of Economic Sciences,
Associate Professor of the Department of Economics and Management
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation
E-mail: egorova.kristina@pharminnotech.com

The purpose of this study is to study domestic manufacturers of oral antidiabetic drugs. The structure of the assortment of oral antidiabetic drugs was examined, the largest domestic manufacturers of antidiabetic drugs were identified, and the product portfolio of drugs of these companies was studied. An analysis of average prices for oral antidiabetic drugs was also performed, and the manufacturers of combination drugs with the highest and lowest prices were identified.

Keywords: *oral antidiabetic drugs, domestic drug market, diabetes mellitus, manufacturers of antidiabetic drugs, analysis of average prices, product portfolio.*

REFERENCES

1. Ametov A. S. Treatment of type 2 diabetes mellitus with the use of a fixed combination of metformin and glibenclamide // Therapy. 2017. No. 4. P. 119-123. (In Russ)
2. Varenkyh G. V. Analysis of the range of drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Innovations in life sciences. 2022. P. 217-219. (In Russ)
3. Egorova E. A. Analysis of price characteristics of monocomponent oral hypoglycemic agents in the pharmaceutical market of the Republic of Crimea // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022. Vol. 6(1). P. 67-79. (In Russ)
4. Egorova K. Yu. Modern hypoglycemic drugs used in domestic practice in the treatment of type II diabetes mellitus // Young pharmacy – the potential of the future. 2022. P. 1041-1045. (In Russ)
5. Kovalenko A. V. [et al.]. Departure of foreign capital from the pharmaceutical industry in Russia // Medico-pharmaceutical journal Pulse. 2022. Vol. 24(8). P. 36-41. (In Russ)
6. Kovalenko A. V. ESG-transformation in the Russian pharmaceutical industry // Sustainable development (ESG): finance, economics, industry. Saint Petersburg. 2022. P. 88-92. (In Russ)
7. Korelskaya G. V., Buyuklinskaya O. V., Dovgan S. N. Analysis of the range of oral hypoglycemic drugs on the pharmaceutical market of the city of Arkhangelsk and the Arkhangelsk region. Izvestiya Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2014. Vol. 16(5-2). P. 987-989. (In Russ)
8. Kuznetsova N. D. Study of the structure of the Russian market of anti-diabetic drugs // Bulletin of Smolensk State Medical Academy. 2013. Vol. 12(2). P. 32-37. (In Russ)
9. Mashoshina L. O. [et al.]. Dynamics of incidence rates of diabetes mellitus type I and II // Priority trends in the development of science in the modern world. 2019. P. 114-118. (In Russ)
10. Morgunova T. B., Fadeev V. V. Combination of two hypoglycemic drugs in type 2 diabetes // Farmateka. 2020. Vol. 27(12). P. 33-37. (In Russ)
11. Nemchenko A. S., Torashev K. N., Nazarkina V. M. Market analysis of antidiabetic drugs based on metformin // Social pharmacy in health care. 2018. N. 1. P. 60-71. (In Ukr)
12. Omelyanovsky V. V. Economic aspects of diabetes mellitus in domestic practice // Medical technologies. Evaluation and choice. 2015. N. 4 (22). P. 43-60. (In Russ)
13. Orlova T. S., Buyuklinskaya O. V. Analysis of the regional pharmaceutical market for oral hypoglycemic drugs // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2017. Vol. 13(2). P. 225-228. (In Russ)
14. Sorokina Yu. A. [et al.]. Fixed combinations of hypoglycemic drugs: application standards in the Russian Federation, USA and Europe // International Scientific Research Journal. 2018. Vol. 12-1 (78). P. 173-176. (In Russ)
15. Sheikhmambetova L. N. [et al.]. The market of oral hypoglycemic drugs in the Republic of Crimea // Bulletin of modern clinical medicine. 2021. Vol. 14(4). P. 35-41. (In Russ)

УДК 33:339.13

**АНАЛИЗ ПРОДАЖ ПРЕПАРАТОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ
НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ****Елизарова М.С.**, маг. 2 года обученияРуководитель: **Орлов А.С.**, кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой экономики и управления (ORCID: 0000-0002-1467-6234, Researcher ID: AAD-2854-2022)Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация**E-mail:** elizarova.mariya@pharminnotech.com

Статья посвящена анализу продаж препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов на российском фармацевтическом рынке. Установлено соотношение объемов продаж препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов в целом на российском рынке и в разрезе их деления на отечественные и импортные, оригинальные и дженериковые, а также входящие в перечень ЖНВЛП и не входящие в него в стоимостном и натуральном выражении в 2012-2021 гг. Определены перспективы развития российского рынка препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов.

Ключевые слова: *российский и мировой фармацевтический рынок, препараты плазмы крови, плазма, плазмозамещающие препараты, динамика продаж, импортозамещение.*

Препараты крови – особые лечебные средства, которые получают разными физико-химическими методами (осаждение, электрофоретическое фракционирование, гель-фильтрация, хроматография и др.) из крови человека. Большинство препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [1]. Для производства препаратов крови используется плазма крови здоровых доноров, соответствующая требованиям ФС «Плазма человека для фракционирования» [2]. Доноры крови и плазма крови проходят обследование в соответствии с действующими нормативными правовыми документами. Каждая взятая порция плазмы контролируется на отсутствие антибиотиков, консервантов и маркеров инфекций, переносимых при гемотрансфузиях.

Цель исследования состояла в анализе динамики продаж препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов на российском фармацевтическом рынке. Для достижения поставленной цели требовалось решить следующие задачи:

- Оценить динамику изменения объемов продаж препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов на российском фармацевтическом рынке в целом;
- Проанализировать соотношение отечественных и импортных, оригинальных и дженериковых, а также входящих в перечень ЖНВЛП и не входящих в него препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов;
- Определить перспективы развития российского рынка препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов.

Материалы и методы. Исследование базировалось на данных аудита розничных продаж и госпитальных закупок, а также аудита льготного лекарственного обеспечения в сегменте российского фармацевтического рынка, включающего препараты крови и плазмозамещающие препараты, в 2012-2021 гг., предоставленных исследовательской компанией DSM Group.

Результаты и их обсуждение. Результаты анализа динамики изменения продаж на российском фармацевтическом рынке препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов в 2012-2021 гг. представлены на рисунке 1. Согласно полученным результатам было установлено, что объем продаж в упаковках практически не изменился, поскольку в 2012 г. он составлял 3857,3 тыс. уп., а в 2021 г. – 3764,2 тыс. уп. В денежном выражении объем продаж препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов увеличился почти в 2 раза с 2772,1 млн. руб. в 2012 г. до 5507,5 млн. руб. в 2021 г. Следует отметить, что в 2014-2017 гг. наблюдалось значительное уменьшение объема продаж как в денежном, так и в натуральном выражении. В первую очередь это было обусловлено сокращением потребления таких препаратов как Альбумин (Octapharma AG, Baxter International Inc), Тетраспан (B. Braun Melsungen AG), Волювен (Fresenius SE & CO KGaA), Гелоплазма (Fresenius SE & CO KGaA), Декстран 40 (ЮГраФарм ОАО). Кроме того, ряд препаратов в 2014-2017 гг. покинули рынок, например, Гемохес (B. Braun Melsungen AG), Гиперхаес (Fresenius SE & CO KGaA), Гемодез (Белмедпрепараты Рус, Самсон-мед), Неорондекс (Белмедпрепараты Рус), Полиглокин (Белмедпрепараты Рус), Желатиноль (Самсон-мед).



Рисунок 1. Динамика продаж препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов в стоимостном и натуральном выражении на российском фармацевтическом рынке в 2012-2021 гг.

Также обращает на себя внимание уменьшение продаж в 2020 г. Можно предположить, что это было связано с распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в результате чего лечению многих заболеваний, в том числе заболеваний крови уделялось не такое пристальное внимание как прежде. В 2020 г. наиболее значительно сократились продажи таких препаратов как Уман альбумин (Kedrion S.p.A.), Альбумин (Микроген НПО ФГУП), Волювен (Fresenius SE & CO KGaA), Венофундин (STA MEDICA GMBH).

На рисунке 2 представлена динамика изменения долевых показателей продаж отечественных и импортных препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов в стоимостном и натуральном выражении в 2012-2021 гг.

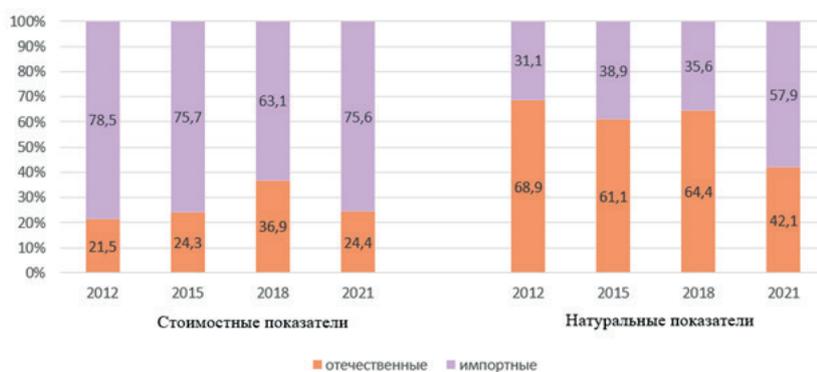


Рисунок 2. Динамика изменения долевых показателей продаж отечественных и импортных препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов на российском фармацевтическом рынке в стоимостном и натуральном выражении за 2012-2021 гг.

В стоимостном выражении соотношение отечественных препаратов практически не изменилось за период исследования. Если в 2012 г. данное соотношение составляло 21,5%, то в 2021 г. – 24,4% [3]. В то же время в натуральном выражении российский рынок препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов характеризуется устойчивой тенденцией снижения доли отечественных препаратов. Если в 2012 г. она была равна 68,9%, то в 2021 г. она оказалась равна 42,1%. Таким образом, в настоящее время данный сегмент рынка характеризуется высокой степенью импортозависимости.

В связи с острой необходимостью снижения степени импортозависимости было утверждено Распоряжение Правительства Российской Федерации от 9 февраля 2023 года №291-р [4], в соответствии с которым расширение и усовершенствование производства лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови, в Российской Федерации является одним из приоритетных направлений развития отечественного здравоохранения. Поскольку производство препаратов плазмы крови зависит от доступности донорского сырья – плазмы крови, целью «Концепции увеличения заготовки плазмы крови для производства лекарственных препаратов учреждениями Службы крови Федерального медико-биологического агентства и субъектов Российской Федерации на период до 2030 года» является обеспечение организаций, осуществляющих производство лекарственных средств, необходимым объемом плазмы крови для производства лекарственных препаратов на территории Российской Федерации. Достижение данной цели позволит значительно расширить номенклатуру отечественных препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов. Помимо доступности сырья для производства препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов также необходимо увеличить стро-

ительство технологических мощностей фракционирования плазмы, модернизировать основное оборудование с соблюдением требований надлежащей производственной практики.

В 2022 году Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА) увеличило заготовку плазмы крови в три раза [5]. Данный шаг послужил толчком к развитию материально-технической базы. В 2023-2024 годах ожидается принятие организационных решений для увеличения объемов заготовки плазмы крови. К 2024, 2027, 2030 годам сдача крови донорами должна обеспечить получение до 600, 1200, 1800 тонн плазмы крови соответственно. При этом в 2027 году региональные учреждения службы крови должны быть полностью задействованы в работу.

Среди препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов преобладают лекарства, включенные в перечень ЖНВЛП, доля которых составляет 99,3% в стоимостном выражении и 94,6% в натуральном выражении в 2021 г. (рис. 3). Обращает на себя внимание, что доля препаратов, включенных в перечень, остается стабильной в упаковках, в то время как в натуральном выражении она выросла с 70,7% до 94,6%. Существенную долю препаратов в натуральном выражении можно объяснить приоритетным участием в государственных программах, а также включением в перечень новых препаратов, включенных в Перечень ЖНВЛП (Альбурекс, Уман альбумин, Гидроксиптилкрахмал).

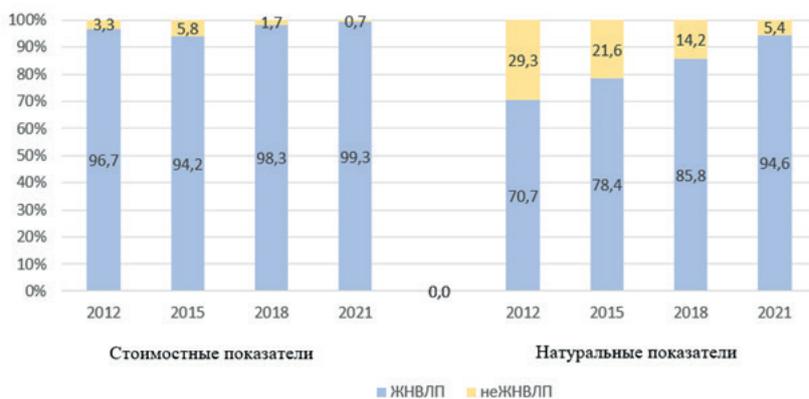


Рисунок 3. Динамика изменения долевых показателей продаж препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП и не включенных в него, на российском фармацевтическом рынке в стоимостном и натуральном выражении за 2012-2021 гг.

Динамика соотношения продаж оригинальных и дженериковых препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов приведена на рисунке 4. На основании представленных данных можно отметить, что если в 2012 г. практически не было оригинальных препаратов на рынке, то в 2021 г. их доля составила 13,4% в стоимостном выражении и 7% в натуральном. Это произошло за счет того, что на рынке появились такие оригинальные препараты как – итальянский препарат фирмы KEDRION S.P.A – Уман альбумин, а также Полиоксидин (Россия), Реополиглюкин (Россия).

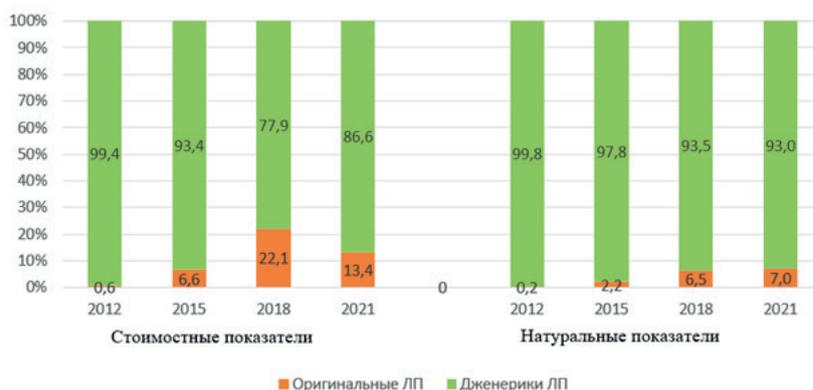


Рисунок 4. Динамика изменения долевых показателей продаж оригинальных и дженериковых препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов на российском фармацевтическом рынке в стоимостном и натуральном выражении за 2012-2021 гг.

Заключение. Таким образом, в настоящее время для российского фармацевтического рынка препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов характерны следующие тенденции:

- Уменьшение количества отечественных производителей препаратов, то есть рост степени импортозависимости;
- Преобладание препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП;
- Рост числа оригинальных препаратов при сохранении доминирующего положения дженериковой продукции.

Важной проблемой рассматриваемого сегмента российского фармацевтического рынка является его высокая импортозависимость, снижению которой может послужить укрупнение производства лекарственных препаратов плазмы крови и плазмозамещающих препаратов, организация системы заготовки, хранения и транспортировки сырья, увеличение за-

готовки плазмы крови для производства лекарственных препаратов, а также реализации различных мер государственной поддержки отечественных производителей.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития

76.01.14 Коммерческие вопросы, маркетинг, конъюнктура, реклама в медицине и здравоохранении

76.01.73 Медицинская статистика

ЛИТЕРАТУРА

1. B05AA Кровезаменители и препараты плазмы крови (Plasma Substitutes and Plasma Protein Fractions) // Vidal: Справочник лекарственных средств. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/atc/b05aa> (Дата обращения: 16.01.2023).
2. ОФС.1.8.1.0001.15 Лекарственные препараты из плазмы крови человека // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. 2. – 2018. – С. 3079-3083. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/1267/> (Дата обращения: 18.01.2023).
3. Шарапова И. Фармацевтический рынок России 2021 г. / И. Шарапова, С. Шуляк, Ю. Нечаева, Ж. Гаджиева // DSM Group. 2021. С. 39-55. URL: <https://dsm.ru/docs/Report2021RU.pdf> (Дата обращения: 18.02.2023).
4. Об увеличении заготовки плазмы крови для производства лекарственных препаратов учреждениями Службы крови Федерального медико-биологического агентства и субъектов Российской Федерации на период до 2030 года: Распоряжение Правительства РФ № 291-р от 09.02.2023 // Фармацевтический вестник. URL: <https://pharmvestnik.ru/documents/291-r-ot-09-02-2023.html> (Дата обращения: 25.02.2023).
5. Невинная И. В России растет сдача крови донорами: утверждена концепция увеличения заготовки плазмы крови // RG.RU. 2023. URL: <https://rg.ru/2023/02/11/v-rossii-rastet-sdacha-krovi-donorami-utverzhdena-konceptsiia-uvlicheniia-zagotovki-plazmy-krovi.html> (Дата обращения: 26.02.2023).

SUMMARY

ANALYSIS OF SALES OF BLOOD PLASMA PREPARATIONS AND PLASMA SUBSTITUTES ON THE RUSSIAN PHARMACEUTICAL MARKET

Elizarova M.S., 2nd year master student

Supervisor: **Orlov A.S.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, chairholder of Economics and Management (ORCID: 0000-0002-1467-6234, Researcher ID: AAD-2854-2022)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: elizarova.mariya@pharminnotech.com

The article is devoted to the analysis of sales of blood plasma preparations and plasma-substitutes in the Russian pharmaceutical market. The ratio of sales volumes of blood plasma products and plasma-substituting drugs in the whole Russian market and in the context of their division into domestic and imported, original and generic, as well as those included in the list of Vital and Essential Drugs and not included in it in value and physical terms in 2012-2021 was established. The prospects for the development of the Russian market of blood plasma preparations and plasma-substituting preparations are determined.

Keywords: *Russian and world pharmaceutical markets, blood plasma products, plasma, plasma-substituting drugs, sales dynamics, import substitution.*

REFERENCES

1. B05AA Blood substitutes and blood plasma preparations (Plasma Substitutes and Plasma Protein Fractions) // Vidal: Directory of Medicines. Available at : <https://www.vidal.ru/drugs/atc/b05aa> (Accessed: 16.01.2023). (In Russ)
2. OFS.1.8.1.0001.15 Medicinal preparations from human blood plasma // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2. – 2018. – P. 3079-3083. Available at : <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/1267/> (Accessed: 18.01.2023). (In Russ)
3. Sharapova I. Russian pharmaceutical market in 2021 / I. Sharapova, S. Shulyak, Yu. Nechaeva, Zh. Gadzhieva // DSM Group. 2021. P. 39-55. Available at : <https://dsm.ru/docs/Report2021RU.pdf> (Accessed: 18.02.2023). (In Russ)
4. On increasing the procurement of blood plasma for the production of medicines by institutions of the Blood Service of the Federal Medical and Biological Agency and constituent entities of the Russian Federation for the period up to 2030: Decree of the Government of the Russian Federation No. 291-r dated February 9, 2023 // Pharmaceutical Bulletin. Available at: <https://pharmvestnik.ru/documents/291-r-ot-09-02-2023.html> (Accessed: 25.02.2023). (In Russ)
5. Nevinnaya I. In Russia, blood donation by donors is growing: the concept of increasing the procurement of blood plasma has been approved // RG.RU. 2023. Available at: <https://rg.ru/2023/02/11/v-rossii-rastet-sdacha-krovi-donorami-utverzhdena-konceptsiia-uvlicheniia-zagotovki-plazmy-krovi.html> (Accessed: 26.02.2023). (In Russ)

УДК 615.1:658.787

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АВТОМАТИЗАЦИИ СКЛАДА ГОТОВОЙ ПРОДУКЦИИ**Ермуханбетова А.А.**, студ. 4 курсаНаучный руководитель: **Кадырбаева Г.М.**, PhD

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

050012, г. Алматы, ул. Толе би, 94, Республика Казахстан

E-mail: azharyermukhanbetova@gmail.com

В данной работе была охарактеризована значимость и причины необходимости автоматизации на складах готовой продукции в фармацевтическом производстве, приведены примеры программ, систем и электронных устройств, обеспечивающих автоматизацию в таких сферах работы склада, как валидация склада, контроль условий хранения, учет и прослеживание товаров, кодирование, пожарная и охранная безопасность.

Ключевые слова: *склад готовой продукции, автоматизация, фармацевтическое производство, фармацевтическая продукция, хранение, компьютеризированные системы, программное обеспечение, электронные датчики.*

В современном мире особенно важно внедрять элементы автоматизации в работу и логистические процессы склада. Автоматизация обеспечивает высокую эффективность хранения и оптовой реализации продукции фармацевтического предприятия; оптимизацию и ускорение логистических процессов на складе; надлежащий контроль параметров склада, влияющих на качество продукции; прослеживаемость процессов товарооборота. Также автоматизация склада дает возможность для экономии трудовых, временных ресурсов, устраняет большинство ошибок, которые могут быть совершены вследствие человеческого фактора. В нынешних условиях внедрение соответствующих технологий обеспечивает высокую конкурентоспособность всего предприятия.

Целью работы является охарактеризовать способы и значимость автоматизации работы склада готовой продукции на фармацевтическом производстве. Исходя из поставленной цели, были решены следующие задачи работы:

1. Определить сферы работы на складе готовой продукции, в которых могут быть внедрены элементы автоматизации;
2. Охарактеризовать методы автоматизации, применимые на складе готовой продукции в зависимости от сферы работы на складе;
3. Описать существующий опыт и современные элементы автоматизации, используемые на фармацевтических складах

Склад готовой продукции – это организационная и логистическая структура фармацевтического производства, предназначенная для хранения и передачи фармацевтической продукции, произведенной предприятием, на дальнейшую оптовую реализацию непосредственно со склада или через посредников. Это структурное подразделение обеспечивает эффективность товарооборота, а следовательно, и эффективность деятельности всего фармацевтического предприятия, связанной с реализацией производимых им лекарственных средств [1].

Согласно Стандарту надлежащей дистрибуторской практики, «склад – комплекс специализированных помещений, оборудования, технических средств, предназначенных для приемки, хранения и реализации лекарственных средств» [2]. Склад готовой продукции – это не только помещения хранения лекарственных средств, но и систематизированный и слаженный комплекс оборудования с различными функциями. Например, для работы с товаром выделяют следующие виды оборудования:

- Технологическое
- Подъемно-транспортное
- Весозмерительное
- Фасовочное [3]

Также имеются приборы, выполняющие функции сигнализации, контрольно-измерительные функции и т.д. Стандарт GDP (Good distribution practice) приводит следующую классификацию наиболее важного оборудования склада: кондиционеры, холодильные камеры (холодильники) или устройства, охранная и пожарная сигнализация, системы контроля доступа, вентиляционная система, система увлажнения и (или) осушения воздуха, термогигрометры (психрометры) или иное оборудование, используемое для регистрации температуры и влажности, оборудование, используемое для транспортировки [2].

В настоящее время предпочтительно, чтобы часть систем и оборудования на складе готовой продукции функционировала автоматически. Также автоматизация желательна для некоторых процессов на складе, таких как управление движением товара на складе, учет товаров, контроль условий хранения фармацевтической продукции и др. Автоматизация в данной области имеет следующие преимущества:

- Снижение воздействия человеческого фактора на процессы на складе, соответственно снижение количества ошибок [4];
- Упрощение, оптимизация, повышение эффективности складских операций;
- Экономия времени;
- Упрощение работы персонала;
- Ускоренное получение структурированной информации в режиме реального времени;
- Возможность прослеживать эффективность и результативность работы склада для дальнейшего принятия стратегических решений по оптимизации его деятельности;
- Возможность прослеживать статус товара для принятия решения о его передаче на другую складскую операцию [5].

Вследствие следующих преимуществ автоматизация процессов на складе способствует его слаженной работе и высокой конкурентоспособности всего фармацевтического предприятия.

В элементы автоматизации склада входят компьютеризированные системы, программное обеспечение, специализированные электронные датчики и приборы [5]. Автоматизация затрагивает следующие сферы работы на складе готовой продукции:

1. Валидация склада.

Одним из элементов валидации склада является температурное картирование. Оно является обязательным для проведения согласно нынешним нормативным требованиям Республики Казахстан (Об утверждении надлежащих фармацевтических практик: Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15). Посредством температурного картирования определяется характер распределения температуры в помещениях и отдельных зонах, устанавливаются горячие и холодные точки, прослеживается влияние различных явлений, систем, оборудования на температурный режим склада. Благодаря проведению этого исследования обеспечивается дальнейший контроль условий хранения, так как температурное картирование необходимо для дальнейшего определения мест установки приборов и датчиков мониторинга температуры [6].

Для проведения температурного картирования используются беспроводные дата-логгеры. Логгеры работают по принципу датчиков температуры. Они получают информацию о температуре воздуха на складе, преобразовывают поступившую информацию в электрический сигнал, который в дальнейшем передается в читаемой форме на специальное устройство отображения полученной информации [7]. Логгеры, после их соответствующего программирования, регистрируют температуру через определенные промежутки времени и передают данные на программное обеспечение (компьютер) [8]. Все это происходит автоматически, без участия человека. Примером программного обеспечения, которое занимается получением и обработкой информации с логгеров, является iButtonDataLoggerRevisor (iBDL_R) [9]. Также для обработки данных, полученных в результате температурного картирования, используется программа HeatMap Builder [6].

2. Контроль условий хранения

Условия хранения на складе, которые подлежат постоянному контролю – это температура и относительная влажность. Проверяют данные показатели не реже одного раза в сутки. Для этого используют приборы для регистрации температуры и влажности [10]. Такие приборы могут работать автоматизировано, без участия человека измеряя температуру и относительную влажность помещения. Такие устройства служат также системой сигнализации о выходе параметров микроклимата склада готовой продукции за пределы допустимых норм. Сигнализация осуществляется за счет SMS-оповещения с указанием значения температуры [11].

Также следует рассмотреть BMS (Building Management System) – автоматизированную систему, также предназначенную для контроля и мониторинга параметров микроклимата. Она состоит из 3 уровней:

- Уровень датчиков температуры и влажности, а также полученных с помощью них данных;
- Уровень контроллеров и модулей. Модули расположены в шкафах автоматики, их функция – регистрация сигналов специфического для них вида. Контроллеры подсоединяются к самим датчикам, к системе сигнализации, сенсорной и диодной системе отображения информации. Система сигнализации использует для оповещения персонала и звуковой и визуальный (свет) сигнал;
- Уровень BMS – центр всей системы мониторинга температуры и влажности. Это программное обеспечение, которое собирает, систематизирует данные и управляет предыдущими уровнями [12].

3. Учет и отслеживание товаров

В данной области внедряются специальные программы и электронные устройства в таких сферах, как приемка, распределение, хранение, комплектация и отгрузка [1]. Автоматизация позволяет передать деятельность по регистрации, отслеживанию товаров, анализу данных, хранению документации специальному программному обеспечению [5].

Примеры соответствующих программ и оборудования, применяемых для автоматизации склада:

1. WMS-система Logistics Vision Suite (Warehouse management system) – настраиваемая программа, обладающая широким спектром функционала, подобранного в соответствии с техническим заданием заказчика. Она позволяет эффективно распределять задания между персоналом и техникой, вести учет сроков годности фармацевтической продукции и прослеживать их условия хранения, оптимизировать и регулировать складские операции на складе [4]. Система WMS может быть интегрирована с другими программами, например с WCS (Warehouse control system) – системой контроля склада, как в случае решения Savanna.NET® от Westfalia [13]. WCS-система позволяет организовывать перемещение товара внутри склада за счет выдачи заданий для автоматизированного оборудования [14].

2. Радиопаллет – тележка с дистанционным управлением с компьютера или специального гаджета, предназначенная для перемещения паллет с товаром по складу. В час такая тележка способна перевозить до 50 паллет.

3. VoicePicking – голосовой помощник, инструктирующий персонал при выполнении операций по комплектации, а также указывающий на маршрут, который сотруднику необходимо пройти для выполнения задания.

4. Put to Light – технология, предназначенная для устранения ошибок при комплектации товаров, работающая по принципу светового индикатора месторасположения необходимой продукции. Также она способствует экономии времени при поиске необходимого товара и его местонахождения [15].

4. Кодирование

Технологии кодирования товаров необходимы для автоматического учета продукции на складе и отслеживания ее передвижения. Данные технологии включают в себя приборы для нанесения соответствующих кодов или меток, про-

граммное обеспечение, которое ведет учет товара по присвоенному ему коду/метке, сканеры для считывания информации с метки или кода на товаре. Существует 2 вида технологий кодирования товаров:

- RFID – радиометки (Radio Frequency Identification)
- Штрихкодирование [5]

5. Пожарная и охранная безопасность

Противопожарные датчики и сигнализация необходимы для своевременного оповещения персонала о начале задымления или возгорания, некоторые системы способны оповещать персонал о путях эвакуации. Такие автоматические системы быстро и эффективно способствуют защите персонала, товаров и здания от пожаров [16].

Охранную безопасность склада обеспечивают системы контроля доступа (кодовые замки на дверях, электромагнитные карты-пропуска), системы слежения (звуко-, фото-, видеозаписывающие устройства), системы сигнализации, работающие совместно с датчиками (датчики удара, инфракрасные) [17].

Заключение. Таким образом, на складе готовой продукции фармацевтического производства автоматизация позволяет оптимизировать процессы на складе готовой продукции различными способами, как использование программ и компьютеризированных систем, электронных устройств и датчиков, соответствующего оборудования. Внедрение данных элементов автоматизации позволяет повышать эффективность проведения контроля и управления товарами, персоналом, условиями хранения фармацевтической продукции, документацией, оборудованием. Благодаря этому повышается уровень развития всего фармацевтического предприятия в сфере логистики, хранения товаров и продаж, что доказывает значимость введения элементов автоматизации на складе готовой продукции.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

81.89.15: Технические средства на базах и складах

81.89.75: Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование складского хозяйства

ЛИТЕРАТУРА

1. Прядко Д. В., Фомина И. Г. Оптимизация складской логистики на фармацевтическом предприятии // Современные проблемы менеджмента. 2020. С. 134-137.
2. Об утверждении надлежащих фармацевтических практик: Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15 // Adilet. Информационно-правовая система нормативных правовых актов Республики Казахстан. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022167> (Дата обращения: 23.02.2023).
3. Василенко А. Ю., Романовская Д. Л. Оборудование склада и применение системы WMS как инструменты повышения эффективности складской деятельности // НИРС-2020. Минск: БНТУ. 2020. С. 99.
4. Локтев О. Автоматизация склада на базе WMS. Основные этапы внедрения системы // Логистика. 2012. № 8. С. 33-35.
5. Гимельштейн Е. А., Годван Д. Ф., Иконников Н. Е. Логистика склада. Процессы внедрения автоматизации в современные склады // Бизнес-образование в экономике знаний. 2021. № 1. С. 14-17.
6. Лоозе В. В., Зарипов И. С., Костромина Т. Г., Оськина Т. А. Картирование температурно-влажностного режима складских помещений для длительного хранения // Инновационные технологии производства и хранения материальных ценностей для государственных нужд. 2021. № 16. С. 142-150.
7. Гафуров Р. Т., Гафуров Н. М., Малез Е. А., Достовалов Н. Н. Разработка и испытание регистратора температуры // Интерэкспо Гео-Сибирь. 2022. № 2. С. 13-18.
8. Смышляев А. И., Семакин Ф. Н., Спиридонова А. А. Квалификация складских помещений, предназначенных для хранения лекарственных средств // Инновационные технологии в электронике и приборостроении. Т. 1. Москва. 2020. С. 474-478.
9. Овчаренко А. Г., Левина И. С., Смирнов В. В. Обеспечение качества процесса термокартирования склада лекарственных препаратов // Измерения, автоматизация и моделирование в промышленности и научных исследованиях (ИАМП-2021). 2021. С. 82-83.
10. Об утверждении правил хранения и транспортировки лекарственных средств и медицинских изделий: Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-19 // Adilet. Информационно-правовая система нормативных правовых актов Республики Казахстан. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022230> (Дата обращения: 23.02.2023).
11. Система мониторинга температуры для фармацевтических складов // BS Group Company. URL: <https://bsgc.kz/farmatsevtika/shkaf-kontrolya-temperatury-dlya-skladov> (Дата обращения: 23.02.2023).
12. Лобанова Е. Н. Холодовая цепь для хранения и транспортировки термолабильных лекарственных препаратов // Молодая фармация – потенциал будущего. Санкт-Петербург. 2022. С. 745-752.
13. The link that holds the entire facility together // Savanna.NET® Warehouse Execution System. URL: <https://www.savanna.net/warehouse-execution-system> (Дата обращения: 26.02.2023).
14. Нужна ли нам отдельная WMS (система управления складом)? Аргументы “за” WCS (систему контроля склада) в Microsoft Dynamics AX // Neti. URL: <https://dynamics.i-neti.ru/stati/nuzhna-li-nam-otdelnaya-wms-sistema-upravleniya-skladom-argumenty-za-wcs-sistemu-kontrolya-sklada-v-microsoft-dynamics-ax/> (Дата обращения: 26.02.2023).
15. Чиждова Н. Е., Унгуриян Е. В. Новые технологии в процессах хранения и распределения товаров // Донецкие чтения 2022: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности. Том 5: Экономические науки. Часть 2. Донецк: Изд-во ДонНУ. 2022. С. 78-80.

16. Высоккая Е. А., Бородин Е. Ю. Анализ систем оповещения и обеспечения пожарной безопасности предприятия // Современные научно-практические решения XXI века. 2016. С. 19-24.
17. Козлов А. С., Карпова Н. П. Современные охраняемые системы складов // Safety of a person and society. Prague. 2014. С. 58-61.

SUMMARY

AUTOMATION IN THE WAREHOUSE OF FINISHED PRODUCTS IN PHARMACEUTICAL PRODUCTION

Ermukhanbetova A.D., 4th year student

Supervisor: Kadyrbaeva G.M., PhD

Asfendiyarov Kazakh National Medical University

050012, Almaty, 94 Tole bi str., Republic of Kazakhstan

E-mail: azharyermukhanbetova@gmail.com

In this paper, the significance and reasons for the need for automation in finished product warehouses in pharmaceutical production were characterized, examples of programs, systems and electronic devices that provide automation in such areas of warehouse operation as warehouse validation, control of storage conditions, accounting and tracking of goods, coding, fire security and security were given.

Keywords: *finished product warehouse, automation, pharmaceutical production, pharmaceutical products, storage, computerized systems, software, electronic sensors.*

REFERENCES

1. Pryadko D. V., Fomina I.G. Optimizatsiya skladskoj logistiki na farmacevticheskom predpriyatii // Sovremennye problemy menedzhmenta. 2020. P. 134-137. (in Russ)
2. Ob utverzhdenii nadležashchih farmacevticheskikh praktik: Prikaz i.o. Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazahstan ot 4 fevralya 2021 goda № KR DSM-15 // Adilet. Information and legal system of normative legal acts of the Republic of Kazakhstan. Available at: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022167> (Accessed: 23.02.2023). (in Russ)
3. Vasilenko A. Yu., Romanovskaya D. L. Oborudovanie sklada i primenenie sistemy WMS kak instrumenty povysheniya effektivnosti skladskoj deyatel'nosti // NIRS-2020. Minsk : BNTU. 2020. P. 99. (in Russ)
4. Loktev O. Avtomatizatsiya sklada na baze WMS. Osnovnye etapy vnedreniya sistemy // Logistika. 2012. Vol. 8(69). P. 33-35. (in Russ)
5. Gimel'shtejn E. A., Godvan D. F., Ikonnikov N.E. Logistika sklada. Processy vnedreniya avtomatizatsii v sovremennye sklady // Biznes-obrazovanie v ekonomike znaniy. 2021. N 1. P. 14-17. (in Russ)
6. Looze V. V., Zaripov I. S., Kostromina T. G., Os'kina T. A. Kartirovanie temperaturno-vlazhnostnogo rezhima skladskih pomeshchenij dlya dlitel'nogo hraneniya // Innovatsionnye tekhnologii proizvodstva i hraneniya material'nyh cennostej dlya gosudarstvennyh nuzhd. 2021. N 16. P. 142-150. (in Russ)
7. Gafurov R. T., Gafurov N. M., Malezh E. A., Dostovalov N. N. Razrabotka i ispytanie registratora temperatury // Interekspo Geo-Sibir'. 2022. N 2. P. 13-18. (in Russ)
8. Smyshlyaev A. I., Semakin F. N., Spiridonova A. A. Kvalifikatsiya skladskih pomeshchenij, prednaznachennyh dlya hraneniya lekarstvennyh sredstv // Innovatsionnye tekhnologii v elektronike i priborostroenii. Vol. 1. Moscow. 2020. P. 474-478. (in Russ)
9. Ovcharenko A. G., Levina I. S., Smirnov V. V. Obespechenie kachestva processa termokartirovaniya sklada lekarstvennyh preparatov // Izmereniya, avtomatizatsiya i modelirovanie v promyshlennosti i nauchnyh issledovaniyah (IAMP-2021). 2021. P. 82-83. (in Russ)
10. Ob utverzhdenii pravil hraneniya i transportirovki lekarstvennyh sredstv i medicinskih izdelij: Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazahstan ot 16 fevralya 2021 goda № KR DSM-19 // Adilet. Information and legal system of normative legal acts of the Republic of Kazakhstan. Available at: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022230> (Accessed: 23.02.2023). (in Russ)
11. Sistema monitoringa temperatury dlya farmacevticheskikh skladov // BS Group Company. Available at: <https://bsgc.kz/farmatsevtika/shkaf-kontrolya-temperatury-dlya-skladov> (Accessed: 23.02.2023). (in Russ)
12. Lobanova E. N. Holodovaya cep' dlya hraneniya i transportirovki termolabil'nyh lekarstvennyh preparatov // Molodaya farmatsiya – potencial budushchego. Saint Petersburg. 2022. P. 745-752. (in Russ)
13. The link that holds the entire facility together // Savanna.NET® Warehouse Execution System. URL: <https://www.savanna.net/warehouse-execution-system> (Accessed: 26.02.2023).
14. Nuzhna li nam otdel'naya WMS (sistema upravleniya skladom)? Argumenty "za" WCS (sistemu kontrolya sklada) v Microsoft Dynamics AX // Neti. Available at: <https://dynamics.i-neti.ru/stati/nuzhna-li-nam-otdelnaya-wms-sistema-upravleniya-skladom-argumenty-za-wcs-sistemu-kontrolya-sklada-v-microsoft-dynamics-ax/> (Accessed: 26.02.2023). (in Russ)
15. Chizhova N. E., Unguryan E. V. Novye tekhnologii v processah hraneniya i raspredeleniya tovarov // Doneckie chteniya 2022: obrazovanie, nauka, innovatsii, kul'tura i vyzovy sovremennosti. Vol. 5: Ekonomicheskie nauki. Part 2. Donetsk: Publishing House of DonNU, 2022. P. 78-80. (in Russ)
16. Vysockaya E. A., Borodina E. YU. Analiz sistem opoveshcheniya i obespecheniya pozharnoj bezopasnosti predpriyatiya // Sovremennye nauchno-prakticheskie resheniya XXI veka. 2016. P. 19-24. (in Russ)

17. Kozlov A. S., Karpova N. P. *Sovremennye ohrannye sistemy skladov // Safety of a person and society*. Prague. 2014. P. 58-61. (in Russ)

УДК 61:615.1

АНАЛИЗ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Есикова А.Д., студ. 5 курса

Руководители: Наркевич И.А., д. фарм. н., проф. (ORCID: 0000-0002-5483-6626)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А

E-mail: anastasiya.esikova@spcru.ru

В работе проведена оценка параметров экономической и физической доступности фармакотерапии социально значимых заболеваний. Полученные результаты демонстрируют относительно высокие параметры экономической доступности в рамках сегмента воспроизведенных лекарственных препаратов для терапии сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. Стоит отметить, что приемлемые значения линейного индекса дистрибуции зафиксированы только для лекарственных препаратов для терапии сердечно-сосудистых заболеваний. При этом доступность терапии ВИЧ, гепатита С, онкологический заболеваний остается сравнительно низкой.

Ключевые слова: доступность лекарственных средств, лекарственное обеспечение, социально значимые заболевания.

Одной из приоритетных целей развития международного сообщества, обозначенной в резолюции Организации Объединенных Наций «Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года», является обеспечение здорового образа жизни и содействие благополучию для всего населения в любом возрасте, в том числе путем повышения доступности эффективных и безопасных лекарственных препаратов (ЛП) [1].

Повышение доступности лекарственных средств является одной из задач государственной политики РФ в области развития здравоохранения. При этом вопросы доступности ЛП для терапии социально значимых заболеваний (СЗЗ) стоят особенно остро, поскольку данные патологии наносят колоссальный ущерб обществу, обусловленный временной и стойкой потерей трудоспособности и преждевременной смертностью населения [2].

Важно подчеркнуть, что ограничение доступа к лекарственным препаратам на амбулаторном этапе приводит к недостаточному контролю над хронически протекающими заболеваниями, увеличению числа госпитализаций и их продолжительности, что в свою очередь приводит к увеличению расходов системы здравоохранения [2,3].

Цель работы: оценка доступности ЛП для терапии социально значимых заболеваний на амбулаторном этапе.

Материалы и методы. Анализ экономической доступности ЛП для терапии СЗЗ, базировался на методике ВОЗ Health Action International. Информационную базу исследования составили данные аналитического агентства AlphaRM (по состоянию на 26.12.2022). Массив данных сформирован на основе фискальных данных АО. Исследование проводили на генеральной совокупности АО РФ (69 050 АО).

Результаты. На первом этапе исследования была проведена оценка объема потребления ЛП для терапии СЗЗ. Установлено, что за исследуемый период с 2012 – 2021 гг. объем российского фармацевтического рынка в рамках исследуемого сегмента увеличился на 217% в стоимостном и на 164% в натуральном выражении (рис. 1,2).

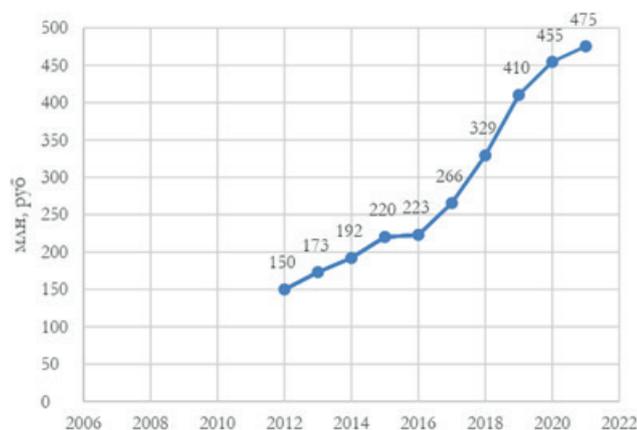


Рисунок 1. Объем потребления ЛП для терапии СЗЗ в стоимостном выражении

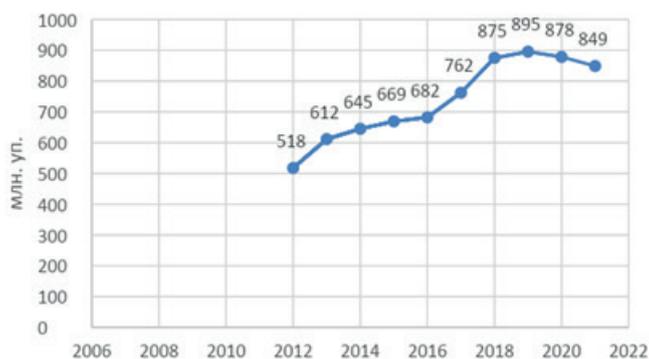


Рисунок 2. Объем потребления АП для терапии ССЗ в натуральном выражении

Важно подчеркнуть, что наибольший объем потребления в коммерческом сегменте фармацевтического рынка характерен для АП, предназначенных для терапии сердечно-сосудистых заболеваний – 90% и 82% в натуральном и стоимостном выражении соответственно, а также АП для терапии сахарного диабета 2-го типа – 56% в натуральном выражении и 36% в стоимостном выражении (таб. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что 9% АП для терапии гепатита С и 9% АП для терапии онкологических заболеваний приобретается за счет средств граждан.

Таблица 1 – Оценка потребления АП для терапии ССЗ в коммерческом сегменте фармацевтического рынка

ССЗ	Суммарный объем потребления (2021г)		Объем потребления в коммерческом сегменте (%)	
			натуральном выражении	стоимостном выражении
ВИЧ	16,8 млн упаковок	36 млрд рублей	0,3%	0,2%
Гепатит С	7,8 млн упаковок	6,5 млрд рублей	1,6%	1,3%
Туберкулез	7,4 млн упаковок	4,2 млрд рублей	0,2%	0,2%
Сахарный диабет 2 типа	85 млн упаковок	61 млрд рублей	56%	36%
Сердечно-сосудистые заболевания	714 млн упаковок	182 млрд рублей	90%	82%
Онкологические заболевания	2,5 млн упаковок	180 млрд рублей	9%	1%

На следующем этапе исследования была проведена оценка показателей экономической и физической доступности АП. С целью максимально корректной оценки был определен перечень МНН АП, приобретаемых за счет средств граждан. Для каждой товарной позиции были определены: коэффициент экономической доступности (ГА) – число дней, которые должен отработать человек с минимальным размером оплаты труда, чтобы приобрести АП в объеме месячной потребности и линейный индекс дистрибуции (LID) – процентное отношение количества аптечных организаций (АО), в которых АП присутствовал в ассортименте на момент сбора данных, и общим количеством АО. Полученные результаты сравнивались с референсными показателями и группировались по типам нозологических форм.

Показано, что сравнительно высокими параметрами экономической доступности характеризуются АП для лечения туберкулеза, а также воспроизведенные АП для терапии сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. При этом терапия ВИЧ, гепатита С, онкологических заболеваний остается экономически недоступной для населения. Важно подчеркнуть, что только АП для терапии сердечно-сосудистых заболеваний демонстрируют приемлемые параметры физической доступности (таб. 2).

Таблица 2 – Анализ доступности АП для терапии социально значимых заболеваний

ССЗ	Уровень экономической доступности			Уровень физической доступности
	О*	ВГ*	LRG*	
ВИЧ	0%	9%	12,5%	0%
Гепатит	0%	0%	0%	0%
Туберкулез	100%	66,7%	75%	0%
Сахарный диабет 2 типа	7%	83,3%	35%	18%
Сердечно-сосудистые заболевания	50%	85,7%	100%	95,6%
Онкологические заболевания	2,5%	1,5%	2,5%	1,5%

*Примечание: О – оригинальные лекарственные препараты; ВГ – брендированные воспроизведенные лекарственные препараты; LRG – воспроизведенные лекарственные препараты с минимальной ценой

Заключение. Полученные результаты демонстрируют значительное увеличение потребления ЛП для терапии СЗЗ (217% в стоимостном и на 164% в натуральном выражении). При этом приобретение ЛП за счет средств граждан характерно для ЛП, предназначенных для терапии сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, которые в свою очередь характеризуются относительно высокими параметрами экономической доступности в рамках сегмента воспроизведенных ЛП. Стоит отметить, что приемлемые значения LID были зафиксированы только для ЛП для терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года: Декларация генеральной ассамблеи ООН от 25 сентября 2015 года // Консорциум Кодекс. Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/420355765> (Дата обращения 10.10.2020).

2. Тельнова Е. А. Анализ и оценка проблем лекарственного обеспечения российской федерации в современных условиях // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021. Т. 29. N 3. 2021. С. 415-420.

3. Медведева Д. М., Наркевич И. А., Немытых О. Д. Анализ доступности лекарственных препаратов для детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021. Т. 14. N 2. С. 167-179.

SUMMARY

THE ANALYSIS OF AVAILABILITY AND AFFORDABILITY OF DRUGS FOR THE THERAPY OF SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES

Esikova A.D., 5th year student

Supervisors: Narkevich I.A., Ph.D., prof (ORCID: 0000-0002-5483-6626)

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197022, Russia, Saint-Petersburg, prof. Popova street, 14A

E-mail: anastasiya.esikova@spcpu.ru

The paper assessed the parameters of economic and physical availability of pharmacotherapy for socially significant diseases. The results demonstrate relatively high affordability parameters within the segment of generic drugs for the treatment of cardiovascular diseases and type 2 diabetes. It should be noticed that acceptable values of the linear distribution index were recorded only for the drugs for the treatment of cardiovascular diseases. At the same time, the availability of therapy for HIV, hepatitis C and oncological diseases remains relatively low.

Keywords: *availability of medicines, drug supply, socially significant diseases.*

REFERENCES

1. UN General Assembly Declaration of September 25, 2015 «Transforming our world: the 2030 Agenda Sustainable Development» // Code Consortium. Electronic fund of legal and normative-technical documents. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/420355765> (Accessed: 10.10.2020). (in Russ)

2. Telnova E. A. Analysis and assessment of the problems of drug provision in the Russian Federation in modern conditions // Problems of social hygiene, health care and history of medicine. Vol. 29(3). 2021. P. 415-420. (in Russ)

3. Medvedeva D. M., Narkevich I. A., Nemytykh O. D. Analysis of the availability of drugs for children in need of palliative care // Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2021. Vol. 14(2). N. 167-179. (in Russ)

УДК 615.21; 616.853; 332.1

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

Журавлев Д.А., ст. преподаватель кафедры фармации с курсом ПО

Научный руководитель: Петрухина И.К., д. фарм. н., доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1, Российская Федерация

E-mail: dmitriizhur8@gmail.com

Проведен анализ стандартов оказания медицинской помощи пациентам с эпилепсией, а также программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Красноярском крае и перечней ЖНВЛП.

Лекарственное обеспечение пациентов региональных льготополучателей осуществляется в соответствии с территориальной программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Ряд препаратов, рекомендованных стандартами лечения, не включены в перечень ЖНВЛП, их назначение возможно только по решению врачебной комиссии.

Ключевые слова: *эпилепсия, льготное лекарственное обеспечение, Красноярский край, противозепилептические препараты, стандарты оказания медицинской помощи, клинические рекомендации.*

По данным ВОЗ, во всем мире около 50 млн человек страдают эпилепсией, это одно из самых распространенных неврологических заболеваний в глобальных масштабах. Оценки уровня распространенности эпилепсии существенно отличаются по данным разных исследований, странам и регионам. При этом большинство оценок находится в диапазоне от 5 до 8 на 1000 жителей в странах с высоким уровнем доходов и до 10 на 1000 жителей в странах с низким уровнем доходов [1, 2].

Ежегодно около 2 млн. человек заболевают эпилепсией, а около 10 млн. становятся инвалидами. Но преобладающую часть больных с впервые установленным диагнозом «эпилепсия» можно успешно лечить с помощью своевременных противозепилептических препаратов [3]. Через два года – пять лет такой терапии примерно 70% детей и 60% взрослых людей могут прекратить прием лекарств без риска рецидива [4].

Красноярск и Красноярский край относятся к регионам с высокой распространенностью эпилепсии [5].

Целью данного исследования является анализ стандартов оказания медицинской помощи пациентам с эпилепсией в Красноярском крае.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить стандарты оказания медицинской помощи и клинические рекомендации по лечению пациентов с эпилепсией.
2. Сравнить программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Красноярском крае и перечни ЖНВЛП.

Материалы и методы. Материалами служили нормативные и правовые акты по организации лекарственного обеспечения льготополучателей, стандарты оказания медицинской помощи и клинические рекомендации по лечению пациентов с эпилепсией.

Результаты и обсуждение. Нормативными правовыми актами Российской Федерации предусмотрено, что пациенты с эпилепсией имеют право на льготное обеспечение лекарственными препаратами. Финансирование льготного лекарственного обеспечения осуществляется за счет средств федерального или регионального бюджетов.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано большое количество противозепилептических препаратов (ПЭП), которые принято делить на препараты 1–3 поколений в зависимости от времени их создания. К I поколению относят бромиды, барбитураты (фенобарбитал, примидон, бензонал), бензодиазепины (клоназепам, диазепам, нитразепам), гидантоины (фенитоин), ко II – сукцинимиды (этосуксимид), карбамазепин, группу производных вальпроевой кислоты, бензодиазепины (лоразепам, клобазам) и к III («новые и новейшие») – бриварацетам, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, топирамат, фелбамат, вигабатрин, габапентин, тиагабин, окскарбазепин, перампанел, прегабалин, руфинамид, зонисамид эслицарбазепин [6].

С учетом порядков оказания медицинской помощи и на основе стандартов медицинской помощи, а также с учетом особенностей половозрастного состава населения, уровня и структуры заболеваемости населения Российской Федерации, основанных на данных медицинской статистики, формируются программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Порядок оказания медицинской помощи разрабатывается по отдельным ее видам, профилям, заболеваниям или состояниям (группам заболеваний или состояний) и включает в себя:

- этапы оказания медицинской помощи;
- правила организации деятельности медицинской организации (ее структурного подразделения, врача);
- стандарт оснащения медицинской организации, ее структурных подразделений;
- рекомендуемые штатные нормативы медицинской организации, ее структурных подразделений;
- иные положения исходя из особенностей оказания медицинской помощи.

Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» с 1 января 2013 года медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации. В соответствии с Законом N 323-ФЗ порядки оказания медицинской помощи, стандарты медицинской помощи, порядки проведения медицинских осмотров, диспансеризации, диспансерного наблюдения, а также критерии качества медицинской помощи утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Для лечения эпилепсии применяются стандарты оказания медицинской помощи, утвержденные министерством здравоохранения Российской Федерации. Данные стандарты утверждают порядок оказания медицинской помощи на различных этапах лечения (первичная медико-санитарная помощь, специализированная медицинская помощь, скорая медицинская помощь). Лечение эпилепсии в соответствии со стандартами осуществляется с применением противозепилептических препаратов.

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1107н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии в фазе ремиссии»,
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1404н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии (фаза диагностики и подбора терапии)»,
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1439н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при генерализованной эпилепсии»,
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1440н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при генерализованной эпилепсии в фазе ремиссии»,
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1514н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при органических, включая симптоматические, психических расстройствах, психозах в связи с эпилепсией в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета)»,
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1515н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при органических, включая симптоматические, психических расстройствах, деменции в связи с эпилепсией в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета)»,
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1517н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при органических, включая симптоматические, психических расстройствах, депрессивных и тревожных расстройствах в связи с эпилепсией»,
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1518н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при органических, включая симптоматические, психических расстройствах, депрессивных и тревожных расстройствах в связи с эпилепсией»,
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1519н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при органических, включая симптоматические, психических расстройствах, деменции в связи с эпилепсией»,
10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1541н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при эпилепсии»,
11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1695н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при эпилепсии»,
12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 июля 2016 г. № 468н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при судорогах, эпилепсии, эпилептическом статусе».

Во все стандарты включены препараты вальпроевой кислоты. Наблюдается широкое использование препаратов 3 поколения. Среди препаратов 1 поколения используют диазепам, клоназепам, фенobarбитал, при этом фенobarбитал применяется в основном при первичной медико-санитарной помощи. Все стандарты предусматривают применение карбамазепина, леветирацетам и топирамата, также используются ламотриджин и окскарбазепин. Зонисамид, прегабалин и эсикарбазепин ацетат применяются при первичной медико-санитарной помощи.

Назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в стандарты медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии, созданной в соответствии со ст. 48 Закона №323-ФЗ.

Обращает внимание давний срок утверждения стандартов. Все стандарты были приняты в 2012 году и с тех пор не пересматривались, таким образом отсутствуют новейшие ПЭП.

Анализ перечней ЖНВЛП за 2012-2022 годы показал, что в перечень входят 6 из 8 препаратов 1 поколения (Бензобарбитал, Диазепам, Клоназепам, Нитразепам, Фенитоин, Фенobarбитал), 4 из 5 препаратов 2 поколения (Вальпроевая кислота, Карбамазепин, Лоразепам, Этосуксимид), 6 из 14 препаратов 3 поколения (Леветирацетам, Окскарбазепин, Прегабалин, Топирамат, с 2015 добавлен Лакосамид, в 2018 Перампанел). При этом множество препаратов 3 поколения (новые и новейшие) в перечень не входят.

Анализ территориальных программ края за 2012-2022 годы показал, что в перечень входят 6 из 8 препаратов 1 поколения (Бензобарбитал, Диазепам, Клоназепам, Фенobarбитал, с 2017 вошли Нитразепам и Фенитоин), 4 из 5 препаратов 2 поколения (Вальпроевая кислота, Карбамазепин, Этосуксимид, с 2017 вошел Лоразепам), 6 из 14 препаратов 3 поколения (Окскарбазепин и Топирамат с 2012, в 2017 были добавлены Лакосамид, Леветирацетам и Прегабалин, с 2018 Перампанел). В 2012 и 2013 в перечень входил Ламотриджин, но был исключен с 2014.

До 2017 года льготное лекарственное обеспечение за счет средств краевого бюджета проводилось на основании перечня лекарственных препаратов, входящих в «Территориальную программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Красноярском крае», при этом имело место различие в части ПЭП по сравнению с перечнем ЖНВЛП. С 2017 года перечни ЖНВЛП и территориальные программы края были приравнены, в территориальные программы вошли только препараты, входящие в перечень ЖНВЛП. Но в тоже время ряд препаратов, рекомендованных стандартами лечения, в перечень не были включены (препараты Габапентин, Зонисамид, Ламотриджин). Таким образом, их назначение возможно только по решению врачебной комиссии. Представляется целесообразным включение данных препаратов в перечень ЖНВЛП на федеральном уровне для возможности назначения пациентам с эпилепсией.

Заключение и выводы.

1. Лекарственное обеспечение пациентов с эпилепсией осуществляется как на федеральном, так и на региональном уровне.
2. Пациенты с эпилепсией имеют право на обеспечение бесплатными лекарственными препаратами независимо от наличия или отсутствия инвалидности.
3. Лекарственное обеспечение пациентов региональных льготополучателей осуществляется в соответствии с территориальной программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Программа включает лекарственные препараты, входящие в утвержденный перечень ЖНВЛП.
4. Назначение и применение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии, созданной в соответствии со ст. 48 Закона №323-ФЗ.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

76.01.00 ОБЩИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

76.01.11 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

ЛИТЕРАТУРА

1. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis/ Ngugi A. K. [et al.]. // Neurology. 2011. Vol. 77(10). P. 1005–1012.
2. Moshé S. L. [et al.]. Epilepsy: new advances // The Lancet. 2015. Vol. 385(9971). P. 884–898.
3. Крицкая Ю. А., Шнайдер Н. А., Ширшов Ю. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии в Забайкалье // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012. N 1. С. 23-28.
4. Бочанова Е. Н. [и др.]. Организация льготного лекарственного обеспечения больных эпилепсией в Красноярском крае // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015. N 3. С. 24-31.
5. Демьянова И. М. [и др.]. Клинико-эпидемиологические аспекты эпилепсии у детей и подростков, проживающих в Красноярском крае // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2017. Т. 96. N 1. С. 180-185
6. Власов П. Н. Перспективы применения новых противоэпилептических препаратов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. Т. 7. N 4. 2015. С. 40-49.

SUMMARY**REGIONAL FEATURES OF DRUG SUPPLY FOR PATIENTS WITH EPILEPSY
IN THE KRASNOYARSK REGION**

Zhuravlev D.A., senior lecturer of the Department of Pharmacy with a postgraduate education course
Supervisor: **Petrukhina I.K.**, Dr. Pharm. n., associate professor,
Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy,
Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia
Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky
660022, Krasnoyarsk, P. Zheleznyak str., 1, Russian Federation
E-mail: dmitriizhur8@gmail.com

An analysis of the standards for providing medical care to patients with epilepsy in the Krasnoyarsk Territory, as well as programs of state guarantees of free provision of medical care to citizens in the Krasnoyarsk Territory and lists of vital and essential drugs was carried out. Drug provision of patients of regional beneficiaries is carried out in accordance with the territorial program of state guarantees of free provision of medical care to citizens. A number of drugs recommended by the treatment standards are not included in the list of vital and essential drugs, their appointment is possible only by the decision of the medical commission.

Keywords: *epilepsy, preferential drug provision, Krasnoyarsk Territory, antiepileptic drugs, standards of medical care, clinical recommendations.*

REFERENCES

1. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis/ Ngugi A. K. [et al.]. // Neurology. 2011. Vol. 77(10). P. 1005–1012.
2. Moshé S. L. [et al.]. Epilepsy: new advances // The Lancet. 2015. Vol. 385(9971). P. 884–898.
3. Kritskaya Yu. A., Shnaider N. A., Shirshov Yu. A. Clinical and epidemiological characteristics of epilepsy in Transbaikalia // Epilepsy and paroxysmal conditions. 2012. N 1. P. 24-31. (in Russ)
4. Bochanova E. N. [et al.]. Organization of preferential drug provision for patients with epilepsy in the Krasnoyarsk Territory // Epilepsy and paroxysmal conditions. 2015. N 3. P. 180-185 (in Russ)
5. Demyanova I. M., Taranushenko T. E., Vshivkov D. A., Denisova Yu. E., Konkov N.A. Clinical and epidemiological aspects of epilepsy in children and adolescents living in the Krasnoyarsk Territory // Pediatrics. 2017. Vol. 96(1). P. 180-185 (in Russ)
6. Vlasov P. N. Prospects for the use of new antiepileptic drugs / Epilepsy and paroxysmal states 2015. Vol 7(4). 2015. P. 40-49. (in Russ)

УДК 658.5:615.15(045)

ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ С ПОТРЕБИТЕЛЯМИ В АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ: МОНИТОРИНГ И АНАЛИЗ

Заяц Е.С., студ. 5 курса

Руководитель: **Золотарёва Н.Г.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: Ekaterina.zayac@spcru.ru

Изучены основные требования нормативных правовых актов по обмену информацией с потребителями в аптечной организации. Рассмотрены инструменты мониторинга удовлетворенности требований потребителей. Представлены результаты обработки данных, полученных в ходе анкетирования специалистов аптечных организаций и потребителей товаров аптечного ассортимента и фармацевтических услуг.

Ключевые слова: *фармацевтическая деятельность, аптечная организация, система менеджмента качества, обратная связь с потребителем.*

Ключевой составляющей внешней среды аптечной организации (АО) являются покупатели, обратная связь (ОС) с которыми – необходимый информационный ресурс для совершенствования работы в целом, повышения эффективности системы менеджмента качества (СМК) организации, а также для формирования и расширения постоянной и лояльной базы покупателей. Внедряя комплекс мероприятий по мониторингу и анализу информации о восприятии потребителем выполнения организацией его требований, следует учитывать изменения в лицензировании фармацевтической деятельности. Постановление Правительства РФ от 31.03.2022 г. № 547 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности», вступившее в силу 1 сентября 2022 года, ввело отдельное лицензионное требование относительно СМК. Установлено, что в соответствии с Правилами Надлежащей аптечной практики (НАП) необходимо назначение лица, ответственного за внедрение и обеспечение системы качества, а также актуализацию стандартных операционных процедур (СОП). В свою очередь, прямым требованием НАП является «описание и анализ в СОП жалоб и предложений покупателей и принятия по ним решений». Кроме того, руководителем субъекта розничной торговли до сведения работников должна доводиться информация о результатах такой работы. В этой связи проведение исследований в части мониторинга и анализа ОС с потребителями АО представляет большой теоретический интерес и, несомненно, имеет практическую значимость.

Целью настоящей работы явилось изучение инструментов мониторинга и анализа ОС с потребителями в АО.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

- 1) Изучить нормативные правовые требования к СМК АО, в том числе по обмену информацией с потребителями и осуществлению результативных мероприятий по результатам анализа такой информации;
- 2) Провести анализ собранных статистических данных в части соблюдения требований АО по использованию инструментов мониторинга и анализа ОС с потребителями;
- 3) Изучить мнение потребителей об используемых каналах ОС и провести их оценку;
- 4) Разработать практические рекомендации для специалистов АО в части разработки и внедрения инструментов ОС с потребителями.

Методологическую основу работы составили нормативные правовые акты в области регулирования фармацевтической деятельности и менеджмента качества, публикации отечественных авторов, посвященные разработке и внедрению инструментов СМК в деятельность АО. Информационной базой исследования являлись объекты инфраструктуры и документация СМК исследуемых АО, обращения граждан, результаты анкетирования экспертов (фармацевтических работников) и посетителей АО. Сбор и обработка данных проводилась с помощью инструментов MS Excel 2016 и on-line анкетирование через сервисы Google. В процессе проведения исследования применялись следующие методы: системный, логический, контент-анализ, социологический (анкетирование), математический и графический методы.

Изучение нормативных правовых требований при осуществлении фармацевтической деятельности, к СМК АО позволило установить, что АО как субъект розничной торговли должна осуществлять мониторинг информации, полученной от потребителя. Должны быть установлены методы получения, анализа и использования такой информации, разработаны соответствующие СОП и другая документация СМК. При этом нормативные документы не устанавливают конкретных требований, в каком формате АО должны проводить исследования удовлетворенности потребителей. Традиционной формой обратной связи по-прежнему остается книга отзывов и предложений (требование НАП). Однако в рамках «регуляторной гильотины» с 1 января 2021 года отменен ключевой документ, регулирующий правила розничной торговли и обязанности АО как продавца – постановление Правительства РФ от 19.01.1998 № 55 «Об утверждении правил продажи отдельных видов товаров...». В новом документе (постановление Правительства РФ от 31.12.2020 N 2463 «Об утверждении Правил продажи товаров по договору розничной купли-продажи...»), субъекты розничной торговли не обязаны вести книгу отзывов и предложений и предоставлять её по требованию покупателя. В настоящее время альтернативной замены «книги» на законодательном уровне не предложено. В этой связи, изучение процесса ОС от потребителя приобретает особую актуальность и практическую значимость для АО.

Результаты первого этапа исследования – изучение требований нормативных правовых актов РФ, регламентирующих порядок разработки и внедрения инструментов ОС в АО, представлены в таблице 1. Идеологически, они соответствуют требованиям «ГОСТ Р ИСО 9001-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Требования»:

– п. 8.2.1 Связь с потребителем. Коммуникации с потребителями должны включать получение мнений и отзывов потребителей, относящихся к продуктам и услугам, включая претензии потребителей.

– п. 9.1.2 Удовлетворенность потребителя. Организация должна отслеживать данные, касающиеся восприятия потребителем степени, с которой выполнены его требования и ожидания. Организация должна определить методы для получения, мониторинга и анализа этих данных. Примеры мониторинга восприятия потребителей могут включать в себя опросы потребителей, отзывы потребителей о качестве поставленных продуктов и услуг [1].

Таблица 1 – Требования к организации ОС в АО

№ п/п	Нормативный документ	Требование
1.	Закон РФ от 07.02.1992 N 2300-1 (ред. от 05.12.2022) «О защите прав потребителей»	<ul style="list-style-type: none"> Статья 42.3. п. 1. Обращение потребителя может быть направлено в письменной форме на бумажном носителе или в электронной форме [2]. Статья 42.3. п. 2. Обращение потребителя может быть направлено по почте, с использованием информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», в том числе официального сайта <...>, единого портала государственных и муниципальных услуг, а также может быть принято при личном приеме заявителя [2].
2.	Постановление Правительства РФ от 31.12.2020 N 2463 «Об утверждении Правил продажи товаров по договору розничной купли-продажи ...»	В случае поступления претензии потребителя продавец направляет ему ответ в отношении заявленных требований [3].
3.	Приказ Минздрава России от 31.08.2016 N 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения»	<ul style="list-style-type: none"> Раздел III. п. 11. Руководитель субъекта розничной торговли анализирует систему качества в соответствии с утвержденным им планом-графиком. Анализ осуществляется посредством рассмотрения книги отзывов и предложений, анкет, устных пожеланий покупателей (обратная связь с покупателем). Раздел VIII. п. 60. Вопросы, касающиеся мероприятий по работе с отзывами и предложениями покупателей, должны анализироваться руководителем субъекта розничной торговли в соответствии с утвержденным планом-графиком. Раздел VIII. п. 68. В стандартных операционных процедурах должны быть описаны порядки: <ol style="list-style-type: none"> осуществления анализа жалоб и предложений покупателей и принятия по ним решений. анализ результативности проводимых мероприятий [4].
4.	Приказ Минтруда России от 22.05.2017 N 428н «Об утверждении профессионального стандарта "Специалист в области управления фармацевтической деятельностью"»	<ul style="list-style-type: none"> Трудовая функция: Управление качеством результатов текущей деятельности фармацевтической организации. Трудовые умения: Организовывать претензионную работу с потребителями. Трудовая функция: Организация информационной и консультационной помощи для населения и медицинских работников. Трудовые действия: Организация обратной связи с потребителями [5].
5.	Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 мая 2021 г. N 349н «Об утверждении профессионального стандарта "Фармацевт"»	<ul style="list-style-type: none"> Трудовая функция: Фармацевтическое консультирование. Трудовые действия: Регистрация обращений потребителей. [6].

Как показано в таблице 1, требования к АО в части организации ОС являются важной составляющей СМК и затрагивают организационные, инфраструктурные и документарные аспекты работы. Непосредственно отвечают за выполнение обозначенных требований – руководитель и ответственное лицо по качеству. Однако действующие профессиональные стандарты также напрямую определяют причастность всех фармацевтических работников к регистрации, отслеживанию и анализу полученных от потребителей данных.

На следующем этапе исследования было изучено мнение потребителей об используемых каналах ОС и проведена их оценка. С этой целью нами была разработана анкета при помощи инструмента «Google формы», а опрос проводился путем ее рассылки потребителям. Анкета включала 12 вопросов, структурированных по блокам. В первый блок вошли вопросы об используемых каналах ОС и их удобстве, во второй – вопросы об ожиданиях потребителей к инструментам ОС, в третий – вопросы, связанные с эффективностью используемых каналов. Отдельно оценивался индекс лояльности покупателей. Подведение промежуточных итогов позволило определить портрет потребителя АО: это, преимущественно, женщины, от 18 до 25 лет. Среди опрошенных пациентов случаи возникновения конфликтных ситуаций при приобретении ТГА и/или получении фармацевтических услуг отметили 25% респондентов, в то время как у 75% опрошенных таких ситуаций не возникало (рис. 1).

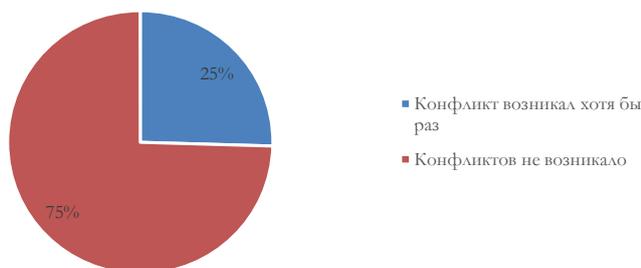


Рисунок 1. Потребители: возникновение конфликтных ситуаций

При этом в 100% случаях посетители, у которых возникали конфликты, не оставляли обратную связь в АО. Причины отсутствия ОС распределились следующим образом: 43% опрошенных ОС не оставляли, так как не любят «выяснять отношения», 22% респондентов отметили, что у них нет времени на это, 14% – не знают, каким образом это сделать и столько же потребителей не верят, что их проблема будет решена, и лишь 7% отметили, что проблема не была достаточно важной (рис. 2).

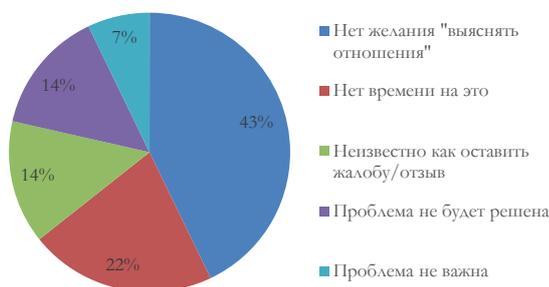


Рисунок 2. Основные причины не обращения в АО

Посетители отметили наиболее удобные, на их взгляд, инструменты ОС, с помощью которых можно было бы оставить отзыв/жалобу в АО (рис.3). Так, самой популярной стала форма обращения на официальном сайте АО (27% опрошенных), удобство телефона горячей линии отметили 18% респондентов, а социальные сети выбрали 16% потребителей. Одинаково удобными посетители посчитали такие формы ОС, как устное обращение к фармацевтическому работнику и электронная почта АО – по 11% соответственно. Книга отзывов и предложений, как выяснилось, менее популярна у потребителей: только 9% респондентов отметили, что готовы в ней оставить свой отзыв. Письменное обращение к руководству и вовсе отметили только 7% из общего количества опрошенных.



Рисунок 3. Наиболее удобные для потребителей АО каналы ОС

Отдельно были рассмотрены не только предпочтения и удобства использования различных каналов ОС, но и их эффективность, то есть решение проблемы покупателя. Самые высокие показатели, согласно опросу, получила форма ОС на официальном сайте АО – 22% респондентов отметили, что их проблема была решена, телефон горячей линии – 20%, письменное обращение – 16%, социальные сети – 15% (рис. 4).

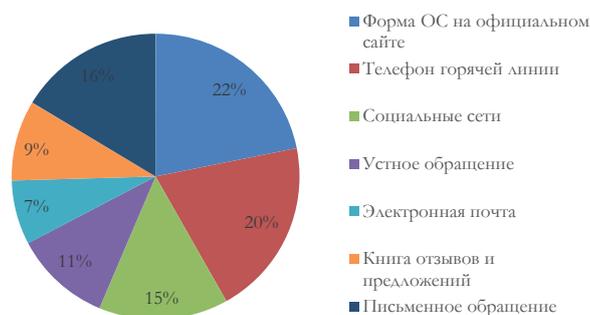


Рисунок 4. Эффективность инструментов ОС

Полученные результаты свидетельствуют об усилении роли современных телекоммуникационных технологий при построении диалога с потребителями: они являются одновременно удобными и эффективными, по мнению респондентов.

В результате проведенного исследования были изучены и систематизированы требования нормативных правовых актов при осуществлении фармацевтической деятельности в части СМК и обеспечения ОС с потребителями. Анкетирование посетителей АО позволило выявить наиболее удобные и эффективные средства ОС. К ним относятся официальный сайт АО, телефон горячей линии, и социальные сети. Продуманная политика руководства, удобно и эффективно организованная ОС способна сделать потребителя участником решения имеющийся проблемы и превратить его негативные эмоции в приятный и полезный опыт для обеих сторон, а также повысить степень лояльности и приверженности потребителя к АО.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р ИСО 9001-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Требования (утв. Приказом Росстандарта от 28.09.2015 N 1391-ст) (вместе с «Разъяснением новой структуры, терминологии и понятий», «Другими международными стандартами в области менеджмента качества и на системы менеджмента качества, разработанными ИСО/ТК 176»). Москва: Росстандарт. 44 с.

2. Закон РФ от 07.02.1992 N 2300-1 (ред. от 05.12.2022) «О защите прав потребителей». Москва. 1992. 37 с.

3. Постановление Правительства РФ от 31 декабря 2020 г. N 2463 «Об утверждении Правил продажи товаров по договору розничной купли-продажи, перечня товаров длительного пользования, на которые не распространяется требование потребителя о безвозмездном предоставлении ему товара, обладающего этими же основными потребительскими свойствами, на период ремонта или замены такого товара, и перечня непродовольственных товаров надлежащего качества, не подлежащих обмену, а также о внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации». Москва. 2020. 28 с.

4. Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения: Приказ Минздрава России от 31.08.2016 N 647н. Москва. 2016. 11 с.

5. Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью»: Приказ Минтруда России от 22.05.2017 N 428н. Москва. 2017. 14 с.

6. Об утверждении профессионального стандарта «Фармацевт»: Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 мая 2021 г. N 349н. Москва. 2021. 21 с.

SUMMARY

FEEDBACK WITH CONSUMERS IN THE PHARMACY ORGANIZATION: MONITORING AND ANALYSIS

Zayats E.S., 5th year student

Supervisor: Zolotareva N.G., Ph.D. pharm. Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, st. prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: ekaterina.zayac@spcpcu.ru

The basic requirements of regulatory legal acts on the exchange of information with consumers in a pharmacy organization have been studied. The tools for monitoring information about the consumer's perception of the organization's fulfillment of its requirements are considered. The results of data processing obtained as a result of a survey of specialists of pharmacy organizations and consumers of pharmacy products and pharmaceutical services are presented.

Keywords: *pharmaceutical activity, pharmacy organization, quality management system, consumer feedback.*

REFERENCES

1. GOST R ISO 9001-2015. National standard of the Russian Federation. Systems quality management. Requirements (approved by Order of Rosstandart dated September 28, 2015 N 1391-st) (together with «Explanation of the new structure, terminology and concepts», «Other international standards in the field of quality management and quality management systems developed by ISO / TK 176»). Moscow: Rosstandart. 44 p. (in Russ)
2. Law of the Russian Federation of February 7, 1992 N 2300-1 (as amended on December 5, 2022) «On Protection of Consumer Rights». Moscow. 1992. 37 p. (In Russ)
3. Decree of the Government of the Russian Federation of December 31, 2020 N 2463 «On approval of the Rules for the sale of goods under a retail sale and purchase agreement, a list of durable goods that are not subject to the consumer's requirement to provide him with a product with the same basic consumer properties free of charge for the period of repair or replacement of such goods, and a list of non-food products of appropriate qualities that are not subject to exchange, as well as on amendments to certain acts of the Government of the Russian Federation». Moscow. 2020. 28 p. (in Russ)
4. On approval of the Rules of Good Pharmacy Practice for Medicinal Products for Medical Use: Order of the Ministry of Health of Russia dated August 31, 2016 N 647n. Moscow. 2016. 11 p. (in Russ)
5. On the approval of the professional standard «Specialist in the field of pharmaceutical management»: Order of the Ministry of Labor of Russia dated May 22, 2017 N 428n. Moscow. 2017. 14 p. (in Russ)
6. On the approval of the professional standard «Pharmacist»: Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of May 31, 2021 N 349n. Moscow. 2021. 21 p. (in Russ)

УДК 61.614.2

**НОРМАТИВНОЕ ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ИЗГОТОВЛЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНЫМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ:
ОПЫТ ЛАТВИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА**

Зеликова Д.Д., студ. 4 курса (ORCID: 0000-0002-2776-3222)

Руководитель: **Голант З.М.**, кандидат экономических наук,
заведующий лабораторией регуляторных отношений и надлежащих практик (ORCID: 0000-0003-0256-6692)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: darya.zelikova@spcru.ru

В настоящей работе проведен обзор нормативного правового регулирования латвийского фармацевтического рынка в области изготовления лекарственных препаратов для медицинского применения (далее – ЛП) в аптечных организациях (далее – АО). Описана латвийская система регулирования аптечного изготовления ЛП.

Ключевые слова: *изготовление лекарственных препаратов, производственные аптеки, экстермпоральные лекарственные препараты, персонализированная медицина, аптечное изготовление лекарственных препаратов в Латвии.*

Одним из общемировых трендов современного лечения пациентов является развитие персонализированного лечения пациентов, что возможно посредством развития индивидуального изготовления ЛП в аптечных организациях в соответствии с требованиями законодательства, обеспечивающими качество и безопасность на всех этапах изготовления экстермпоральных лекарственных препаратов (далее – ЭЛП).

В настоящее время экстермпоральное изготовление препаратов в аптечных организациях проходит очередной этап развития в мировой практике. К примеру, для стран, входящих в состав Европейского союза (далее – ЕС), Комитет Министров Совета Европы принял Резолюцию CM/ResAP (2016) «О требованиях к обеспечению качества и безопасности лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках для особых нужд пациентов» (далее – Резолюция) [1]. Резолюция направлена на гармонизацию стандартов обеспечения качества и безопасности для экстермпоральных лекарственных препаратов в европейских странах и на устранение разрыва в обеспечении качества и безопасности между ЭЛП и лекарственными препаратами промышленного производства, носит рекомендательный характер.

На территории Российской Федерации в 2023 году планируется провести модернизацию законодательства в области экстермпорального изготовления – внесение изменений в ст. 56 Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [2], а также пересмотр нормативных правовых документов, регулирующих фармацевтическую деятельность. Для корректного совершенствования подходов к регулированию деятельности в области изготовления ЛП аптечными организациями в соответствии со стандартами развитых систем здравоохранения, необходимо изучить мировой опыт внедрения требований в области обеспечения качества и безопасности изготовления ЛП.

Целью работы является изучение подходов к регулированию деятельности по аптечному изготовлению ЛП на примере латвийского фармацевтического рынка.

Задачи работы:

– обзор нормативного правового поля Латвии в области изготовления лекарственных препаратов в аптечных организациях;

- обзор современного состояния латвийского фармацевтического рынка в области изготовления ЛП в АО;
- определение подходов, которые могут быть рекомендованы для совершенствования процессов обращения ЛП, изготавливаемых АО, на территории РФ.

Материалы и методы. Исследование нормативного правового регулирования изготовления ЛП аптечными организациями на территории Латвии включает в себя:

- сбор и систематизация информации отраслевых нормативных актов на территории Латвии;
- анализ собранной информации;
- формулирование выводов и рекомендаций, которые могут быть использованы для совершенствования российского законодательства в области производственных аптек.

Источниками информации о современном состоянии изготовления ЛП в АО на территории Латвии являются: нормативные правовые акты, аналитические данные регуляторных органов, обзорные статьи по данной тематике.

Результаты и обсуждение. В период до 1991 года изготовление ЛП в аптеках на территории Латвии, являющейся частью СССР, осуществлялось в соответствии с едиными нормативными актами, принятыми на территории Союза и Фармакопеей СССР.

Первым и основным нормативным правовым документом (далее – НД), регулирующим деятельность аптечного изготовления на территории Латвии, являлся «Закон о фармацевтике» от 10 апреля 1997 г. [3]. Согласно НД, лекарственные препараты, изготавливаемые аптечными организациями, не подлежат государственной регистрации, изготовление лекарственных препаратов аптечными организациями является одним из видов фармацевтических услуг, оказываемых аптечной организацией.

В соответствии со ст. 34 «Закона о фармацевтике» на территории Латвии существуют следующие типы аптечных организаций:

- общественные аптеки, которые могут осуществлять: реализацию ЛП населению, изготовление и отпуск ЛП, продажу лекарственных препаратов в учреждения здравоохранения, учреждения социальной защиты, а также Национальным вооруженным силам Латвии;
- аптеки, являющиеся структурными подразделениями медицинских организаций (далее – больничные аптеки), которые могут осуществлять: фасовку лекарственных средств, изготовление ЛП, распределение ЛП между МО (межбольничная аптека);
- ветеринарные аптеки.

Согласно постановлению Кабинета министров Латвии № 800 «О порядке лицензирования фармацевтической деятельности» от 27 октября 2011 г. (далее – Порядок лицензирования) аптечные организации подлежат обязательному порядку лицензирования в рамках своей деятельности [4].

В Приложении № 5 Порядка лицензирования указан перечень услуг, составляющих деятельность аптечной организации:

- продажа ЛП в учреждения здравоохранения;
- продажа ЛП в учреждения социальной защиты;
- продажа лекарственных препаратов для ветеринарного применения;
- получение воды очищенной;
- составление реестра постоянных покупателей в аптечной организации;
- отпуск ЛП;
- хранение ЛП.

Пятой главой Порядка лицензирования предусмотрены дополнительные виды услуг общественной аптеки, которые оказываются в лицензии отдельно:

- отпуск наркотических средств и психотропных ЛП;
- изготовление лекарственных препаратов;
- онлайн-продажа безрецептурных ЛП;
- круглосуточная работа аптечной организации.

Законодательством Латвии предусмотрено функционирование Государственного агентства лекарственных средств Латвии в полномочия которого входит:

- лицензирование производственной деятельности и деятельности аптечных организаций, приостановление и продление сроков действия лицензии;
- проведение инспекций в аптечных организациях, занимающихся изготовлением лекарственных средств, не реже одного раза в год.

В зависимости от расположения аптечной организации Порядком лицензирования устанавливается размер государственной пошлины для выдачи лицензии – 284,57 евро для городских АО, 42,69 евро для АО, находящихся за пределами города.

Аптечная организация, не обладающая правом на изготовление и отпуск лекарственных препаратов, вправе подписать договор оказания аутсорсинговых услуг со сторонней аптечной организацией, наделенной указанным правом, в соответствии с п. 75 Порядка лицензирования.

Общие правила работы и требования к помещениям аптечных организаций описаны в постановлении Кабинета министров Латвии № 288 от 23 марта 2010 г. «Правила работы аптек» [5]. Правилами работы установлен перечень помещений и оборудования для производственной аптеки, требования к процессу производства ЭЛП. ЛП в аптечных организациях Латвии можно изготавливать не только из фармацевтических субстанций, но и из готовых лекарственных форм, однако требования и правила изготовления препаратов из зарегистрированных ЛП отсутствуют.

В постановлении Кабинета министров Латвии № 803 «О принципах формирования цен на лекарства» [6] указана формула, с помощью которой аптека, занимающаяся изготовлением ЛП, рассчитывает цену на экстемпоральные лекарственные препараты. В приложении к нормативному документу указаны наценки в зависимости от лекарственной формы изготовленного ЛП (капли, настойки, мази и т.д.).

$$C = I + IMI + Z + H,$$

где С – стоимость экстемпорального лекарственного препарата;

I – затраты на сырье;

IMI – стоимость упаковочных средств;

Z – наценка (указана в приложении к постановлению);

H – налог.

Постановление Кабинета министров Латвии № 304 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики и контроле качества лекарственных препаратов» устанавливает требования и операции, необходимые для осуществления контроля качества ЛП, изготавливаемых в АО [7]. Согласно требованиям постановления, аптечная организация отправляет образцы ЭЛП, воду очищенную, концентраты и полуфабрикаты, использующиеся при изготовлении лекарственных препаратов в аптеке, в лабораторию для исследования 2 раза в год. В конце года руководитель АО подает годовой отчет по результатам контроля качества изготовленных ЛП в АО в государственное агентство лекарственных средств Латвии.

В НД Латвии отсутствуют закрепленные требования к установлению сроков годности ЛП. Для определения сроков годности провизоры используют различные источники информации – DAC/NRF, USP Compounding Compendium, APF, сборники стандартизированных рецептур. Средний срок годности на ЛП, изготовленные в аптеке, составляет 1-2 месяца [8].

Так как на территории Латвии нет национальной фармакопеи, изготовление лекарственных препаратов осуществляется с использованием статей Европейской фармакопеи, руководств и рекомендаций к изготовлению экстемпоральных лекарственных препаратов, использующихся на территории ЕС.

В 2017 году в Латвии была опубликована «Стратегия Государственного агентства лекарственных средств Латвии на 2017-2019 г.» (далее – Стратегия) [9]. Одними из приоритетных направлений Стратегии являются:

- повышение качества и безопасности лекарственных препаратов, которое будет обеспечено за счет внесения изменений в нормативные правовые документы на территории Латвии в соответствии с рекомендациями, принятыми на территории ЕС;

- увеличение объемов тестирований ЛП аптечного изготовления по показателям контроля качества в государственных аналитических лабораториях.

В долгосрочной перспективе планируется устранение ранее существовавших «пробелов» в нормативных актах Латвии в области аптечного изготовления ЛП и улучшение системы обеспечения пациентов качественными ЛП.

По итогам 2021 года количество аптек, занимающихся изготовлением ЛП, составляет 456 (50% от всех АО на территории Латвии) [10].

Заключение. Нормативное поле Латвии лишь частично гармонизировано с Резолюцией, принятой странами ЕС в 2016 году. Прежде всего это связано с тем, что латвийские законодательные акты, регулирующие деятельность по изготовлению ЛП в аптечных организациях, были приняты до выхода Резолюции.

В ходе изучения нормативного правового поля Латвии было выявлено отсутствие системного подхода к регулированию изготовления ЛП аптечными организациями. Однако в Стратегии Латвии заложены предпосылки к развитию нормативного правового поля в области контроля качества ЛП, изготавливаемых АО.

Основным принципиальным отличием подходов к регулированию деятельности производственных аптек на латвийском рынке является заключение договора об оказании аутсорсинговых услуг по изготовлению ЛП между аптечными организациями. Данная практика может быть внедрена на уровне РФ для обеспечения пациентов необходимыми ЛП в более краткий срок.

В дальнейшей работе планируется рассмотрение нормативного правового регулирования других стран ЕС, что будет способствовать формированию и дальнейшему внедрению наиболее эффективных подходов в нормативное правовое регулирование деятельности по изготовлению ЛП аптечными организациями на территории РФ.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития (медицина и здравоохранение)

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Resolution CM/ResAP(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients // Council of Europe Portal. Committee of Ministers. URL: https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectID=09000016805cd8ce (Дата обращения: 26.02.2023)

2. Закон Российской Федерации «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/

3. Farmācijas likums // Likumi. URL: <https://likumi.lv/ta/id/43127-farmacijas-likums> (Дата обращения: 26.02.2023).
4. Farmaceutiskās darbības licencēšanas kārtība: Ministru kabineta noteikumi N 800 // Likumi. Rīgā. 2011. URL: <https://likumi.lv/ta/id/238458-farmaceutiskas-darbibas-licencesanas-kartiba> (Дата обращения: 26.02.2023).
5. Aptieku darbības noteikumi: Ministru kabineta noteikumi N 288 // Likumi. Rīgā. 2010. URL: <https://likumi.lv/ta/id/207397-aptieku-darbibas-noteikumi> (Дата обращения: 26.02.2023).
6. Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām: Regulation N 57 // Likumi. URL: <https://likumi.lv/ta/en/en/id/126348> (Дата обращения: 26.02.2023).
7. Noteikumi par zāļu ražošanas un kontroles kārtību, par zāļu ražošanu atbildīgās amatpersonas kvalifikācijas prasībām un profesionālo pieredzi un kārtību, kādā zāļu ražošanas uzņēmumam izsniedz labas ražošanas prakses sertifikātu: Ministru kabineta noteikumi N 304 // Likumi. Rīgā. 2006. URL: <https://m.likumi.lv/doc.php?id=134261> (Дата обращения: 26.02.2023)
8. Medikamentus tieši jums pagatavo aptiekā // Mana Aptieka. URL: <https://manaaptieka.lv/medikamentus-tiesi-jums-pagatavo-aptieka/> (Дата обращения: 26.02.2023)
9. Zāļu valsts aģentūras darbības stratēģija 2017. – 2019 gadam. URL: <https://www.zva.gov.lv/en/about-us/about-agency/strategy> (Дата обращения: 26.02.2023)
10. Zāļu valsts aģentūra. URL: https://stat.gov.lv/en/search?Search=%22%22&DataSource=%22data%22&Type=%5B%22other_format%22%2C%22table%22%5D (Дата обращения: 26.02.2023).

SUMMARY

COMPOUNDING PHARMACY REGULATIONS: EXPERIENCE OF THE LATVIAN PHARMACEUTICAL MARKET

Zelikova D.D., 4th year student (ORCID: 0000-0002-2776-3222)

Supervisor: **Golant Z.M.**, PhD in Economics, Head of the Laboratory of Regulatory Relations and Good Practices (ORCID: 0000-0003-0256-6692)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197367, Russian Federation

E-mail: darya.zelikova@spcpu.ru

In this paper, an overview of the regulatory legal regulation of the Latvian pharmaceutical market in the field compounding of drugs in pharmacy organizations is carried out. Compounding pharmacy regulations in Latvia..

Keywords: *compounding of drugs, compounding pharmacy, extemporaneous drugs, personalized medicine.*

REFERENCES

1. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients // Council of Europe. Available at: https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectID=090000168065c132 (Accessed: 26.02.2023)
2. Zakon Rossijskoj Federacii «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» ot 12.04.2010 № 61. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (in Russ)
3. Farmācijas likums // Likumi. URL: <https://likumi.lv/ta/id/43127-farmacijas-likums> (Accessed: 26.02.2023). (in Lvs)
4. Farmaceutiskās darbības licencēšanas kārtība: Ministru kabineta noteikumi N 800 // Likumi. Rīgā. 2011. URL: <https://likumi.lv/ta/id/238458-farmaceutiskas-darbibas-licencesanas-kartiba> (Accessed: 26.02.2023). (in Lvs)
5. Aptieku darbības noteikumi: Ministru kabineta noteikumi N 288 // Likumi. Rīgā. 2010. URL: <https://likumi.lv/ta/id/207397-aptieku-darbibas-noteikumi> (Accessed: 26.02.2023). (in Lvs)
6. Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām: Regulation N 57 // Likumi. URL: <https://likumi.lv/ta/en/en/id/126348> (Accessed: 26.02.2023). (in Lvs)
7. Noteikumi par zāļu ražošanas un kontroles kārtību, par zāļu ražošanu atbildīgās amatpersonas kvalifikācijas prasībām un profesionālo pieredzi un kārtību, kādā zāļu ražošanas uzņēmumam izsniedz labas ražošanas prakses sertifikātu: Ministru kabineta noteikumi N 304 // Likumi. Rīgā. 2006. URL: <https://m.likumi.lv/doc.php?id=134261> (Accessed: 26.02.2023) (in Lvs)
8. Medikamentus tieši jums pagatavo aptiekā // Mana Aptieka. URL: <https://manaaptieka.lv/medikamentus-tiesi-jums-pagatavo-aptieka/> (Accessed: 26.02.2023) (in Lvs)
9. Zāļu valsts aģentūras darbības stratēģija 2017. – 2019 gadam. Available at: <https://www.zva.gov.lv/en/about-us/about-agency/strategy> (Accessed: 26.02.2023)
10. Zāļu valsts aģentūra. Available at: https://stat.gov.lv/en/search?Search=%22%22&DataSource=%22data%22&Type=%5B%22other_format%22%2C%22table%22%5D (Accessed: 26.02.2023)

УДК 615.224

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Иванова И.Д., студ. 4 курса

Руководитель: **Ковалева К.А.**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации (ORCID 0000-0002-6647-2479)Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 14, литера А, Российская Федерация**E-mail:** ivanova.irina@pharminnotech.com

Целью работы является анализ ассортимента лекарственных препаратов на российском фармацевтическом рынке для лечения в амбулаторных условиях пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В настоящее время государством реализуются меры поддержки в части лекарственного обеспечения таких лиц, не входящих в иные категории льготополучателей. Перечень доступных ЛП включает 31 наименование. Полученные в работе данные демонстрируют, что преобладающая (более 60%) доля препаратов представлена национальными предприятиями-производителями. При этом в структуру импорта максимальный (около 20%) вклад вносит Индия. Репрезентированный ассортимент ЛП демонстрирует целесообразность расширения национального портфеля лекарственных средств за счет позиций, не имеющих российских аналогов (эмпаглифлозин, апиксабан, тикагрелор, валсартан+сакубитрил).

Ключевые слова: *сердечно-сосудистые заболевания, российский фармацевтический рынок, льготное лекарственное обеспечение.*

По данным 2021 г. болезни системы кровообращения лидируют (38,3%, 640,3 случаев на 100 тыс.) по числу смертельных случаев среди населения Российской Федерации, из которых причинами летальности в 54% случаев является ишемическая болезнь сердца, 30% – цереброваскулярные болезни, 15% – острые нарушения мозгового кровообращения. При этом патологии системы кровообращения являются причиной первичной инвалидизации пациентов в 29% случаев [3]. Для лечения тяжелых, быстро прогрессирующих и резистентных к консервативной терапии сердечно-сосудистых заболеваний наиболее перспективным на сегодняшний день признано сочетание рациональной фармакотерапии с хирургическим вмешательством, причем в ряде случаев требуется проведение экстренных операций. Стоит отметить, что для улучшения качества жизни пациентов и прогноза больных зависит от эффективной фармакотерапии на постоперационном этапе [5]. В связи с этим, в рамках государственной программы «Развитие здравоохранения» определен порядок распределения субсидий из федерального бюджета бюджетам субъектов РФ по обеспечению в амбулаторных условиях лекарственными препаратами (ЛП) лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями после реваскуляризации миокарда, а также перенесших инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в течение 2 лет с даты постановки диагноза и/или выполнения хирургического вмешательства [1]. Программа дополнительного лекарственного обеспечения обозначенной категории пациентов направлена на достижение показателей и результатов федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» национального проекта «Здравоохранение», одним из ключевых показателей которого является снижение смертности от болезней системы кровообращения до 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024г. Важно подчеркнуть, что эта программа не распространяется на больных, имеющих право на получение социальной услуги в виде обеспечения ЛП для медицинского применения в соответствии с Федеральным законом №178 от 17.07.1999г. «О государственной социальной помощи».

Целью работы является анализ ассортимента ЛП на российском фармацевтическом рынке для лечения в амбулаторных условиях пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование и ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. В исследовании использованы методы контент-анализа, сравнительного анализа и агрегирование данных [4]. В 2022г. Министерством здравоохранения РФ определен перечень ЛП в рамках льготного лекарственного обеспечения лиц с указанными патологиями, утвержденный приказом Министерства здравоохранения РФ от 29.09.2022 г. № 639н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет с даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства», включающий 31 наименование [2]. Информационную базу составили данные государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) по состоянию на 06.02.2023 г., последняя версия АТХ-классификации [6].

Результаты и обсуждение. Перечень ЛП, утвержденный приказом Минздрава РФ от 29.09.2022г. № 639н включает 30 международных непатентованных наименований (МНН) и 1 комбинированный ЛП. Установлено, что наибольшую долю составляют ЛП, относящиеся к группе В01 «Антикоагулянты» и С01 «Препараты для лечения заболеваний сердца», 22,6% и 19,6%, соответственно (Таблица 1). Исходный перечень ЛП содержал 23 наименования, но в 2022г. список ЛП пополнился на 8 наименований, что связано с увеличением доступности эффективной фармакотерапией для пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью.

Таблица 1 – АТХ-классификация ЛП для лечения пациентов в амбулаторных условиях

АТХ-группа	АТХ-подгруппа	МНН/группировочное наименование
A10 Средства для лечения сахарного диабета	A10BK – Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (SGLT2)	Дапаглифлозин Эмпаглифлозин
B01 Антикоагулянты	B01AA – Антагонисты витамина К	Варфарин
	B01AC – Ингибиторы агрегации тромбоцитов (исключая гепарин) в комбинациях	Ацетилсалициловая кислота Тикагрелор Клопидогрел
	B01AE – Прямые ингибиторы тромбина	Дабигатрана этексилат
	B01AF – Прямые ингибиторы фактора Ха	Апиксабан Ривароксабан
C01 Препараты для лечения заболеваний сердца	C01AA – Гликозиды наперстянки	Дигоксин
	C01B – Антиаритмические препараты I и III классов	Лашаконитина гидробромид
	C01BC – Антиаритмические препараты Ic класса	Пропафенон
	C01BD – Антиаритмические препараты III класса	Амиодарон
	C01DA – Органические нитраты	Изосорбида мононитрат
	C01EB – Другие препараты для лечения заболеваний сердца	Ивабрадин
C02 Антигипертензивные препараты	C02AC – Агонисты имидазолиновых рецепторов	Моксонидин
C03 Диуретики	C03AA – Тиазиды	Гидрохлоротиазид
	C03BA – Сульфонамиды	Индапамид
	C03CA – Сульфаниламидные диуретики	Фуросемид
	C03DA – Антагонисты альдостерона	Спиронолактон
C07 Бета-адреноблокаторы	C07AA – Неселективные бета-адреноблокаторы	Соталол
	C07AB – Селективные бета-адреноблокаторы	Бисопролол Метопролол
C08 Блокаторы кальциевых каналов	C08CA – Производные дигидропиридина	Амлодипин
C09 Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему	C09AA – Ингибиторы АПФ	Периндоприл Эналаприл
	C09CA – Антагонисты ангиотензина II	Лозартан
	C09DX – Антагонисты ангиотензина II в комбинации с другими препаратами	Валсартан+Сакубитрил
C10 Гиполипидемические препараты	C10AA – Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	Аторвастатин Симвастатин
S01 Препараты для лечения заболеваний глаз	S01EC – Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид

Исследование ассортимента ЛП позволило установить, что по состоянию на начало 2023 г. в обращении на фармацевтическом рынке России находятся ЛП с 560 торговыми наименованиями (ТН). Данные ГРАС показали, что абсолютными (363 ТН) лидерами являются российские фармацевтические компании – держатели регистрационных удостоверений (РУ). Выявлено, что наибольшая (65,5%) совокупная доля зарубежных держателей РУ относится к Индии, Германии, Республики Беларусь, Словении, Израюля, Венгрии (рис. 1).

Наибольшее количество ТН зарегистрировано у МНН – ацетилсалициловая кислота, амлодипин и индапамид, 47, 45 и 45, соответственно. Выявлено, что национальные фармацевтические компании практически по каждому МНН лидируют по числу РУ. Например, доля российских держателей РУ для ЛП с МНН-ацетилсалициловая кислота составляет 89%, амиодарон – 85%, индапамид – 75%, метопролол – 66%, бисопролол – 63% (рис. 2). Отмечено, что общество с ограниченной ответственностью «Атолл» (ООО «Атолл», Россия) имеет максимальное количество РУ в разрезе исследуемой группы ЛП.

Установлено, что на российском фармацевтическом рынке держателями РУ являются только зарубежные фармацевтические компании для комбинации валсартан+сакубитрил (Швейцария) и 3 МНН – эмпаглифлозин (Германия), апиксабан (США), тикагрелор (Польша, Швеция) (рис. 2).

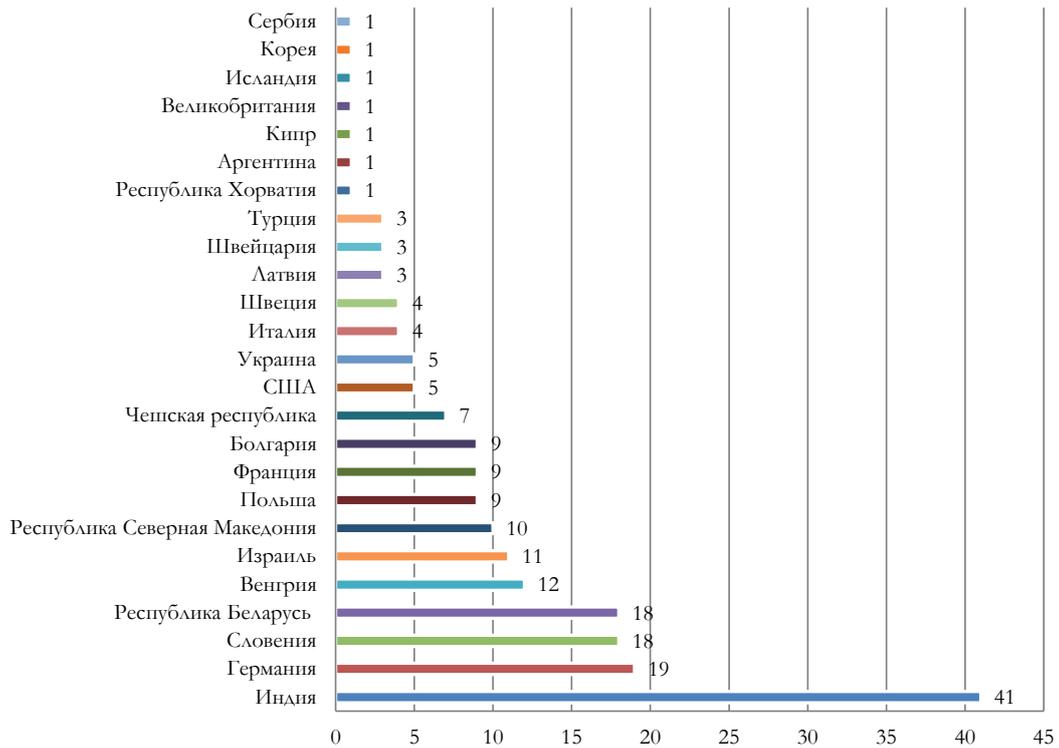


Рисунок 1. Структуризация предложения в разрезе зарубежных держателей РУ

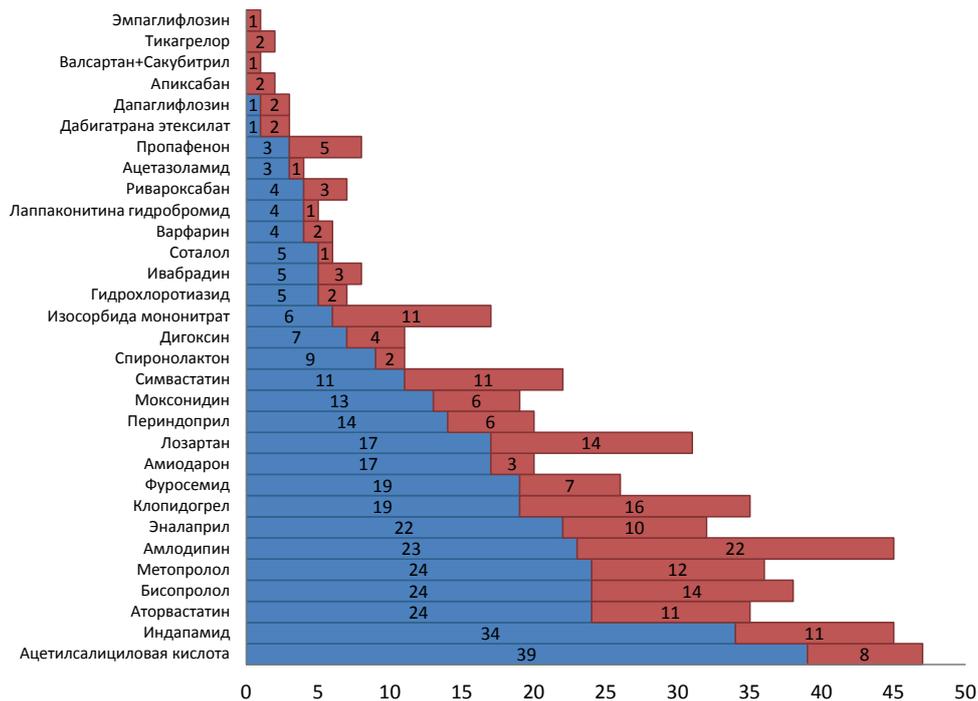


Рисунок 2. Структуризация предложения ЛП для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторных условиях

Согласно приказу Минздрава РФ от 29.09.2022 № 639н все МНН/группировочные наименования обозначены с определенной пероральной лекарственной формой (ЛФ) и дозировкой, однако на российском фармацевтическом рынке зарегистрировано большее количество ЛФ и дозировок для ряда препаратов. Так, МНН – амиодарон, дигоксин, метопролол, пропафенон, фуросемид также существуют в инъекционных ЛФ (Таблица 2). Стоит отметить, что в рамках льготного лекарственного обеспечения изучаемой группы лиц в ряде МНН отсутствует часть возможных дозировок, например, для амлодипина, аторвастатина, лозартана и др.

Таблица 2 – Разнообразие лекарственных форм и дозировок

МНН	ЛФ в приказе МЗ РФ от 29.09.2022 №639н	Другие ЛФ на российском фармацевтическом рынке
Амиодарон	таб. 200 мг	раствор для в/в 50 мг/мл; концентрат для приготовления раствора для в/в 50 мг/мл
Амлодипин	таб. 5 мг, 10 мг	таб. 2.5 мг; таб. п/п/о 10 мг, 5 мг
Апиксабан	таб., п/п/о 2,5 мг, 5 мг	-*
Аторвастатин	капс.; таб. п/о; таб., п/п/о 20 мг, 40 мг, 80 мг	таб. п/п/о 10 мг ; 30 мг ; 60 мг ;
Ацетилсалициловая кислота	таб. кишечнораств., п/о; таб. кишечнораств., п/п/о; таб. п/кишечнораств/о; таб. п/кишечнораств./п/о 75 мг, 100 мг	таб. кишечнораств., п/о 150 мг, 50 мг 250 мг, 300 мг; таб. 500 мг; таб. шипучие 500 мг
Ацетазолamid	таб. 250 мг	-*
Бисопролол	таб.; таб. п/п/о 5 мг, 10 мг	таб., п/п/о 2.5 мг; таб. 10 мг, 5 мг
Валсартан+ Сакубитрил	таб. п/п/о 50 мг, 100 мг, 200 мг	-*
Варфарин	таб. 2,5 мг	таб. 3 мг, таб. 5 мг
Гидрохлоротиазид	таб. 25 мг	таб. 100 мг
Дабигатрана этексилат	капс. 110 мг, 150 мг	капс. 75 мг
Дапаглифлозин	таб. п/п/о 10 мг	таб., п/п/о 5 мг
Дигоксин	таб. 0,25 мг	раствор для в/в 0,25 мг/мл
Ивабрадин	таб., п/п/о 5 мг, 7,5 мг	-*
Изосорбида мононитрат	капс.; капс. прол.д.; капс. ретард; капс. с прол.высв.; таб.; таб. прол.д.; таб. прол.д., п/п/о; таб. с прол.высв., п/п/о 40 мг, 50 мг	таб. 20 мг 40 мг ; таб. с прол.высв., п/п/о 60 мг; капс. 20 мг, 40 мг
Индапамид	капс.; таб., п/о; таб., п/п/о. 2,5 мг	таб. с прол.высв., п/п/о 1.5 мг;
Клопидогрел	таб., п/п/о 75 мг	капс. 75 мг; таб., п/п/о 300 мг
Лашаконитина гидробромид	таб. 25 мг	таб. прол.д. 50 мг
Лозартан	таб., п/о; таб., п/п/о 50 мг, 100 мг	таб., п/п/о 12.5 мг; 25 мг;
Метопролол	таб. п/п/о; таб. прол.д., п/п/о; таб. с прол. высв., п/о; таб. с прол.высв., п/п/о 50 мг, 100 мг	таб. 25 мг ; раствор для в/в 1 мг/мл;
Моксонидин	таб., п/п/о 0,2 мг, 0,4 мг	таб., п/п/о 0.3 мг
Периндоприл	таб.; таб., диспергируемые в полости рта; таб., п/п/о 4 мг, 5 мг, 8 мг, 10 мг	капс. 4 мг, 2 мг, 8 мг
Пропафенон	таб., п/п/о 150 мг	таб., п/п/о 300 мг; раствор для в/в 3.5 мг/мл
Ривароксабан	таб., п/п/о 2,5 мг, 15 мг, 20 мг	гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь (для детей) 1 мг/мл ; таб., п/п/о 10 мг
Симвастатин	таб. п/о; таб. п/п/о 40 мг	таб., п/п/о 10 мг, 20 мг, 80 мг;
Соталол	таб. 80 мг, 160 мг	-*
Спинолактон	таб.; капс. 25 мг, 50 мг, 100 мг	-*
Тикагелор	таб., п/п/о 60 мг, 90 мг	-*
Фуросемид	таб. 40 мг	раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг/мл
Эмпаглифлозин	таб. п/п/о 10 мг	таб. п/п/о 25 мг
Эналаприл	таб. 5 мг, 10 мг	таб. 2,5 мг, 20 мг

Примечание: * – ЛФ зарегистрированы на рынке только те, которые обозначены в приказе №639н;

Сокращения: таб. – таблетки, капс. – капсулы, п/п/о – покрытые пленочной оболочкой, прол.д.- пролонгированного действия, с прол. высв. – с пролонгированным высвобождением, раствор для в/в – раствор для внутривенного введения

Заключение. Для улучшения качества жизни, увеличения выживаемости и продолжительности жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо осуществлять профилактику сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного хирургического вмешательства, основой которой является назначение и прием медикаментозной

терапии, особенно в течение 2 лет после операции [5]. В настоящее время государством реализуются дополнительные меры поддержки в части лекарственного обеспечения таких пациентов, а именно обеспечение ЛП с 31 наименованием. Полученные в работе данные демонстрируют, что преобладающая (более 60%) доля препаратов представлена национальными предприятиями-производителями. При этом в структуру импорта максимальный (около 20%) вклад вносит Индия. Репрезентированный ассортимент ЛП демонстрирует целесообразность расширения национального портфеля лекарственных средств за счет позиций, не имеющих российских аналогов (эмпаглицлозин, аписабан, тикагрелор, валсартан+сакубитрил).

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.45.21 Частная фармакология

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения : постановление Правительства РФ от 26.12.2017 N 1640 (ред. от 16.12.2022) (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2023) URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_286834/ (Дата обращения 01.02.2023)
2. Приказ Минздрава России от 29.09.2022 N 639н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет с даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства» URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_430074/ (Дата обращения 01.02.2023)
3. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://www.gks.ru/> (Дата обращения 01.02.2023)
4. Анализ ассортимента лекарственных препаратов для терапии пациентов со стабильной стенокардией в российской федерации / К. А. Ковалева, О. Д. Немятых, И. А. Наркевич и др. // Медицинский вестник Башкортостана. 2019. Т. 14. N 5(83). С. 43-47.
5. Оценка качества жизни пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда / И. А. Наркевич, О. Д. Немятых, К. А. Ковалева и др. // Фармация и фармакология. 2020. Т. 8. N 6. С. 465-475. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-465-475
6. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Дата обращения 04.02.2023)

SUMMARY

ANALYSIS OF THE MEDICINES' RANGE FOR THERAPY OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES FOR OUTPATIENT TREATMENT

Ivanova I.D., 4th year student

Supervisor: **Kovaleva K.A.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences,

Associate Professor of the Department of Pharmacy Management and Economics (ORCID 0000-0002-6647-2479)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: ivanova.irina@pharminnotech.com

The aim of the work is analysis of the medicines' range for therapy of patients with cardiovascular diseases for outpatient treatment on the russian pharmaceutical market. Currently, the state is implementing additional support measures in terms of medicine provision for such patients, who are not included in other categories of beneficiaries. The list of available medicines includes 31 names. The obtained data demonstrate that the prevailing (more than 60%) share of medicines is represented by national manufacturing enterprises. At the same time, India makes the largest (about 20%) contribution to the import structure. The presented medicines' range demonstrates the feasibility of expanding the national range of medicines through positions is not represented by Russian pharmaceutical company (empagliflozin, apixaban, ticagrelor, valsartan + sacubitril).

Keywords: *cardiovascular diseases, russian pharmaceutical market, subsidized drug provision.*

REFERENCES

1. Decree of the Government of the Russian Federation of December 26, 2017 N 1640 (as amended on December 16, 2022) «On approval of the state program of the Russian Federation “Health Development”» (as amended and supplemented, entered into force on January 1, 2023). (in Russ). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_286834/ (Accessed 01.02.2023)
2. Order of the Ministry of Health of Russia dated September 29, 2022 N 639н «On approval of the list of drugs for medical use in order to provide outpatient care for people under dispensary observation who have suffered acute cerebrovascular accident, myocardial infarction, and who have undergone coronary artery bypass grafting, angioplasty of coronary arteries with stenting and catheter ablation for cardiovascular diseases, within 2 years from the date of diagnosis and (or) surgical intervention» (in Russ). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_430074/ (Accessed 01.02.2023)

3. Federal State Statistics Service. Available at: <https://www.gks.ru/> (Accessed 01.02.2023). (in Russ).
4. Analysis of the medicines' range for therapy of patients with stable angina in the russian federation / K. A. Kovaleva, O. D. Nemyatykh, I. A. Narkevich et al. // Bashkortostan medical journal. 2019. Vol. 14(5 (83)). P. 43-47. (in Russ).
5. Life quality assessment of patients with stable coronary artery disease after myocardial revascularization / I. A. Narkevich, O. D. Nemyatykh, K. A. Kovaleva et al. // Pharmacy & Pharmacology. 2020. Vol. 8(6). P. 465-475. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-465-475 (in Russ).
6. State register of medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (Accessed 04.02.2023). (in Russ).

УДК 33:331.5

ФОРМИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ СИСТЕМЫ НАСТАВНИЧЕСТВА КАК ИНСТРУМЕНТ КАДРОВОЙ ПОЛИТИКИ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Ильичева Е.С., студ. 2 курса магистратуры ФПТГ

Руководитель: **Симакова Е.К.**, кандидат экономических наук, доцент кафедры экономики и управления
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: ilicheva.ekaterina@pharminnotech.com

Целью данного исследования явилось создание новой модернизированной системы наставничества на основе системы уже существующей компании АО «БИОКАД». В ходе проведенного анализа были выявлены недостатки данной системы, влияющие на эффективность формирования кадрового потенциала в компании, и предложены пути решения проблемы.

Ключевые слова: *кадровый потенциал, система наставничества, мотивация, текучесть кадров, обратная связь.*

Кадровый потенциал формирует основу для успешного существования компании на фармацевтическом и биотехнологическом рынке. Понятие «кадровый потенциал» отражает ресурсный аспект социально-экономического развития. Другими словами, кадровый потенциал – это возможности определенной категории рабочих, специалистов, управленцев, которые могут быть приведены в действие в процессе трудовой деятельности на определенном этапе развития [1]. Миссией специалиста по управлению персоналом является «наращение» мощности кадрового потенциала, поддержания его на стабильном уровне и повышение его эффективности. Существует множество инструментов для увеличения эффективности, но одним из самых значимых, по моему мнению, является грамотно построенная система наставничества, которая помогает решить ряд организационных задач (адаптация, обучение сотрудников, снижение текучести кадров, развитие потенциала сотрудников). В обыденном понимании наставничество рассматривают, как передачу новому сотруднику, имеющиеся знания и навыки от опытного работника организации [2]. Наставническая деятельность может включать: создание более комфортных условий в процессе адаптации; содействие профессиональному развитию и карьерному росту; во время испытательного срока, наставник принимает участие в оценке деятельности новичков. Исходя из всего вышесказанного, можно выделить основную цель исследования: формирование рациональной и доступной системы наставничества для повышения эффективности кадрового потенциала на биотехнологическом предприятии. На основе цели были выделены задачи:

1. Охарактеризовать существующую систему наставничества на биотехнологическом предприятии;
2. Выделить плюсы и минусы данной системы;
3. Предложить усовершенствованную модель наставничества.

Материалы и методы: синтез, моделирование

Результаты и обсуждения. На данный момент в компании БИОКАД при введении в должность за сотрудником должен прикрепляться наставник, который помогает в детальном изучении работником всех аспектов своей деятельности. Введение в должность продолжается в течении всего периода адаптации и происходит в соответствии с программой адаптации, которую готовит наставник с помощью непосредственного руководителя и специалиста по персоналу.

В компании «БИОКАД» есть положение о наставничестве, где выделены определенные принципы:

1. Менеджеру по управлению персоналом составить методику обучения нового сотрудника данной фармацевтической организации, учитывая особенности производства, и распространить ее по разным отделам (составление СОП или инструкции);

Методика обучения должна содержать в себе основные принципы:

А) Первое объяснение операций должно осуществляться после прочтения новым сотрудником всей основной документации;

Б) Объяснять наставник должен четко, спокойно, без лишней эмоциональности. Если у сотрудника есть какие-то вопросы или он что-то не услышал, ответить на них или повторить объяснение заново;

В) Повторить второй раз объяснение операции для лучшего усвоения информации. Проверить на практике как сотрудник понял ее (Будет намного эффективнее, если новый сотрудник проговорит свой каждый шаг заранее, дабы исключить возможность ошибки!)

- Г) Провести окончательную проверку (теоретические и практические навыки).
2. Необходимо руководителю отдела самолично выбрать кандидатов на место наставника, учитывая их достижения и способности к обучению других сотрудников;
 3. Отделу по работе с персоналом организовать курсы для наставников;
 4. Осуществлять обратную связь между руководителем и наставником.
- Общая схема наставничества представлена на рисунке 1.



Рисунок 1. Система наставничества в компании АО «БИОКАД»

Были выделены положительные аспекты данной системы, влияющие на эффективность кадрового потенциала: наставник на протяжении всего периода адаптации находится рядом с сотрудником и помогает быстрее адаптироваться к процессу работы; все правила четко указаны во внутренней документации.

Также, стоит упомянуть и негативные аспекты, которые и являются основой при создании новой усовершенствованной модели: на предприятии отсутствует как-токовая система наставничества и наставники выделены не для всех должностей, нет мотивационных программ для наставников, нет критериев для выбора наставника (наставник выбирается по решению руководителя), отсутствует четкая система обучения наставников.

Учитывая все вышесказанное, была составлена модернизированная система наставничества, которая перекрывает недостатки прошлой (рис. 2).

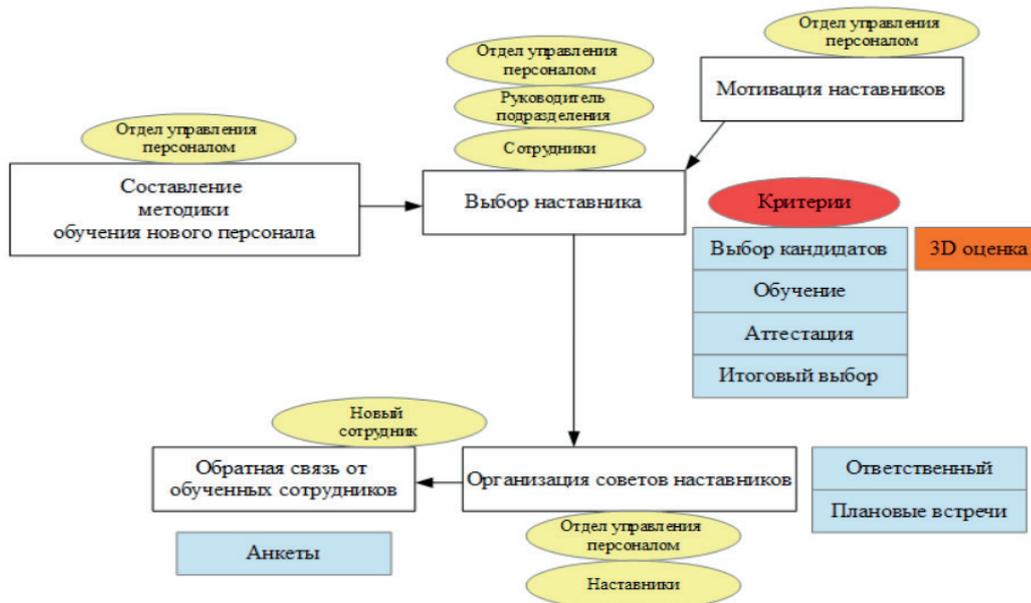


Рисунок 2. Модернизированная модель системы наставничества

В ходе исследования были проведены следующие изменения:

1. В выборе наставника должен участвовать не только руководитель отдела, но также и специалисты из отдела управления персоналом, которые обладают профилированными знаниями, и сотрудники смежных отделов. Для этого было

предложено использовать метод 3D-оценки, который основан на анкетировании сотрудников с целью получения более конкретных данных о качествах истинного наставника;

2. Для выбора наставника должна быть организована система мотивации, так скажем «движущая сила». Предлагаются материальная (премирование по итогам года, вознаграждения за лучшего наставника года) и нематериальная (информирование наставников как ключевых сотрудников компании о планируемых нововведениях, перспективах, целях и задач компании, регулярное проведение аттестаций, вручение грамот, дипломов, вывешивание имени на доску почета и т. д.) виды мотивации;

3. Предлагается организовывать советы наставников, где участники будут делиться своим опытом и вместе прорабатывать структуру обучения нового персонала. Специалистом из отдела управления персоналом должен быть осуществлен выбор ответственного за плановые встречи и, он должен курировать собрания;

4. Для успешной работы наставника необходима обратная связь от обученных сотрудников с использованием методов анкетирования или устного опроса.

Заключение. Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что в ходе исследования была охарактеризована существующая система наставничества в компании АО «БИОКАД», были выделены ее плюсы и минусы, на основании которых была создана новая модель наставничества как инструмент повышения эффективности кадрового потенциала с устранением таких негативных последствий, как текучесть кадров, демотивация персонала, не успешное прохождение адаптационного периода и понижение производительности.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.00.00 Экономика и экономические науки

06.77.00 Экономика труда. Трудовые ресурсы

ЛИТЕРАТУРА

1. Кречетников К. Г. Смысл и содержание понятия «Кадровый потенциал» // Современные тенденции в экономике и управлении. Новый взгляд. 2014. N 27.

2. Андреева Я. Н. Принципы хорошего наставничества // Вопросы студенческой науки. 2018. N 1(17).

3. Ивин В. В., Ивина К. В. Матричная методика 3D-оценивания: апробация и особенности использования // Экономика. Менеджмент. Человек. 2018. N 5. URL: <https://s.siteapi.org/f48d818f18b0289/docs/p3lmzzb2dv4os0g004gwww8www8sok8> (Дата обращения: 17.02.2023)

4. Липатов С. Е. Наставничество как процесс развития и мотивации молодых специалистов и наставников // Национальные приоритеты России. 2014. N 2(12).

SUMMARY

FORMATION OF AN EFFECTIVE MENTORING SYSTEM AS A TOOL OF PERSONNEL POLICY OF A BIOTECHNOLOGICAL ENTERPRISE

Ilicheva E.S., student. 1st year of Master's degree in FPTL

Supervisor: **Simakova E.K.**, Associate Professor of the Faculty. EiU

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: ilicheva.ekaterina@pharminnotech.com

The purpose of this study was to create a new modernized mentoring system based on the system of the already existing company JSC «BIOCAD». In the course of the analysis, the shortcomings of this system were identified, affecting the effectiveness of the formation of human resources in the company, and ways to solve the problem were proposed.

Keywords: *human resources potential, mentoring system, motivation, staff turnover, feedback.*

REFERENCES

1. Krechetnikov K. G. The meaning and content of the concept of «Personnel potential» // Modern trends in economics and management. New look. 2014. N 27. (in Russ).

2. Andreeva Ya. N. Principles of good mentoring // Skif. Questions of student science. 2018. N 1(17). (in Russ).

3. Ivin V. V. Matrix technique of 3D evaluation: approbation and features of use // Economy. Management. Human. 2018. N 5. Available at: <https://s.siteapi.org/f48d818f18b0289/docs/p3lmzzb2dv4os0g004gwww8www8sok8> (Accessed: 17.02.2023)

4. Lipatov S. E. Mentoring as a process of development and motivation of young specialists and mentors // National priorities of Russia. 2014. N 2(12).

УДК 615.19

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ РАЗРАБОТКИ ПРОФИЛЕЙ ДОЛЖНОСТЕЙ НА ПРИМЕРЕ ЭКСПОРТНО ОРИЕНТИРОВАННОГО БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Казакова Е.В., соискатель (ORCID ID: 0000-0002-0218-6641)

Руководители: Басакина И.И., канд. фарм. наук, доцент (ORCID ID: 0000-0003-3190-7193),

Трухин В.П., канд. юрид. наук (ORCID ID: 0000-0002-6635-363X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: e.v.kazakova@piivs.ru

В работе представлены методические подходы разработки профилей должностей, позволяющие реализовывать стратегические задачи биотехнологического предприятия в условиях реализации экспортно ориентированной политики. Системно описаны критериальные требования к сотруднику в терминах компетенций и их значений, способствующие повышению эффективности системы подбора, оценки и развития персонала.

Ключевые слова: биотехнологическое предприятие, управление персоналом, профиль должности.

На сегодняшний день разработка и производство безопасных, эффективных и конкурентоспособных на отечественном и мировых рынках средств профилактики и лечения инфекционных заболеваний является одной из ключевых задач современной фармацевтической промышленности.

ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА России (далее – СПбНИИВС) входит в перечень стратегических предприятий, оказывающих существенное влияние на отрасли промышленности и торговли РФ, а также является одним из системообразующих предприятий фармацевтической и медицинской промышленности Санкт-Петербурга. СПбНИИВС реализует активное взаимодействие с ведущими международными разработчиками вакцин: DCVMN (Объединение производителей вакцин развивающихся стран), IVC (Ассоциация предприятий поставщиков вакцины против гриппа), IFPMA (Международная федерация фармацевтических производителей и ассоциаций), а с 2013 года активно развивает проект по внедрению отечественных иммунобиологических препаратов и технологий по их производству на рынки стран Центральной и Латинской Америки, являясь ключевым участником проекта по созданию совместного российско-никарагуанского предприятия – Латиноамериканского института биотехнологии MECNIIKOV [1,2].

Учитывая вышеизложенное, в условиях внедрения организационных изменений актуальным становится активная работа с персоналом, которая требует своевременного создания и развития кадрового резерва, выстраивания системы обучения конкретным компетенциям, основанным на реальных потребностях сотрудников [3].

На сегодняшний день с целью формирования знаний в части особенностей корпоративной стратегии, функциональных обязанностей и ключевых компетенций, необходимых для успешного выполнения задач, активно применяется внедрение профилей должностей, которые системно описывают критериальные требования к сотруднику в терминах компетенций и их значений, и позволяют повысить эффективность системы подбора, оценки и развития персонала [4-6].

Цель работы – разработка типовых профилей должностей, позволяющих обеспечивать решение стратегических задач предприятия в условиях реализации экспортно ориентированной политики.

Материалы и методы. В работе применялись методы контент-анализа, социологического и ретроспективного анализа. Материалами работы послужили законодательные и нормативно-правовые акты в области регулирования трудовых отношений Российской Федерации, должностные инструкции, программы обучения и развития персонала, организграммы СПбНИИВС, а также профессиональные стандарты:

- Приказ Минтруда России от 22.05.2017 N 429н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области обеспечения качества лекарственных средств»;
- Приказ Минтруда России от 22.05.2017 N 430н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области производства лекарственных средств»;
- Приказ Минтруд России от 22.05.2017 N 431н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области контроля качества лекарственных средств»;
- Приказ Минтруда России от 22.05.2017 N 432н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области исследований лекарственных средств»;
- Приказ Минтруда России от 22.05.2017 N 434н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по валидации (квалификации) фармацевтического производства».

Результаты и обсуждение. С целью реализации оперативной работы экспортно ориентированного биотехнологического предприятия в условиях внедрения организационных изменений в первую очередь целесообразна разработка профилей должностей структурных подразделений производственно-технологического дивизиона и дивизиона развития. При составлении профилей использовались должностные инструкции, профстандарты и актуальная организграмма предприятия.

Этапы процесса разработки профилей должностей:

- анализ корпоративной стратегии;
- анализ, разработка, и утверждение функциональных задач;

- разработка модели компетенций;
- разработка, утверждение и внедрение профилей должности.

Стратегия развития предприятия определяет ключевые аспекты отрасли в части разработки, производства, хранения и поставки медицинских иммунобиологических препаратов в рамках национального календаря профилактических прививок Российской Федерации, трансфера технологий производства МИПБ, актуальных в рамках обеспечения национальной иммунобиологической безопасности Российской Федерации, а также экспорт лучших российских практик отрасли за рубеж.

Одним из ключевых этапов разработки профиля является утверждение функциональных задач. Профили должностей включали кроме базовых требований к персоналу дополнительную информацию о зонах ответственности и месте в иерархии организации. На примере должности технолога отдела технологического сопровождения иммунобиологического производственного комплекса «Гриппозные препараты» могут быть предложены следующие составляющие, позволяющие обеспечить эффективное выполнение задач в рамках технологического сопровождения получения промежуточных продуктов гриппозных вакцин с целью последующего выпуска в гражданский оборот и усовершенствования технологических процессов:

- контроль технологического процесса производства промежуточных продуктов при получении гриппозной вакцины;
- разработка/актуализация норм расходов сырья и материалов на единицу продукции;
- разработка/актуализация документации фармацевтической системы качества (промышленные регламенты, стандартные операционные процедуры, анализ рисков, технологические инструкции, протоколы производства, спецификации на промежуточные продукты, вспомогательные материалы);
- разработка планов корректирующих и предупреждающих действий и отслеживание выполнения пунктов;
- инициация изменений, связанных с технологическим процессом, формирование и согласование комплекта документов по внедрению изменения;
- отслеживание пунктов выполнения планов мероприятий по внедрению изменений;
- разработка/актуализация модулей для формирования регистрационного досье гриппозных вакцин;
- разработка протоколов и отчетов по валидации процесса производства;
- обучение сотрудников подразделения и смежных подразделений в рамках разработанных/актуализированных процедур.

Результаты определения ключевых компетенций целесообразно использовать при проведении оценки соответствия конкретного работника эталонному профилю должности, что является основой процесса ротации кадров, оценки кандидатов при отборе на вакантные должности. Так, для должности ведущего инженера-технолог департамента новых технологий, задачами которого являются обеспечение департамента сырьем, реактивами, вспомогательными материалами и оборудованием; планирование, контроль проведения работ по проверке, техническому обслуживанию, квалификации оборудования департамента; аккумулирование и контроль за правильным ведением документации в департаменте были разработаны следующие компетентностные характеристики:

- знание основ законодательства в соответствующей отрасли, основ процесса производства лекарственных средств, медицинских изделий, контроля качества, понимание источника для запроса информации при формировании заявки на закупку и технического задания;
- организаторские способности, последовательность, внимательность, коммуникативность;
- знание внутренних норм и стандартов по внутреннему обучению персонала;
- знание норм законодательства в соответствующих отраслях;
- знание внутренних норм предприятия по работе с документацией.

Учитывая тот факт, что на сегодняшний день отсутствуют единые требования к разработке профилей должностей, в рамках работы были определены следующие составляющие, учитывающие ключевые особенности организации, ее стратегические цели и актуальные задачи (рис.):

- подразделение;
- непосредственный руководитель;
- подчиненные;
- цель должности;
- основные задачи (функции) должности;
- компетенции, требуемые к должности/задачам;
- требования к обязательному образованию;
- требования к дополнительному образованию;
- требования к опыту;
- личные качества;
- владение программными продуктами;
- знание иностранных языков и область применения.

Должность	Биотехнолог
Подразделение	Отдел перспективных проектов департамента новых технологий
Непосредственный руководитель	Начальник отдела
Подчиненные	Нет
Цель должности	Осуществление контроля полупродуктов экспериментальных образцов в рамках задач подразделения и работ по оптимизации процессов. Валидация аналитических методик, разработанных отделом, участие в их трансфере
Основные задачи (функции) должности	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проводить эксперименты по разработке иммунохимических тест-систем в соответствии с утвержденными планами. 2. Осуществлять контроль образцов физико-химическими, иммунохимическими, иммунологическими и биохимическими методами анализа в рамках деятельности отдела. 3. Осуществлять валидацию аналитических методик, разработанных отделом, участвовать в их трансфере. 4. Осуществлять мероприятия направленные на поддержание валидационного/квалификационного статуса оборудования. 5. Осуществлять планирование потребности в сырье, материалах и реактивах. 6. Осваивать новое технологическое и лабораторное оборудование. 7. Разрабатывать и своевременно пересматривать документацию, необходимую для выполнения функций отдела. 8. Осуществлять мониторинг специальной научно-технической литературы с целью изучения современных методов выделения, очистки и контроля иммунобиологических препаратов.
Компетенции, требуемые к должности/задам	<ol style="list-style-type: none"> 1. Знание основных физико-химических, иммунохимических, иммунологических и биохимических методов анализа. Знание правил организации производства и контроля качества лекарственных средств в соответствии с требованиями GMP и представление технологии производств иммунобиологических препаратов. 2. Уверенное владение ПК, знание и хорошее владение офисными программами MS Office (Excel, Power Point, Word). 3. Знание процесса составления протоколов валидации и трансфера, выбор критериев приемлемости. 4. Знание биотехнологии, технологии производств противогриппозных вакцин. 5. Умение выполнять основные физико-химические, иммунохимические, иммунологические и биохимические методы анализа: рН, содержание белка, иммунодиффузия, электрофорез в полиакриламидном геле, иммуноферментный анализ (ИФА), высокочувствительная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). 6. Умение составлять протоколы валидации и трансфера, осуществлять выбор критериев приемлемости. 7. Знания биотехнологии, технологии производств противогриппозных вакцин. 8. Умение выполнять работы на стандартном испытательном и измерительном лабораторном оборудовании: весы аналитические, центрифуги, термостаты, фотометры, установки для проведения электрофореза в полиакриламидном геле.
Требования к обязательному образованию	Высшее химическое, биохимическое, фармацевтическое, химико-технологическое или биотехнологическое образование
Требования к дополнительному образованию	Нет
Требования к опыту	Более 1 года
Личные качества	Скрупулезность, внимание к деталям, активность, позитивное мышление, умение работать в команде, ответственность, умение работать с большим количеством информации, ориентированность на результат, внимательность, аккуратность, настойчивость, стрессоустойчивость, инициативность, исполнительность, грамотная речь
Владение ПК (программными продуктами)	Уверенное владение ПК: MS Office (Excel, Power Point, Word).
Знание иностранных языков и область применения	Английский язык на уровне не ниже Intermediate

Рисунок. Типовой профиль должности биотехнолога отдела перспективных проектов

Заключение. Таким образом, разработанные профили должности и методические подходы к их формированию обеспечивают конкурентные преимущества организации в условиях реализации экспортно ориентированной политики. Разработанные профили должностей материнской компании в последующем послужили основой для разработки и внедрения в дочернюю организацию через агентов изменений.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ системной готовности персонала к изменениям на примере экспортно ориентированного биотехнологического предприятия / Е. В. Казакова [и др.] // Фармация и фармакология. 2021. Т. 9. № 6. С. 495–505. doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-6-495-505
2. Оценка рисков в системе управления персоналом и поиск путей их минимизации на примере российско-никарагуанского биотехнологического предприятия / В.П. Трухин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. 2020. Т. 15. № 2(86). С. 47–52.
3. Виноградова В. А., Мишустина Л. А. Анализ готовности персонала к изменениям на примере экспортно ориентированного биотехнологического предприятия // Молодая фармация – потенциал будущего : Сборник материалов XI всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 15 марта – 23 апреля 2021 года. Санкт-Петербург : федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021. Т. 2. С. 208–212.
4. Бурянина О. А. Разработка профиля должности на основании модели компетенций // Фундаментальные исследования. 2016. № 4. С. 369–373
5. Захарова А. А., Саланова Ю. В., Камалудинова Р. М. Профиль должности как инструмент подбора персонала и фактор конкурентоспособности современной организации // Вестник УлГТУ. 2013. № 4. С. 70–72.
6. Ответственность за ненадлежащее выполнение профессиональных обязанностей фармацевтическими работниками / И. А. Наркевич [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2022. № 3. С. 91–98.

SUMMARY

METHODOLOGICAL APPROACHES TO DEVELOPING JOB PROFILES BY THE EXAMPLE OF AN EXPORT-ORIENTED BIOTECHNOLOGICAL ENTERPRISE

Kazakova E.V., external doctoral candidate (ORCID ID: 0000-0002-0218-6641)

Supervisors: **Basakina I.I.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (ORCID ID: 0000-0003-3190-7193)

Trukhin V.P., Candidate of Juridical Sciences (ORCID ID: 0000-0002-6635-363X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: e.v.kazakova@niivs.ru

Methodological approaches to the development of job profiles that allow the implementation of the biotechnological enterprise strategic tasks in the context of the implementation of export-oriented policy are presented in the paper. Criteria requirements for an employee are systematically described in terms of competencies and their values, which make it possible to increase the efficiency of the system for selecting, evaluating and developing personnel.

Keywords: *biotechnological enterprise, personnel management, job profiles.*

REFERENCES

1. Analiz sistemnoi gotovnosti personala k izmeneniyam na primere eksportno orientirovannogo biotekhnologicheskogo predpriyatiya / E.V. Kazakova [at al.] // Pharmacy & Pharmacology. 2021. Vol. 9(6). P. 495–505. doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-6-495-505 (in Russ)
2. Otsenka riskov v sisteme upravleniya personalom i poisk putei ikh minimizatsii na primere rossiisko-nikaraguanskogo biotekhnologicheskogo predpriyatiya / V.P. Trukhin [at al.] // Meditsinskii vestnik Bashkortostana. 2020. Vol. 15(2). P. 47–52. (in Russ)
3. Vinogradova V. A., Mishustina L. A. Analiz gotovnosti personala k izmeneniyam na primere eksportno orientirovannogo biotekhnologicheskogo predpriyatiya / Molodaya farmatsiya – potentsial budushchego : Sbornik materialov XI vserossiyskoy nauchnoy konferentsii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiyem, Sankt-Peterburg, 15 marta – 23 aprelya 2021 goda. Sankt-Peterburg : federal'noye gosudarstvennoye byudzhethnoye obrazovatel'noye uchrezhdeniye vysshego obrazovaniya «Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy khimiko-farmatsevticheskii universitet» Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii, 2021. Vol. 2. P. 208–212. (in Russ).
4. Buryanina O. A. Razrabotka profilya dolzhnosti na osnovanii modeli kompetentsii // Fundamental'nye issledovaniya. 2016. № 4. P. 369–373. (in Russ).
5. Zakharova A. A., Salanova Yu. V., Kamaltdinova R. M. Profil' dolzhnosti kak instrument podbora personala i faktor konkurentosposobnosti sovremennoi organizatsii // Vestnik UIGTU. 2013. № 4. P. 70–72. (in Russ).
6. Otvetstvennost' za nenadlezhashchee vypolnenie professional'nykh obyazannostei farmatsevticheskimi rabotnikami / I. A. Narkevich [at al.] // Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya. 2022. № 3. P. 91–98. (in Russ).

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛЬГОТНОГО И КОММЕРЧЕСКОГО КРЕДИТОВАНИЯ
МАЛЫХ И СРЕДНИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ****Каленчиц А.Д.**, студ. 4 курса (ORCID 0009-0001-9621-0488)Руководитель: **Халимова А.А.**, ст. преподаватель каф. экономики и управления (ORCID 0000-0003-1875-062X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул., проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: anastasiya.kalenchic@spcru.ru

В данной работе рассмотрены государственная финансовая поддержка и программы кредитования коммерческих банков (Сбербанк, ВТБ банк, Альфа-банк) для малых и средних предприятий, относящихся к фармацевтической промышленности. Изучены программы льготного кредитования, а именно программа 1764, льготные займы Фонда Развития Промышленности, промышленная ипотека и антикризисные программы. Проведён сравнительный анализ государственной финансовой поддержки малых и средних предприятий с предложениями коммерческих банков. Выяснено, что выгоднее малым и средним фармацевтическим предприятиям брать льготные кредиты, но в случае срочной необходимости денежных средств можно воспользоваться овердрафтом или экспресс-кредитом от коммерческих банков.

Ключевые слова: *малые и средние предприятия, фармацевтическая промышленность, антикризисные программы, коммерческое кредитование предприятий, промышленная ипотека, программы стимулирования кредитования.*

Рост фармацевтической промышленности увеличивается с каждым годом. По данным Минэкономразвития в период с декабря 2022 года по январь 2023 года она оказалась на первом месте по динамике роста среди отраслей, ориентированных на внутренний спрос, её прирост составил 8,6%. [1] В связи с этим на рынке появляются новые компании, относящиеся к фармацевтической отрасли. Данные компании могут относиться к малым и средним предприятиям (далее-МСП). Малые и средние предприятия – это юридические лица, среднесписочная численность которых составляет: для малых предприятий до 100 человек и годовой суммой дохода не более 800 млн. рублей, для средних предприятий от 101 до 250 человек и годовым доходом не более 2 млрд. рублей [2], а также они состоят в едином реестре субъектов малого и среднего предпринимательства. Запустить крупное предприятие с самого начала достаточно проблематично, так как фармацевтическая отрасль требует внушительных инвестиционных вложений, поэтому начинать бизнес с МСП менее затратно. Однако субъектам малого и среднего предпринимательства тяжелее отстаивать свои позиции на рынке, поэтому некоторые фармацевтические предприятия начинают нуждаться в кредитовании. [9]

Целью данной работы является анализ предложенных программ кредитования для малых и средних предприятий, относящихся к фармацевтической промышленности. *Задачами* являются рассмотрение льготных программ, а также сравнение субсидирования от данных программ с коммерческими предложениями от ВТБ банка, Сбербанка и Альфа-банка.

Льготные программы кредитования фармацевтических МСП. Существует несколько программ государственной финансовой поддержки. К ним относятся программа 1764, льготные займы от Фонда Развития Промышленности, промышленная ипотека и антикризисные программы.

Программа 1764. Данная программа была разработана Минэкономразвития РФ и начала действовать в феврале 2019 года. В программе участвуют 100 банков [3], включая Сбербанк, банк ВТБ и Альфа-банк. Одним из приоритетных направлений для выдачи кредитов по данной программе является обрабатывающая промышленность, к которой относятся и фармацевтическая промышленность. Кредиты могут выдаваться на развитие бизнеса (инвестиционный), на пополнение оборотных средств и на рефинансирование. Ставка данных кредитов будет равна ключевой процентной ставке Центрального Банка Российской Федерации (далее-ЦБ РФ) (в 2023 году она составляет 7,5% [4]), увеличенная не более чем на 2,75% годовых. Инвестиционный кредит будет выдаваться сроком погашения до 10 лет и суммой кредита от 500 тыс. до 2 млрд. рублей, пополнить оборотные средства можно на сумму кредитования от 500 тыс. до 500 млн. рублей и сроком погашения до 3 лет. [5]

Таким образом, программа 1764 даёт возможность субъектам малого и среднего предпринимательства поддерживать свою деятельность и в дальнейшем развиваться на фармацевтическом рынке, так как процентная ставка ниже, чем у предложений коммерческих банков.

Льготные займы от ФРП. Фонд Развития Промышленности (далее-ФРП) реализует выдачу льготных займов для финансирования проектов, направленных на импортозамещение, маркировку товаров, производство высокотехнологической продукции и повышения производительности труда. В соответствии с конструктором займов ФРП фармацевтические предприятия (относятся к ОКВЭД 21 «Производство лекарственных средств и материалов, применяемых в медицинских целях») могут получить льготные займы по 6 программам, а именно:

- Производительность труда
- Комплектующие изделия
- Проекты развития
- Приоритетные проекты
- Маркировка товаров
- Формирование компетентной и ресурсной базы

Программы «приоритетные проекты» и «проекты развития» выдаются для усовершенствования действующего производства, увеличения линейки продукции или постройки нового производства. Сумма кредита по данным программам варьируется от 100 млн. до 5 млрд. рублей, сроком погашения до 5-7 лет и выдаётся под 3%. Остальные программы выдаются по процентной ставке равной 1% (по программе «комплектующие изделия» при гарантии от корпорации МСП), кроме «Формирование компетентной и ресурсной базы», по ней ставка составляет 5%. Сумма займов составляет от 5 до 1000 млн. рублей, сроком от 2 до 5 лет. [6]

Льготные займы от ФРП достаточно привлекательны для малых и средних предприятий благодаря низкой процентной ставке, что может привести к новым инвестиционным проектам, а также МСП имеют привилегии среди остальных предприятий при гарантии от корпорации МСП. Большим спросом у фармацевтических компаний программа «Производительность труда», которой воспользовалось более 30 предприятий. [10]

Промышленная ипотека. В связи с постановлением Правительства РФ №1570 от 6 сентября 2022 года, произошёл запуск программы промышленной ипотеки от Минпромторга РФ. Она выдаётся на приобретение готовых помещений, которые будут использоваться для промышленного производства, имеется в виду, что не менее 50% площади недвижимости используется для осуществления технологических процессов. Минпромторг определил, что в данной программе участвуют 16 банков, в том числе Сбербанк, банк ВТБ, Альфа-Банки Россельхозбанк. [7] Процентная ставка составляет 5% годовых, а для технологических компаний она будет составлять 3%. Сумма кредита составляет не более 500 млн. рублей, срок погашения льготной ипотеки менее 7 лет. [8] В качестве залога предоставляется недвижимость, на которую предоставляется кредит. Уже в конце 2022 года были проведены первые сделки банка ВТБ с малыми и средними предприятиями в конце 2022 года. [11]

Так как промышленная ипотека вызвала большой спрос среди предприятий, на форуме «Всемирного дня качества» главой Минпромторга РФ было объявлено о корректировке её параметров. Во-первых, денежные средства, предоставленные по программе льготной ипотеки, можно использовать не только на покупку готовых объектов, но и на новое строительство, капитальный ремонт и реконструкцию. Во-вторых, предложено увеличить лимит выдаваемой ипотеки до 2 млн. рублей на строительство и до 1,5 млрд. рублей на реконструкцию с капитальным ремонтом. В-третьих, произойдёт увеличение срока погашения до 10 лет. [12]

Промышленная ипотека является выгодным предложением для МСП, так как процентная ставка является небольшой, а лимит кредитования достаточный для приобретения недвижимости для осуществления фармацевтической деятельности. Также льготная ипотека простимулирует запуск новых проектов, а если будут введены коррективы, то фармацевтические предприятия смогут модернизировать производственные помещения, с учётом последних требований GMP.

Антикризисные программы. С 16 марта 2022 года начала действовать программа стимулирования кредитования (далее – ПСК) «Инвестиционная», которая была совместно разработана Корпорацией МСП и ЦБ РФ. [13, 14] Кредит может выдаваться на техническое перевооружение, модернизацию производства и на приобретение объектов, относящихся к основным производственным фондам. Также если банк, имеющий рейтинг ниже «ВВ» по классификации кредитного рейтингового агентства АКРА, а именно ниже «умеренно низкого уровня кредитоспособности по сравнению с другими рейтингуемыми лицами» [15] может выдавать кредит на пополнение оборотных средств и рефинансирование, при этом срок погашения будет равен 1 году. Размер кредита по «ПСК Инвестиционная» составляет от 3 млн. до 1 млрд. рублей со сроком погашения до 3 лет и процентной ставкой 10,5%.

Программа «ПСК Оборотная», реализуемая ЦБ РФ, была запланирована до конца декабря 2022 года, однако из-за высокого спроса лимит программы равный 340 млрд. рублей был исчерпан уже в июле 2022 года. [16] Кредиты по данной программе выдавались в соответствии с табл. 1.

Таблица 1 – Условия кредитования по программе «ПСК Оборотная»

Вид предприятия	Процентная ставка, %	Сумма кредита, рублей	Срок кредитования, год
Малое	15	300 млн	До 1 года
Среднее	13,5	1 млрд	

Также в августе 2022 года была запущена программа инвестиционного льготного кредита под 2,5-4% от Правительства РФ, ЦБ РФ и Корпорации МСП. Она является совмещением двух программ: ПСК и Программы 1764. Рассчитывать на предоставление денежных средств по этой программе могут малые и средние предприятия, относящиеся к обрабатывающей промышленности (в пилотный перечень входит ОКВЭД 21). Потратить денежные средства можно на капитальный ремонт цеховых помещений, приобретение нового оборудования или для запуска новых инвестиционных проектов, с целью запуска новых предприятий. Сумма выдаваемого кредита составляет от 50 млн до 1 млрд рублей, ставка кредитования для малых предприятий – 2,5%, а для средних – 4%. Срок кредитования может длиться до 10 лет, однако только первые три года будет действовать льготный период, а далее процентная ставка будет рассчитываться как «ключевая ставка на дату подписания договора, увеличенная не более чем на 2,75%». [14, 17]

Дополнительной опцией только для МСП является то, что Корпорация МСП и региональные гарантийные организации (далее – РГО) могут предоставить поручительство по льготным программам кредитования (упомянутым ранее) малым и средним предприятиям при нехватке или отсутствии залога. Как правило поручительство Корпорации покрывает 50% от суммы кредита, а от РГО до 70%. Корпорация МСП может выдавать поручительство в размере до 1 млрд. рублей, а РГО до 25 млн (может варьироваться в зависимости от региона). [18]

Таким образом, государство активно поддерживает развитие МСП путём предоставления различных антикризисных программ финансовой поддержки и льготных займов. Данные программы помогают МСП не только в поддержании их текущей деятельности, но и дают возможность дальнейшего развития инвестиционных проектов, которые могут быть направлены на импортозамещение, что в нынешней ситуации является необходимым и приоритетным в экономической политике Российской Федерации.

Сравнение коммерческих предложений с льготными программами кредитования. ВТБ банк, Сбербанк и Альфа-банк входят в 10 самых надёжных банков России, благодаря такой репутации многие предприниматели будут кредитоваться именно у них, но также данные банки участвуют и в льготных программах кредитования. Именно поэтому было решено провести сравнительный анализ с ними (табл. 2).

Таблица 2 – Льготные и коммерческие программы кредитования [19,20,21]

Цель	Программа, банк	Процентная ставка	Сумма кредита, рублей	Срок погашения, лет
Инвестиции	Программа 1764	До 10,25%	От 500 тыс. до 2 млрд.	До 10
	Льготные займы ФРП	1-3%	От 100 тыс. до 5 млрд.	5-7
	Промышленная ипотека	3-5%	До 500 млн.	До 7
	ПСК «Инвестиционная»	10,5%	От 3 млн. до 1 млрд.	До 3 лет
	Инвестиционный льготный кредит	2,5% (малое) 4%(среднее)	от 50 млн до 1 млрд	До 10 лет
	Сбербанк	От 13% (недвижимость, оборудование)	От 100 тыс.	До 10
		От 12,5% (новый проект)	От 2,5 млн. до 200 млн.	До 10
	ВТБ банк	От 13%	До 500 млн.	До 12
	Альфа-банк	От 15%*	От 500 тыс. до 150 млн.	До 10
От 17,5%*		От 3 до 30 млн.	До 5	
Оборотные средства	Программа 1764	До 10,25%	От 500 тыс. до 500 млн.	До 3
	ПСК «Оборотная»	13,5%(среднее)	300 млн.	До 1 года
		15%(малое)	До 1 млрд.	
	Альфа-банк	От 15%**	От 500 тыс. до 150 млн.	До 10
		От 17,5%**	От 3 до 30 млн.	До 5
Сбербанк	13%	От 100 тыс. до **	До 3 лет	
Овердрафт	ВТБ-банк	19,5%	устанавливается банком	До 2
	Сбербанк	16%	До 34 млн.	До 3
Экспресс-кредит	ВТБ-банк	От 13,5%	До 10 млн.	До 3

* – 15%-с залогом, 17,5%-без залога.

** – Максимальная сумма ограничена только финансовым состоянием заёмщика/стоимостью предмета залога.

По таблице 2 можно сказать, что покупать недвижимость выгоднее всего по промышленной ипотеке, запускать новые инвестиционные проекты выгоднее по льготным программам (выбор зависит от суммы кредита), но у льготных займов ФРП имеются определенные условия, по которым может выдаваться займ. Кредит на оборотные средства выгоднее брать по Программе 1764, так как по ней низкая процентная ставка и сумма кредита удовлетворит различные объёмы оборотных средств.

Однако овердрафт и экспресс-кредит может выдаваться только коммерческими банками. Овердрафт выдаётся, например, для быстрого погашения кассового разрыва, выплаты налоговых платежей и зарплат работникам. Экспресс-кредит может предоставляться на любые цели. Данные подвиды кредитов могут помочь предприятиям в короткий промежуток времени с различными трудностями.

Вывод. Исходя из всего вышесказанного, можно сделать вывод, что государственные программы финансовой поддержки больше направлены на субсидирование обрабатывающей промышленности, поэтому малые и средние предприятия, относящиеся к фармацевтической промышленности, могут воспользоваться различными льготными кредитами по разным направлениям использования. Из-за этого кредитные программы коммерческих банков не пользуются такой популярностью, но банки участвуют в льготных программах, при этом некоторые из них могут одобрить в качестве поручителя Корпорацию МСП. Фармацевтические предприятия также могут воспользоваться овердрафтом или экспресс-кредитами от коммерческих банков, если будут находиться в сложной финансовой ситуации, которую нужно решить в кратчайшие сроки.

На графике ниже (см. рисунок) показана динамика кредитования МСП на фоне запуска льготных программ кредитования.

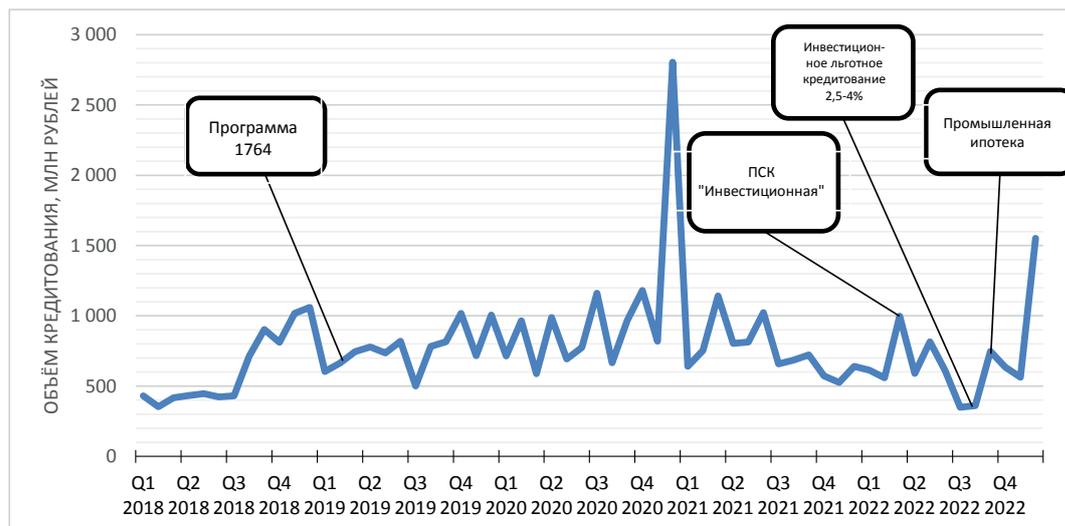


Рисунок. Объем кредитования МСП, относящихся к ОКВЭД 21

Несмотря на привлекательные условия кредитования программы 1764, после её запуска не произошло резкого возрастания объемов кредитования МСП. Резкий рост в конце 2020 года может быть обусловлен истощением финансовых запасов фармацевтических компаний в связи с длительным периодом самоизоляции и общим падением спроса. Как видно из графика, льготные программы не оказали достаточного влияния на объемы кредитования МСП, относящихся к фармацевтической промышленности, на фоне макроэкономических факторов.

В завершении следует сказать, что фармацевтические предприятия требуют крупных инвестиционных вложений, поэтому большинство из них используют кредитование, как дополнительный источник денежных средств, а государство с помощью финансовой поддержки старается стимулировать развитие фармацевтической промышленности, так как она является одной из самых социально-значимых отраслей государства.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.35.33 Экономическая статистика

ЛИТЕРАТУРА

1. Косенок А. Минэк сообщил о положительной динамике роста фармпромышленности по итогам года // Фармацевтический вестник. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Minek-soobshil-o-pozhitelnoi-dinamike-farmpromyshlennosti-po-itogam-goda.html> (Дата обращения: 08.02.2023)
2. Федеральный закон от 24.07.2007 N 209-ФЗ (ред. от 04.11.2022) «О развитии малого и среднего предпринимательства в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 26.12.2022) // КонсультантПлюс. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_52144/08b3ecbc9a360ad1dc314150a6328886703356/ (Дата обращения: 08.02.2023)
3. О ходе реализации Правительством антикризисных мер // Министерство экономического развития Российской Федерации. URL: https://www.economy.gov.ru/material/dokumenty/informaciya_o_hode_realizacii_praavitelstvom_antikrizisnyh_mer.html (Дата обращения: 10.02.2023)
4. Ключевая ставка Банка России // Центральный Банк Российской Федерации. URL: https://www.cbr.ru/hd_base/KeyRate/ (Дата обращения: 10.02.2023)
5. Постановление N 1764 «Об утверждении Правил предоставления субсидий из федерального бюджета российским кредитным организациям и специализированным финансовым обществам на возмещение недополученных ими доходов по кредитам, выданным в 2019 – 2024 годах субъектам малого и среднего предпринимательства по льготной ставке» // Правительство России. URL: <http://government.ru/docs/all/138786/> (Дата обращения: 13.02.2023).
6. Займы Фонда Развития Промышленности // Фонд Развития Промышленности. URL: <https://frprf.ru/zaumy/> (Дата обращения: 13.02.2023).
7. Минпромторг России отобрал банки по предоставлению «промышленной ипотеки» // Минпромторг России. URL: https://minpromtorg.gov.ru/press-centre/news/minpromtorg_rossii_otobral_banki_po_predostavleniiu_promyshlennoi_ipoteki (Дата обращения: 13.02.2023)
8. Постановление N 1570 «Об утверждении Правил предоставления субсидий из федерального бюджета российским кредитным организациям на возмещение недополученных ими доходов по кредитам, выданным российским организациям и (или) индивидуальным предпринимателям на приобретение объектов недвижимого имущества в целях осуществления деятельности в сфере промышленности» // Правительство России. URL: <http://government.ru/docs/46458/> (Дата обращения: 15.02.2023)

9. Никифорова В. Д., Коваленко А. В., Никифоров А. А. Теоретические и практические аспекты работы коммерческих банков с проблемными кредитами // Научный журнал НИУ ИТМО. Серия: Экономика и экологический менеджмент. 2019. N 3. С. 93-100. DOI 10.17586/2310-1172-2019-12-3-93-100.
10. Халимова А. А. Применение концепций эффективного управления производством на фармацевтических предприятиях / А. А. Халимова, А. В. Коваленко, В. В. Угольников // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2021. Т. 23. N 4. С. 60-67. DOI 10.26787/pydha-2686-6838-2021-23-4-60-67.
11. ВТБ провел первые сделки по программе промышленной ипотеки // Коммерсантъ. URL: <https://www.kommersant.ru/doc/5756758> (Дата обращения: 15.02.2023)
12. Промипотеку планируется расширить на ремонт и строительство помещений // РИА новости. URL: <https://realty.ria.ru/20221111/manturov-1830861662.html> (Дата обращения: 18.02.2023)
13. В Корпорации МСП разъяснили условия новых кредитных программ для малого и среднего бизнеса // Пресс-служба Корпорации МСП. URL: https://corpmsp.ru/pres_slujba/news/v_korporatsii_msp_razyasnili_usloviya_novykh_kreditnykh_programm_dlya_malogo_i_srednego_biznesa/ (Дата обращения: 22.02.2023)
14. Антикризисные программы льготного кредитования // Портал поддержки малого и среднего бизнеса. URL: <https://xn--90aifddrld7a.xn--p1ai/anticrisis/antikrizisnye-programmy-igotnogo-kreditovaniya-msp-ot-banka-rossii> (Дата обращения: 20.02.2023)
15. Рейтинговые шкалы // Аналитическое кредитное рейтинговое агентство (АКРА). URL: <https://www.acra-ratings.ru/about-ratings/scales/> (Дата обращения: 20.02.2023)
16. Поддержка малого и среднего предпринимательства // Центральный Банк Российской Федерации. URL: http://www.cbr.ru/develop/msp/#a_134593 (Дата обращения: 21.02.2023)
17. Постановление № 1420 «О внесении изменений в Правила предоставления субсидий из федерального бюджета российским кредитным организациям и специализированным финансовым обществам в целях возмещения недополученных ими доходов по кредитам, выданным в 2019 – 2024 годах субъектам малого и среднего предпринимательства, а также физическим лицам, применяющим специальный налоговый режим «Налог на профессиональный доход», по льготной ставке». URL: <http://static.government.ru/media/files/YkyUA3X2AwJJ8WZPsCFql8tADOX1fTtX.pdf> (Дата обращения: 22.02.2023)
18. В Корпорации МСП рассказали, как малому и среднему бизнесу получить льготный кредит при отсутствии залога // Корпорации МСП. URL: https://corpmsp.ru/pres_slujba/news/v_korporatsii_msp_rasskazali_kak_malomu_i_srednemu_biznesu_poluchit_igotnyy_kredit_pri_otsutstviu_za/?sphrase_id=140989440 (Дата обращения: 22.02.2023)
19. Кредиты для малого и среднего бизнеса // Официальный сайт Альфа-Банка. URL: <https://alfabank.ru/sme/profits/businesscredit/> (Дата обращения: 25.02.2023)
20. Кредиты для бизнеса на любые цели // Официальный сайт банка ВТБ. URL: <https://www.vtb.ru/malyj-biznes/kredity-i-garantii/> (Дата обращения: 25.02.2023)
21. Кредиты для бизнеса на любые цели. // Официальный сайт Сбербанка. URL: http://www.sberbank.ru/ru/s_m_business/credits (Дата обращения: 25.02.2023)

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF PREFERENTIAL AND COMMERCIAL LENDING TO SMALL AND MEDIUM-SIZED PHARMACEUTICAL ENTERPRISES.

Kalenchits A.D., 4th years student (ORCID 0009-0001-9621-0488)

Academic advice: **Khalimova A.A.**, Assistant Professor of the Department of Economics and Management (ORCID 0000-0003-1875-062X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: anastasiya.kalenchic@spccpu.ru

The paper present state financial support and lending programs of commercial banks (Sberbank, VTB Bank, Alfa-Bank) for small and medium-sized enterprises conserved to the pharmaceutical industry. Preferential lending programs, namely the 1764 program, preferential loans of the Industrial Development Fund, industrial mortgages and anti-crisis programs have been researched. A comparative analysis of the state financial support of small and medium-sized enterprises with the proposals of commercial banks is carried out. It was found out that it is more profitable for small and medium-sized pharmaceutical enterprises to take preferential loans, but in case of an urgent need for funds, you can use an overdraft or an express loan from commercial banks.

Keywords: *small and medium-sized enterprises, pharmaceutical industry, anti-crisis programs, commercial lending to enterprises, industrial mortgages, credit incentive programs.*

REFERENCES

1. Kosenok A. The Ministry of Economy reported on the positive dynamics of the growth of the pharmaceutical industry at the end of the year // Pharmaceutical Bulletin. Available at: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Minek-soobshil-opolozhitelnoi-dinamike-farmpromyshlennosti-po-itogam-goda.html> (Accessed: 08.02.2023). (in Russ).

2. Federal Law No. 209-FZ of 24.07.2007 (as amended on 04.11.2022) «On the Development of small and medium-sized businesses in the Russian Federation» (with amendments and additions, intro. effective from 12/26/2022) // Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_52144/08b3ecbcdc9a360ad1dc314150a6328886703356 / (Accessed: 08.02.2023). (in Russ).
3. On the implementation of anti-crisis measures by the Government // Ministry of Economic Development of the Russian Federation. Available at: https://www.economy.gov.ru/material/dokumenty/informaciya_o_hode_realizacii_praavitelstvom_antikrizisnyh_mer.html (Accessed: 10.02.2023). (in Russ).
4. The key rate of the Bank of Russia // Central Bank of the Russian Federation. Accessed: https://www.cbr.ru/hd_base/KeyRate/ (Accessed: 10.02.2023). (in Russ).
5. Resolution N 1764 «On Approval of the Rules for Granting Subsidies from the Federal Budget to Russian Credit Organizations and Specialized Financial Companies for Reimbursement of their Lost Income on Loans Issued in 2019-2024 to Small and Medium-sized Businesses at a Preferential Rate» // Russian Government. Available at: <http://government.ru/docs/all/138786/> (Accessed: 13.02.2023). (in Russ).
6. Loans from the Industrial Development Fund // Industrial Development Fund. Available at: <https://frprf.ru/zaymy/> (Accessed: 13.02.2022). (in Russ).
7. The Ministry of Industry and Trade of Russia selected banks to provide «industrial mortgages» // The Ministry of Industry and Trade of Russia. Available at: https://minpromtorg.gov.ru/press-centre/news/minpromtorg_rossii_otobral_banki_po_predostavleniiu_promyshlennoi_ipoteki (Accessed: 13.02.2023). (in Russ).
8. Resolution N 1570 «On Approval of the Rules for Granting Subsidies from the Federal Budget to Russian Credit Organizations for Reimbursement of Their Lost Income on Loans Issued to Russian Organizations and (or) Individual Entrepreneurs for the Purchase of Real Estate Objects for the Purpose of Carrying out Activities in the field of industry» // Russian Government. Available at: <http://government.ru/docs/46458/> (Accessed: 02.15.2023). (in Russ).
9. Nikiforova V. D., Kovalenko A. V., Nikiforov A. A. Theoretical and practical aspects of the work of commercial banks with problem loans // Scientific Journal of NIU ITMO. Series: Economics and Environmental Management. 2019. N 3. P. 93-100. DOI 10.17586/2310-1172-2019-12-3-93-100. (in Russ).
10. Halimova A. A., Kovalenko A. V., Ugolnikov V. V. Application of concepts of effective production management at pharmaceutical enterprises // Medico-pharmaceutical journal Pulse. 2021. Vol. 23(4). P. 60-67. DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-4-60-67. (in Russ).
11. VTB conducted the first transactions under the industrial mortgage program // Kommersant. Available at: <https://www.kommersant.ru/doc/5756758> (Accessed: 02.15.2023). (in Russ).
12. The industrial mortgages is planned to be expanded for the repair and construction of premises. // RIA Novosti. Available at: <https://realty.ria.ru/20221111/manturov-1830861662.html> (Accessed: 18.02.2023). (in Russ).
13. The SME Corporation explained the terms of new credit programs for small and medium-sized businesses // Press Service of the SME Corporation. Available at: https://corpmsp.ru/pres_slujba/news/v_korporatsii_msp_razyasnili_usloviya_novykh_kreditnykh_programm_dlya_malogo_i_srednego_biznesa/ (Accessed: 02.22.2023). (in Russ).
14. Anti-crisis programs of preferential lending // Portal of support for small and medium-sized businesses. Available at: <https://xn--90aifddrld7a.xn--p1ai/anticrisis/antikrizisnye-programmy-lgotnogo-kreditovaniya-msp-ot-banka-rossii> (Accessed: 02.20.2023). (in Russ).
15. Rating scales // Analytical Credit Rating Agency (ACRA). Available at: <https://www.acra-ratings.ru/about-ratings/scales/> (Accessed: 20.02.2022). (in Russ).
16. Support for small and medium-sized businesses // The Central Bank of the Russian Federation. Available at: http://www.cbr.ru/develop/msp/#a_134593 (Accessed: 02.21.2023). (in Russ).
17. Resolution N 1420 “On Amendments to the Rules for Granting Subsidies from the Federal Budget to Russian Credit Organizations and Specialized Financial Companies in Order to Compensate for the Lost Income on Loans Issued in 2019-2024 to Small and Medium-Sized Businesses, as Well as Individuals Applying the Special Tax Regime “Professional Income Tax”, at a preferential rate.” Available at: <http://static.government.ru/media/files/YkyUA3X2AwJJ8WZPsCFql8tADOX1fTtX.pdf> (Accessed: 02.22.2023). (in Russ).
18. The SME Corporation told how small and medium-sized businesses can get a preferential loan in the absence of collateral // The press service of the SME Corporation. Available at: https://corpmsp.ru/pres_slujba/news/v_korporatsii_msp_rasskazali_kak_malomu_i_srednemu_biznesu_poluchit_lgotnyy_kredit_pri_otsutstvii_za/?sphrase_id=140989440 (Accessed: 02.22.2023). (in Russ).
19. Loans for small and medium-sized businesses // Official website of Alfa-Bank. Available at: <https://alfabank.ru/sme/profits/businesscredit/> (Accessed: 02.25.2023). (in Russ).
20. Business loans for any purpose // Official website of VTB Bank. Available at: <https://www.vtb.ru/malyj-biznes/kredity-i-garantii/> (Accessed: 02.25.2023). (in Russ).
21. Business loans for any purpose // Sberbank’s official website. Available at: http://www.sberbank.ru/ru/s_m_business/credits (Accessed: 02.25.2023). (in Russ).

УДК 347.771

**ПРОБЛЕМЫ «ВЕЧНОЗЕЛЕННЫХ ПАТЕНТОВ»
В СИСТЕМЕ ПАТЕНТНОЙ ЗАЩИТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ В РФ**

Карасева Е.В., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Симакова Е.К.**, канд. экон. наук, доцент кафедры экономики и управления
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: karaseva.elena@spcru.ru

В настоящей статье описана процедура патентирования при регистрации лекарственных средств в РФ. Подробно рассмотрено понятие «вечнозеленых патентов» и проведен обзор патентных споров российских компаний с иностранными по поводу монопольных патентов на действующие вещества.

Ключевые слова: *патенты, вечнозеленые патенты, патенты РФ, патентные споры, процедура патентирования, патентное законодательство.*

Во все времена человечество стремилось узнать окружающий мир. Люди исследовали мир, изучали его естественные законы и на их основе создавали новое. Любая интеллектуальная разработка требует закрепления за создателем абсолютное право на использование изобретения. Так появилось понятие патент. С течением времени создатели самых популярных лекарственных средств решили закрепить свою монополию на фармацевтическом рынке, но по действующему законодательству не могли так поступить. Были найдены лазейки в законах, которые стали называть практикой «вечнозеленых патентов». Рассмотрим эту практику подробнее.

Цель работы. Рассмотреть практику патентной защиты при регистрации лекарственных средств и проанализировать проблему «вечнозеленых патентов» в РФ.

Задачи работы

- Обзор практики патентирования лекарственных средств;
- Обзор практики «вечнозеленых патентов»;
- Обзор патентных споров «вечнозеленых патентов» в РФ;
- Выводы о практике «вечнозеленых патентов» в РФ.

Результаты и обсуждение. В российской системе патентирования лекарственных средств есть свои собственные правила и законы и срок патентирования ограничивается 20 годами, но его можно продлить еще на 5 лет, если регистрация препарата затянулась.

Такое продление предусмотрено, поскольку этапы научных и доклинических исследований могут занимать до шести лет, этап клинических исследований – до восьми лет, и этап регистрации лекарственного средства – до одного года соответственно [1].

Поэтому искусственное продление срока действия патента может быть актуально для окупаемости всех усилий, вложенных в разработку новой лекарственной формы.

Следует уточнить, что при действии патента создатель получает права на:

- право использования изобретения (может сам использовать свое изобретение),
- право распоряжения (может продать или сдать в аренду изобретение) и
- право запрета на использование другим лицом без его согласия (может подать в суд иск на нарушителя и потребовать денежных компенсаций).

Сам патент можно зарегистрировать, только если продукт, способ или применение продукта является новым, соответствует стандартам изобретательского уровня и является применимым в промышленности.

Рассмотрим подробнее саму практику патентирования лекарственного средства.

Патентное законодательство позволяет получить исключительное право на лекарственное средство, или композицию или комбинацию, а также, в редких случаях, на лекарственный препарат. При этом регистрационное удостоверение на патент может выдано Федеральным органом исполнительной власти, уполномоченным на государственную регистрацию АС, только на лекарственный препарат [2].

Для получения патента Российской Федерации на изобретение, относящееся к АС, необходимо подать заявку в Роспатент, содержащую документы, перечень которых определен п. 2 статьи 1375 Гражданского Кодекса Российской Федерации (далее Кодекс), а именно заявка на изобретение должна содержать:

- 1) заявление о выдаче патента с указанием автора изобретения и лица, на имя которого испрашивается патент, а также места жительства или места нахождения каждого из них;
- 2) описание изобретения, раскрывающее его с полнотой, достаточной для осуществления;
- 3) формулу изобретения, выражающую его сущность и полностью основанную на его описании;
- 4) чертежи и иные материалы, если они необходимы для понимания сущности изобретения;
- 5) реферат [3].

Процедура патентования в Роспатенте состоит из следующих стадий: формальной экспертизы и экспертизы по существу. В процессе проведения «экспертизы по существу» уполномоченная экспертная организации Роспатента – Федеральный институт промышленной собственности – проводит патентный поиск, результаты которого направляются

заявителю. По результатам патентного поиска заявителю может быть направлен запрос или уведомление о результатах экспертной оценки патентоспособности. После получения ответа на направленную корреспонденцию от заявителя Роспатент выносит решение о выдаче патента или решение об отказе в выдаче патента.

Таким образом, после завершения экспертизы заявки на изобретение и уплаты соответствующих пошлин происходит регистрация изобретения и выдача патента Российской Федерации на изобретение [3].

Чаще всего фармацевтические разработчики патентуют в качестве продукта – активные вещества, состав препарата, лекарственные формы, дозы лекарственного препарата, комбинации веществ и т.д.; в качестве способа – способ получения активных веществ, комбинаций, лекарственных форм, способ введения препарата и т.д.; в качестве применения – показания к применению препарата [4].

В некоторых странах, в частности, США, довольно распространена практика «вечнозеленых патентов». Юридически такого понятия не существует, но тем не менее оно активно употребляется в средствах массовой информации. [5, 6].

Сначала компания-производитель регистрирует патент на действующее вещество, а по истечении срока действия патента, подает заявку на то же действующее вещество, но уже в составе в смеси с другим, т.е. состав препарата подвергается небольшому изменению. Затем цикл повторяется, и так до бесконечности.

В этой стратегии используется маркетинговый ход- старый препарат тоже может продолжаться выпускаться, но видоизмененный является, с точки зрения покупателя, более новым и инновационным, а следовательно, «более свежим». Этот психологический прием позволяет представлять новый препарат усовершенствованным, что порождает новую волну спроса.

Основной целью такой стратегии является увеличение прибыли компании за счет исключения конкуренции и продления срока выплат лицензионных вознаграждений [5].

Так можно искусственно замедлять развитие технологий, ограничивать выпуск новых лекарственных средств и удерживать монополию в одной области. Эти действия способствуют получению максимальной прибыли с покупателя. Статистика показывает, что в фармацевтической индустрии около 75% патентов являются вторичными.

Но в то же время, «вечнозелеными патентами» иногда называют любые другие патенты на указанный препарат, например, на фармацевтическую композицию. Компании, специализирующиеся на дженериках, пытаются повторить оригинальный препарат, чтобы избежать дополнительных затрат на разработку технологии «с нуля», клинические и доклинические испытания. Дженериковые компании выпускают свой препарат, но для создания конкуренции с оригиналом, искусственно занижают цену. Покупатель, естественно, выбирает средство подешевле, что не нравится компании, выпускающей оригинальный препарат, которые потратила миллионы на создании лекарства и дальше терпит убытки. Чтобы вернуть себе покупателей, оригинальная компания обращается в арбитражный суд с иском к производителю дженерика о прекращении нарушения исключительного права путем запрещения ответчику изготавливать воспроизведенное лекарственное средство, а также предпринимать действия, направленные на осуществление государственной регистрации дженерика [6].



Рисунок. Срок действие патента по сравнению с другими этапами выхода ЛФ на рынок

На рисунке проиллюстрирована связь патентования и разработки нового лекарственного средства. Учитывая существенную протяженность во времени, как процессов разработки, так и процессов патентования, у компании-разработчика слишком мало времени на получение прибыли от нового лекарственного средства [7]. Поэтому искусственное продление срока действия патента может быть актуально для окупаемости всех усилий, вложенных в разработку новой лекарственной формы.

Перейдем к обзору судебной практики «вечнозеленых патентов».

В России в качестве примера можно рассмотреть биотехнологическую компанию «Биокад», которая выиграл спор у биотехнологической корпорации Genentech о признании недействительным патента на применение препаратов на

основе действующего вещества ритуксимаб. А фармацевтическая компания «Герофарм» одержала победу в суде по трехлетнему спору о патенте на инсулин «Туджео» от фармацевтической компании Sanofi.

Разбирательство длилось с 2 марта 2016 года по 20 октября 2017 года. Стороны привлекли два различных состава коллегии и Российскую Академию Наук (РАН) для принятия окончательного решения. В российской компании отмечают, что основание незаконности выдачи патента лежит в его несоответствии критерию «наличие изобретательского уровня».

Источником претензии является то, что компания Genentech старалась получить монопольный патент на способ лечения ревматоидного артрита, который был известен миру с 2001 года.

Представители Биокада считают, что самым сложным было изменить взгляд коллегии на то, как необходимо оценивать критерии патентоспособности патентов, выданных в начале 2000-х, поскольку в этот момент применялись «немного другие нормы права» [8].

В качестве еще одного примера рассмотрим патентный спор биофармацевтической компании ПСК «Фарма» с биофармацевтической компанией Pfizer. Юридическая фирма «Зуйков и партнеры», будучи представителем «Фармы», добилась аннулирования действия евразийского патента на изобретение № 6227 на территории России. Речь идет о принадлежащем Pfizer патенте на препарат от ревматоидного артрита тофацитиниб (торговое наименование «Яквинус»), применяемый также при COVID-19.

В начале 2020 года «ПСК Фарма» подала заявку на регистрацию аналога тофацитиниба под торговым наименованием «Тофара». Внесение заявки для регистрации «Тофары» стало основанием для подачи Pfizer иска в Арбитражный суд Москвы о нарушении патентных прав. В декабре 2021 года суд запретил «ПСК Фарма» вводить в гражданский оборот препарат «Тофара» до истечения срока действия патента (2025 год). Однако на основании предоставленных «ПСК Фарма» доказательств коллегия Палаты по патентным спорам отметила, что специалисту в данной области техники очевидна возможность модифицирования дизамещенной аминогруппы в составе препарата при сохранении возможности лечения раковых заболеваний, псориаза и осложнений при диабете. Также очевидна возможность получения фармацевтической композиции на основе соединения по оспариваемому патенту. С учетом вышеизложенного коллегия признала возможным удовлетворить возражение «ПСК Фарма». Таким образом, 14 мая 2022 года Роспатент решил признать недействительным на территории России действие евразийского патента Pfizer на тофацитиниб, удовлетворив возражения российской фармкомпании «ПСК Фарма» [9].

Еще одним примером спора иностранных и российских фармацевтических компаний является судебное разбирательство между израильской компанией Teva и российской компанией «Р-Фарм», завершившееся мировым соглашением. В 2016 г. Teva Pharmaceutical Industries Ltd подала иск о защите исключительных прав на изобретение к компании «Р-Фарм». В иске Teva ходатайствовала о принятии обеспечительных мер в виде запрета «Р-Фарм» совершать действия, направленные на введение в гражданский оборот Глатирата, поскольку, по мнению истца, при производстве данного изобретения мог быть нарушен патент компании Teva. В итоге в 2018 г. «Р-Фарм», Teva, а также производитель готовой лекарственной формы препарата Глатират компания Synthron BV заключили мировое соглашение [10].

Анализируя все выше приведенные примеры патентных споров российских фармацевтических компаний с иностранными компаниями-монополистами, можно отметить, что патентные войны довольно распространены в наше время. Обычно, все эти споры не успевают дойти до внимания общественности, и только самые громкие дела освещаются в СМИ. Специалисты по патентным спорам отмечают, что Роспатент редко аннулирует патенты международных компаний. Спор Биокада с Genentech является одним из множества патентных споров российских фармацевтических компаний с зарубежными, а отмена патента на молекулы по основаниям «ПСК Фарма», интересы которых представляли «Зуйков и партнеры», – уникальный случай в практике патентных споров в России, который скорее всего не будет последним.

Сейчас, в условиях ограниченного сотрудничества с странами Европы и США, патентные битвы набирают новую силу. Следует сказать, что за 2018 и 2019 г. в Суде по интеллектуальным правам было рассмотрено в три раза больше патентных споров, чем за 2016 и 2017 г. Так, сразу 8 крупных фармацевтических компаний были вынуждены разрешать проблему регистрации дженериков тех лекарственных препаратов, чья патентная защита еще не закончилась. Эксперты отмечают, что если раньше компании судились из-за материальных активов, то сейчас лидерами споров становятся нематериальные активы.

Таким образом, вероятно, что в будущем судебная практика по фармацевтическим изобретениям будет только усложняться. В качестве меры по ограничению практики «вечнозеленых патентов» можно рассмотреть Приказ Министерства экономического развития Российской Федерации от 31.03.2021 № 155 «О внесении изменений в Правила составления, подачи и рассмотрения документов, являющихся основанием для совершения юридически значимых действий по государственной регистрации изобретений, и их формы и Требования к документам заявки на выдачу патента на изобретение, утвержденные приказом Минэкономразвития России от 25 мая 2016 г. № 316».

Согласно изменениям, изобретение не может соответствовать условию «изобретательский уровень» (а значит, и патент не может быть выдан) в случае, если оно основано на создании химического соединения, являющегося формой уже известного химсоединения или его производным, которое не проявляет новых свойств в качественном или количественном отношении по сравнению с известным соединением.

Формой химических соединений могут быть изомеры, стереоизомеры, энантиомеры, аморфная или кристаллическая формы соединения, а их производные – соли, сольваты, гидраты, комплексные соединения или эфиры. Приказ Минэкономразвития также вносит изменения в требования к документам заявки на выдачу патента на изобретение, которые предусматривают предоставление заявителем сведений, достоверно подтверждающих проявление новых свойств изобретения.

Ее суть заключается в том, что производителем лекарственного средства, защищенного патентом, помимо основного действующего вещества, полученного в результате проведения научных исследований, патентуются также его различные формы, модификации с незначительными улучшениями, которые только формально отвечают условиям патентоспособности, а на самом деле продлевают срок охраны лекарственного средства, поясняет Федеральная служба по интеллектуальной собственности [11].

В Минэкономразвития указывают, что нововведение направлено против продления патентов оригинаторами и будет способствовать появлению на рынке более дешевых и качественных аналогов. «До выпуска приказа производители дженериков, которые могут производить востребованные обществом лекарства, лишились такой возможности. В свою очередь социально незащищенные слои населения лишились более доступных аналогов оригинальных средств, а государство вынуждено было тратить значительные деньги на закупку лекарств, которые могли бы быть приобретены значительно дешевле при сохранении их качества и эффективности», – заявил заместитель министра экономического развития Владислав Федуров [11].

Заключение. В работе был проведен обзор практики патентной защиты лекарственных средств, подробно рассмотрено понятие «вечнозеленых патентов» и особое внимание было уделено патентным спорам о вторичных патентах. Так же рассмотрена возможность ограничения практики «вечнозеленых патентов» внутри РФ посредством приказа Минэкономразвития России.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

10.35.65. Ответственность в патентном праве и праве промышленной собственности

ЛИТЕРАТУРА

1. Домрачева В. А. Патентование на этапах разработки лекарственных средств // Интеллектуальная собственность и инновации: материалы IX международной научно-практической конференции. Екатеринбург, 26 апреля 2017 г. Екатеринбург : УрФУ, 2017. С. 77-89.
2. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // RGRU. URL: <https://rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html> (Дата обращения 26.02.2023)
3. Семенов В. И., Гаврилова Е. Б., Лысков Н. Б. Патентование лекарственных средств и государственная регистрация лекарственных препаратов: подводные камни // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015. № 4. Р. 43–46.
4. Патенты в фармацевтике. Часть 1. URL: <https://pharmprom.ru/patenty-v-farmaceutike-chast-1/> (Дата обращения 26.02.2023)
5. Что такое «вечнозеленый патент»? URL: https://zakon.ru/blog/2019/12/02/cto_takoe_vechnozelenyj_patent (Дата обращения 26.02.2023)
6. Вечнозеленые патенты (Evergreen Patents). URL: <https://zdrav.expert/a/394048> (Дата обращения 26.02.2023)
7. Патентование лекарственных средств. Очень длинная статья про патентование лекарственного средства на разных этапах его разработки // Patent Family Group. URL: <https://patent-family.ru/blog/medicinal-patent> (Дата обращения 26.02.2023)
8. Первый миллиард в длинном ряду. «Биокад» выиграла спор у Genentech по «вечнозеленому» патенту // Forbes. URL: <https://www.forbes.ru/tehnologii/351783-pervyy-milliard-v-dlennom-ryadu-biokad-vyigrala-spor-u-genentech-po-vechnozelenomu>
9. Каталог юридических компаний: «Зуйков и партнеры» аннулировали действие евразийского патента Pfizer на территории РФ // Право 300. URL: <https://300.pravo.ru/news/240852/> (Дата обращения 26.02.2023)
10. Заварзина Н. В. Патентование фармацевтических изобретений: проблемные аспекты // Журнал Суда по интеллектуальным правам. 2022. № 1(35). С. 103–109.
11. Минэкономразвития внесло изменения в правила выдачи патентов на препараты // Роспатент Федеральная служба по интеллектуальной собственности. URL: <https://rospatent.gov.ru/ru/news/farmvestnik-izmeneniya-v-pravila-vydachi-patentov-na-preparaty-080621> (Дата обращения 26.02.2023)

SUMMARY

PROBLEMS OF «EVERGREEN PATENTS» IN THE SYSTEM OF PATENT PROTECTION OF PHARMACEUTICAL ENTERPRISES IN THE RUSSIAN FEDERATION

Karaseva E.V., 1st year master student

Supervisor: Simakova E.K., Cand. Of Economics Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 19736, Russian Federation

E-mail: karaseva.elena@spcpu.ru

This article describes patenting procedure for registering medicines in the Russian Federation. The concept of “evergreen patents” was considered in detail and was carried out a review of patent disputes between Russian companies and foreign companies regarding monopoly patents for active substances.

Keywords: *patents, evergreen patents, RF patents, patent disputes, patenting procedure, patent law.*

REFERENCES

1. Domracheva V. A. Patenting at the stages of drug development // Intellectual Property and Innovations: Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference. Yekaterinburg, April 26, 2017. Yekaterinburg : UrFU, 2017. P. 77-89. (in Russ).
2. Federal Law No. 61-FZ of April 12, 2010 «On the discovery of medicines» // RGRU. Available at: <https://rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html> Accessed: 02.26.2023). (in Russ).
3. Semenov V. I., Gavrilova E. B., Lyskov N. B. Patenting of medicines and state registration of medicines: pitfalls // Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. 2015; N 4. P. 43–46. (in Russ).
4. Patents in pharmaceuticals. Part 1. Available at: <https://pharmprom.ru/patenty-v-farmaceutike-chast-1/> (Accessed: 02.26.2023). (in Russ).
5. What is an «evergreen patent»? Available at: https://zakon.ru/blog/2019/12/02/chto_takoe_vechnozelenyj_patent (Accessed: 02.26.2023). (in Russ).
6. Evergreen Patents. Available at: <https://zdrav.expert/a/394048> (Accessed: 02.26.2023). (in Russ).
7. Patenting medicines. A very long article about patenting a drug at different stages of its development // Patent family group. Available at: <https://patent-family.ru/blog/medicinal-patent> (Accessed: 02.26.2023). (in Russ).
8. The first billion in a long line. Biocad won the dispute with Genentech on the «evergreen» patent // Forbes. Available at: <https://www.forbes.ru/tehnologii/351783-pervyy-milliard-v-dlinnom-ryadu-biokad-vyigrala-spor-u-genentech-po-vechnozelenomu> (Accessed: 02.26.2023). (in Russ).
9. Catalog of law firms: «Zuykov and partners» canceled the Eurasian patent Pfizer in the territory of the Russian Federation // Law 300. Available at: <https://300.pravo.ru/news/240852/> (Accessed: 02.26.2023). (in Russ).
10. Zavarzina N. V. Patenting pharmaceutical inventions: problematic aspects // Journal of the Intellectual Property Rights Court. 2022. N 1(35). P. 103–109. (in Russ).
11. The Ministry of Economic Development has made changes to the rules for issuing patents for drugs // Rospatent Federal Service for Intellectual Property. Available at: <https://rospatent.gov.ru/ru/news/farmvestnik-izmeneniya-v-pravila-vydachi-patentov-na-preparaty-080621> (Accessed 02.26.2023). (in Russ).

УДК: 331.108

АНАЛИЗ ОПЫТА ПРИВЛЕЧЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ СОТРУДНИКОВ НА ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ

Катилова К.А., маг. 2 года обучения

Руководитель: Сафронова Ж.С., к. пед. н., доцент, доцент (Author ID: 430717, ORCID: 0000-0003-2231-5655)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: katilova.kristina@pharminnotech.com

В статье анализируется опыт работы с талантами на производственном биотехнологическом предприятии. Рассматриваются мероприятия по привлечению молодых талантливых сотрудников на предприятие на примере крупной биотехнологической компании АО «БИОКАД». Проанализировано отношение студентов к предложенным мероприятиям, определена актуальность направления, приведено уточненное понятие «талант». Выявлены критерии определения и направления работы по привлечению талантов на предприятие.

Ключевые слова: талант, работа с талантами, целевая аудитория, молодежь, привлечение персонала.

В фармацевтической промышленности существует острый дефицит высококвалифицированных кадров, нехватка отдельных специалистов узкого фармацевтического профиля, высокий уровень текучести кадров. Открытие новых производственных площадок актуализирует, проблему роста инновационного потенциала кадрового состава новых фармацевтических предприятий. На рынке труда фармацевтической отрасли наблюдается конкуренция за кадрами, обладающими особыми компетенциями. Каждая компания разрабатывает собственные пути, методы привлечения кадров на производственные предприятия. Привлекательной категорией новых сотрудников является молодежь как наиболее энергичная, инициативная группа, обладающая инновационным потенциалом и новыми взглядами, идеями на существующие процессы. Многие компании нацелены на выявление и привлечение талантливых сотрудников, что станет их конкурентным преимуществом. В теории и практике нет единого определения термина «талант», каждый вкладывает в это понятие собственные представления, зачастую довольно абстрактные. Чтобы преодолеть это противоречие, мы используем следующее понятие «талант» – это человек со специальными способностями, определяющими его профессионализм для конкретного предприятия, заключающийся в наличии профессиональных знаний и навыков и результатов труда; а так же компетенций, соответствующих уровню развития управленческих навыков.

Анализ источников показал особый интерес науки и практики к данному феномену. На данный момент существуют специальные программы, мероприятия, отдельные акции, направленные на привлечение и работу с талантами. Это дает нам возможность аккумулировать и усовершенствовать данное направление, поскольку работа с талантами на конкретных фармацевтических, биотехнологических предприятиях еще не достигла своей разработанности и не всегда носит системный характер, зачастую рассматривается как «модное» направление в менеджменте.

Цель статьи: представить анализ направлений работы с талантами на производственном биотехнологическом предприятии.

Материалы и методы. Методологической основой являются труды А.А. Никитина, Р.А. Муртазина, Ю.Г. Одегова, В.В. Луцкиной, Ю.Н. Захаровой, А. Эриксона [1,2,3,4,5]. Методами исследования являются системный анализ, синтез и обобщение. Источники исследования: научные статьи, СМИ фармацевтических компаний, официальные страницы в социальных сетях и официальный сайт компании. В качестве базы для исследования была выбрана инновационная биотехнологическая компания полного цикла АО «БИОКАД», поскольку, по оценкам специалистов, работа с талантами является конкурентным преимуществом данной компании.

Анализ социально-демографических характеристик компании, представленных в открытом доступе (отчеты, интервью), показал следующее: в 2021 году штат компании в России состоял из 3 048 сотрудников, из которых 40,03% мужчин и 59,97% женщин. В 2021 году в компанию пришло 1 042 новых сотрудника, доля сотрудников до 30 лет составила 59,3%, сотрудников от 30 до 50 лет (37,7%), старше 50 лет – 3% сотрудников. Из этого следует тенденция привлечения молодых сотрудников на современные инновационные фармацевтические и биотехнологические предприятия, которая помогает компании находиться в движении и развитии, формировать новые взгляды, генерировать свежие идеи.

В ходе анализа источников было выявлено, что в АО «БИОКАД» ведется расширенная работа по направлению, которое представляет собой целую систему взаимодействий работодателя с потенциальными сотрудниками компании. Работодатель формирует портрет потенциального кандидата на вакантное место, определяет запросы к молодому сотруднику и выбирает пути отбора наиболее конкурентоспособных, основываясь на этих запросах. Если должность подразумевает раскрытие творческого потенциала, то менеджеры обращаются к креативному отбору с помощью кейсов, если важно в кандидате определить скорость принятия решений, то во время собеседования предлагается решение задач на скорость.

Анализ источников позволил определить мероприятия по привлечению молодых потенциальных сотрудников, чтобы ресурсы компании направлялись сразу на целевую аудиторию. Ниже представлены мероприятия по работе с талантами, которые использует компания «БИОКАД» [6-8].

Сводная таблица мероприятий по работе с талантами АО «БИОКАД»

Название мероприятия	Содержание	Регулярность
Программы магистратуры и бакалавриата для студентов ВУЗов	Компания организует специальные программы, взаимодействуя с профильными университетами: <ul style="list-style-type: none"> • магистерская программа «Вычислительная биология и биоинформатика» – НИУ ВШЭ СПб • магистерская программа «Биоинженерия и биомедицина» – СПбХФУ • бакалавриат «Биология: биоинженерные технологии» – СПбГУ • магистерская программа «Молекулярная и клеточная биотехнология» – ПуцГЕНИ В течение обучения студентам предоставляется возможность учиться у сотрудников компании, а также писать научное исследование на базе БИОКАД.	1 раз в год
Сотрудничество с профильными университетами	Компания подписывает соглашения о сотрудничестве с профильными университетами, чтобы взаимодействовать с целевой аудиторией – выпускниками	Долгосрочно
Сотрудничество с учебными заведениями среднего профессионального образования и школами	Компания так же выделяет целевую аудиторию кандидатов среди студентов средних профессиональных заведений, закладывает фундамент знаний особенностей фармацевтического производства школьникам	Долгосрочно
Гостевые мероприятия для студентов	Сотрудники компании выступают в профильных университетах с лекцией о компании	Несколько раз в год
Участие представителей компании в Государственной Экзаменационной Комиссии	Сотрудник компании выделяет талантливых студентов во время защиты дипломных работ, фиксирует обратную связь для специалиста по привлечению талантов. После выставления оценок взаимодействует с потенциальными кандидатами и определяет их заинтересованность работать в БИОКАД	1 раз в год
Взаимодействие с образовательным центром «Сирнус», созданным Образовательным Фондом «Талант и успех» на базе олимпийской инфраструктуры по инициативе Президента Российской Федерации В.В. Путина	В сотрудничестве с Образовательным Фондом «Талант и успех» компания организует образовательные проектные программы по профильным направлениям компании	1 раз в год
Стипендиальные программы	Компания организует выплату стипендии студентам университетов. Например, стипендиальная программа им. О.В.Гончаровой – стипендия вручается для 4-5 студентов биологического профиля по итогам отборочного кейса и мотивационного письма	Регулярно

Название мероприятия	Содержание	Регулярность
Проведение студенческих практик на базе предприятия	Компания набирает определенное количество студентов-выпускников для проведения практики. Данное мероприятие предоставляет возможность студентам проявить себя, а компании отобрать кандидатов, подходящих под вакантные места	Регулярно
Организация студенческих стажировок	Компания собирает заявки от отделов, желающих привлечь стажеров на определенный срок, далее проводит привлечение, отбор и подбор студентов. Стажировки проводятся от 1 до 3 месяцев, в течение которых стажер вовлекается в работу отдела и получает реальный опыт практического выполнения задач, которые стоят в компании. По итогам стажировки можно определить, подходит ли потенциальный кандидат для работы в конкретном отделе и определить дальнейший план взаимодействия с ним, который будет зависеть от совпадения интересов компании и стажера	2 раза в год: зимний и летний набор
Проведение программ развития	Компания проводит специальные программы развития под конкретные потребности отдела или направления. При успешном прохождении проекта и сдачи контрольного мероприятия лучшие выпускники устраиваются в штат. Мероприятие очень похоже на студенческие стажировки, отличительными особенностями являются любое время проведения и более высокие требования по отбору кандидатов.	По потребностям

Таким образом, данные мероприятия: программы магистратуры и бакалавриата для студентов ВУЗов; сотрудничество с профильными университетами, с учебными заведениями среднего профессионального образования и школами; гостевые мероприятия для студентов; участие представителей компании в Государственной Экзаменационной Комиссии; взаимодействие с образовательным центром «Сириус»; стипендиальные программы; проведение студенческих практик, организация студенческих стажировок; проведение программ развития помогают биотехнологической компании АО «БИОКАД» привлекать талантливых молодых сотрудников на работу.

Из открытых источников мы проследили динамику прохождения стажировок: в 2014 году открылась первая программа стажировок и было привлечено 22 студента, к 2021 году число студентов, проходивших стажировку, выросло до 147 человек, из которых 36 человек трудоустроены в штат. В 2020–2021 годах в 19 образовательных проектах компании приняли участие более 750 студентов и более 1200 школьников. Проект «Цикл лекций для школьников и студентов от BIOCAD», организованный на онлайн-площадке Образовательного центра «Сириус», в 2021 году занял второе место в специальной номинации «Стратегия научно-технологического развития» всероссийской премии «За верность науке», организованной Министерством науки и высшего образования РФ. За период с 2020 по 2021 год компания поддержала 37 научных мероприятий для школьников и студентов с общим охватом 5 300 человек [9].

Среди студентов Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета был проведен опрос, по итогам которого удалось приоритизировать мероприятия по привлечению талантов по интересам целевой аудитории. Лидирующую позицию занимает сотрудничество компании с профильными университетами, за которую проголосовали 74,1% опрошенных; следующим мероприятием выбрали программы развития, которому отдали голос 70,4% студентов; далее идут стажировки и проектная деятельность – 66,7% и 37% соответственно; завершают список амбассадорство и развитие HR-бренда компании, которым присвоено по 14,8% голосов. Данный опрос может демонстрировать интерес целевой аудитории к мероприятиям по привлечению молодежи, но также может иметь погрешность ввиду неосведомленности студентов об особенностях некоторых мероприятий. Поэтому показательнее сопоставить количество привлеченных сотрудников по каждому мероприятию, что, к сожалению, не отражено в открытых источниках.

Интересным мероприятием по работе с молодыми талантами может стать геймификация, которая является привлекательным инструментом и в привлечении, а главное в управлении персоналом, так как направлена на повышение показателей работоспособности и поддержании ее уровня, повышение лояльности персонала к организации, обеспечение удовлетворенности трудом и высокой мотивации к деятельности. Попадая в привлекательную геймифицированную среду предприятия, молодежь вовлекается во многие процессы: коммуникативные, организационные, управленческие, корпоративные [10]. В компании БИОКАД сотрудники получают виртуальную валюту «пряники», которые они могут отправлять в знак благодарности коллегам, а также покупать на них в интернет-магазине товары. В компании проходят внутренние мероприятия, на которых можно пополнить свой виртуальный кошелек новыми пряниками. Направленность на работу с талантами является выгодным стратегическим решением для компаний, так как от талантов ожидается высокая результативность деятельности, раскрытие инновационного потенциала, высокой обучаемости, наличие профессионального и социального опыта, гибкость в принятии решений, умение налаживать эффективные коммуникации и пр.

Заключение. В ходе анализа научных статей, СМИ фармацевтических компаний, официальных страниц в социальных сетях и официального сайта компании не было обнаружено определения таланта, также, как и критериев определения таланта, ввиду чего существуют риски потери кандидатов при отборе. Возможно, это связано с тем, что к таланту как совокупности отличительных черт сотрудника биотехнологической компании внимание обращено недавно. Кроме того, учитывая масштабы компании и различную специфику отделов, сложно подобрать универсальные критерии, подходящие для каждого направления. Скорость преобразований в отрасли обуславливает смену акцентов к компетенциям молодых людей. Так же следует отметить отсутствие разработанности проблематики в теоретической науке.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.00.00. Экономика и экономические науки

06.81.65. Кадры предприятия. Организация труда. Условия труда. Оплата труда. Заработная плата на предприятии

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитин А. А. О современных подходах к постижению феномена одаренности // Мир психологии. 2011. N 1(65). С. 127–137.
2. Фокус – на таланты // iTeam. URL: <https://blog.iteam.ru/fokus-na-talanty/> (Дата обращения 2.11.2021).
3. Одегов Ю. Г. Управление талантами – реальность современного менеджмента // Вестник Омского университета. Серия «Экономика». 2015. N 1. С. 92–99.
4. Захарова Ю. Н. Особенности реализации корпоративной ответственности в управлении талантливыми сотрудниками организации // Российский научный мир. 2013. N 1. С. 131–137.
5. Журавлева Т. А., Семенова Е. М. Теоретические основы организации и проведения маркетинга персонала на современных предприятиях // Инновации и инвестиции. 2017. N 4. С. 78–81.
6. BIOCAD: [сайт]. URL: <https://biocad.ru/> (Дата обращения: 29.01.2023).
7. Магистерская программа «Вычислительная биология и биоинформатика» // BIOCAD. URL: <https://hse.biocad.ru/> (Дата обращения: 26.02.2023).
8. Магистерская программа «Биоинженерия и биомедицина» // BIOCAD. URL: <https://master-spcpu.biocad.ru/> (Дата обращения: 26.02.2023).
9. Отчет об устойчивом развитии BIOCAD. URL: <https://biocad.ru/social/> (Дата обращения: 5.02.2023).
10. Сафронова Ж. С., Генкин И. О. Теоретические аспекты геймификации – инновационного инструмента управления персоналом современной фармацевтической компании // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. N 2. С. 85-91.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE EXPERIENCE OF WORKING WITH TALENTS
IN A MANUFACTURING BIOTECHNOLOGY ENTERPRISE

Katilova K.A., mag. 2 years of study

Supervisor: **Safronova Zh.S.**, Ph.D. PhD, Associate Professor, Associate Professor

(Author ID: 430717, ORCID: 0000-0003-2231-5655)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, st. prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: katilova.kristina@pharminnotech.com

The article discusses the activities to attract young talented employees to the enterprise on the example of a large biotechnology company «BIOCAD». The attitude of students to the proposed activities is analyzed, the relevance of the definition of the concept of «talent», the criteria for determining and directing resources to work on attracting is determined.

Keywords: *talent, work with talents, target audience, youth, recruitment.*

REFERENCES

1. Nikitin A. A. On modern approaches to understanding the phenomenon of giftedness // World of Psychology. 2011. N 1(65). P. 127–137. (in Russ).
2. Murtazin R. Focus – on talents // iTeam. Available at: <https://blog.iteam.ru/fokus-na-talanty/> (Accessed: 11.02.2021). (in Russ).
3. Odegov Yu. G. Talent management is a reality of modern management // Bulletin of the Omsk University. Series «Economics». 2015. N 1. P. 92–99. (in Russ).
4. Zakharova Yu. N. Features of the implementation of corporate responsibility in the management of talented employees of the organization // Russian scientific world. 2013. N 1. P. 131-137. (in Russ).
5. Zhuravleva T. A. Semenova E. M. Teoreticheskie osnovy organizatsii i polucheniya marketinga personnela na sovremennykh predpriyatiy // Innovations and investments. 2017. N 4. P. 78-81. (in Russ).
6. BIOCAD: [website]. Available at: <https://biocad.ru/> (Accessed: 29.01.2023). (in Russ).
7. Master's program «Computational Biology and Bioinformatics» // BIOCAD. Available at: <https://hse.biocad.ru/> (Accessed: 26.02.2023). (in Russ).
8. Master's program «Bioengineering and Biomedicine» // BIOCAD. Available at: <https://master-spcpu.biocad.ru/> (Accessed: 26.02.2023). (in Russ).
9. Sustainability Report // BIOCAD. Available at: <https://biocad.ru/social/> (Accessed: 5.02.2023). (in Russ).
10. Safronova Zh. S., Genkin I. O. Theoretical aspects of gamification – an innovative tool for personnel management in a modern pharmaceutical company // International Research Journal. 2021. N 2. P. 85-91. (in Russ).

УДК 331.1

**РАБОТА С КАДРОВЫМ РЕЗЕРВОМ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ
ЭКОНОМИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ПРЕДПРИЯТИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ****Каширина Л.С.**, магистрант 2 года обучения (ORCID ID: 0000-0002-7425-6979)Руководитель: **Орлов А.С.**, кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой экономики и управления (ORCID ID: 0000-0002-1467-6234, Researcher ID: AAD-2854-2022)Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Российская Федерация**E-mail:** kashirina.larisa@pharminnotech.com

В данной статье представлено описание современных подходов к организации работы с кадровым резервом и выделены особенности реализации данного процесса на предприятиях фармацевтической отрасли. Рассмотрены подходы к организации работы с кадровым резервом в ряде отечественных фармацевтических компаний. Определены показатели экономической стабильности для фармацевтических компаний, реализующих работу с кадровым резервом.

Ключевые слова: *кадровый резерв, фармацевтические предприятия, особенности работы с кадровым резервом, показатели экономической стабильности.*

Высококвалифицированный управленческий персонал любого промышленного предприятия, в том числе и фармацевтического, является одним из ключевых ресурсов как для существования предприятия в целом, сохранения его конкурентных преимуществ, так и для его роста [1]. В последние годы фармацевтическая отрасль столкнулась со многими трудностями, в том числе с нехваткой отечественного сырья (более 80% препаратов изготавливается из импортного сырья) и реагентов (многие не производятся на территории РФ вообще), с нарушением логистических цепей поставок, с отсутствием отлаженного трансфера технологий. Однако емкость фармацевтического рынка стабильно растет в силу сложившейся направленности на инновационное замещение импорта путем внедрения отечественных лекарственных разработок; на стабилизацию ситуации с обеспеченностью предприятий сырьем; на установление более плодотворного сотрудничества между наукой и производством, а это в свою очередь требует увеличения численности квалифицированных кадров. Число образовательных учреждений, ведущих подготовку специалистов для данной отрасли, не увеличивается и проблема поиска квалифицированного персонала для предприятий сохраняется, можно судить о высокой потребности в создании и развитии кадрового резерва непосредственно на фармацевтических предприятиях [2].

Цель данной работы заключалась в изучении современных подходов к организации работы с кадровым резервом и выделении особенностей реализации данного процесса на предприятиях фармацевтической отрасли, а также оценки этого вида кадровой работы как одного из факторов экономической стабильности предприятия на фармацевтическом рынке.

Для этого требовалось решить следующие **задачи**:

- проанализировать и систематизировать источники, посвященные вопросам организации работы с кадровым резервом, выделить особенности для предприятий фармацевтической отрасли при реализации данного процесса;
- изучить опыт организации работы с кадровым резервом в ряде отечественных фармацевтических компаний;
- определить показатели экономической стабильности для ряда отечественных фармацевтических компаний, реализующих работу с кадровым резервом.

Материалы и методы. Исследование базировалось на данных бухгалтерской отчетности, а также данных из открытых источников информации о работе с кадровым резервом ряда отечественных фармацевтических компаний. Анализ экономической стабильности компаний проводился на основе комплекса показателей, среди которых можно выделить коэффициент автономии, коэффициент финансового левериджа, коэффициент обеспеченности собственными оборотными средствами, коэффициент маневренности собственного капитала, коэффициент мобильности имущества, коэффициент мобильности оборотных средств, коэффициент обеспеченности запасов, коэффициент краткосрочной задолженности, коэффициенты текущей и быстрой ликвидности [3].

Результаты и их обсуждение. Кадровый резерв представляет собой прошедшую подготовку и отбор группу специалистов, обладающих определенными компетенциями для осуществления управленческой деятельности и качествами, необходимыми для занятия должности того или иного ранга [4].

Кадровый резерв по виду деятельности разделяют на резерв развития и резерв функционирования. Первую группу специалистов готовят к работе на новых направлениях деятельности предприятия, например при планировании открытия участка по производству новой лекарственной формы или при изменении технологии производства уже производимых препаратов. Работа со второй группой больше нацелена исключительно на занятие руководящих должностей, способных обеспечить будущую эффективную работу предприятия [5].

Целями создания кадрового резерва являются следующие:

- Приобретение относительной независимости предприятия от условий внешней среды в силу наличия необходимых человеческих ресурсов внутри организации;
- Сокращение времени и материальных затрат на поиск кандидата на вакантную руководящую должность;
- Уменьшение времени адаптации руководителя на новой должности по причине предшествующей вовлеченности его в рабочий процесс и как следствие сохранение темпов ведения рабочих дел за счет их непрерывности;
- Дополнительная мотивация работников для самосовершенствования и инициативности [6].

Организация работы с кадровым резервом есть моделирование последовательности действий, позволяющей проводить целенаправленный и специализированный отбор сотрудников организации и/или сторонних кандидатов с их последующим обучением для замещения освободившихся вакантных мест данной компании.

При формировании кадрового резерва необходимо учитывать следующие основные принципы его создания:

- Актуальность резерва – все сотрудники, находящиеся в кадровом резерве, должны иметь реальную возможность в определенный выделенный промежуток времени занять ту или иную должность.
- Рациональность резерва – кадровый резерв следует составлять из расчета, что на каждую освобождающуюся должность необходимо иметь не менее двух кандидатов для исключения остановки рабочего процесса.
- Потенциал кандидата – работники, относящиеся к кадровому резерву, должны быть положительно оценены по показателям перспективности, образования, стажа, физического и морального здоровья, ориентированности на карьерный рост.
- Соответствие резерва – персонал, включенный в кадровый резерв, должен соответствовать требованиям квалификации для работы в конкретной предполагаемой должности.
- Обоснованность решений по заполнению вакансий – при имеющемся требуемом внутреннем резерве не следует осуществлять подбор и принятие на свободное место кандидатов извне, так как подобные случаи дискредитируют систему подготовки кадрового резерва в целом и подрывают доверие и мотивацию персонала; а также не приветствуется частое перемещение сотрудников из одного подразделения в другое.
- Систематичность возобновления кадрового резерва – состав кадрового резерва должен пополняться регулярно по потребности, поиск кандидатов следует осуществлять по принципу широкой гласности [5].

Работу по формированию кадрового резерва можно разделить на четыре этапа: определение потребности в кадровом резерве, подбор кандидатов и формирование резерва, подготовка кадрового резерва, анализ эффективности работы с кадровым резервом.

Первый этап можно считать подготовительным. На нем происходит выявление потребности в кадровом резерве на ближайшую и длительную перспективу; оценка существующего кадрового резерва предприятия, включающая численность резерва и процент выбытия кадров из резерва; определение должностей, на которые будет осуществляться подготовка кадрового резерва; установление возможности появления потенциальных вакантных управляющих должностей по причине изменения структуры предприятия, в т.ч. образования новых или расформирования существующих подразделений [7]. На этапе определения потребности важно помнить, что число работников, относящихся к кадровому резерву, не должно превышать норму, так как при переизбытке резервистов сложнее гарантировать их карьерный рост, что в свою очередь способствует снижению мотивации к работе в целом [8].

На этапе подбора кандидатов и формирования резерва ведется анализ документации, характеризующей сотрудников; проводятся интервью для определения наличия у кандидата стремления к продвижению и необходимых для этого данных; наблюдения за работником и оценка его трудовой деятельности. При оценивании кандидатов в резерв важно уделять внимание таким характеристикам как мотивация сотрудника, его профессиональная компетентность и способности к управлению, потенциал. Условно процесс формирования можно разделить на две части: отсеив неподходящих кандидатов и выделение лучших из лучших [9].

Этап подготовки является основным, так как на нем происходит основная работа с кадровым резервом. При работе с каждым резервистом важно придерживаться индивидуального подхода в выборе подходов и методов подготовки [7]. Данный этап также разделяют на три части: теоретическую подготовку, специальную подготовку и индивидуальную проработку. На теоретической части происходит актуализация имеющихся знаний и пополнение базы по отдельным вопросам теории управления и способам повышения эффективности управления. При специальной подготовке происходит разделение резерва на малые группы в зависимости от того, какую должность в будущем сотруднику предстоит занять и преобладающими способами в процессе подготовки становятся различные деловые игры, тренинги, кейсы. На последней стадии происходит индивидуальная проработка навыков и умений для каждого резервиста по плану, составляемому самим сотрудником со своим руководителем [9].

На последнем заключительном этапе проводится анализ как эффективности работы системы подготовки кадрового резерва в целом, так и каждого подготовленного резервиста в отдельности. Для оценки эффективности работы используют такие показатели как неустойчивость резерва, среднее время нахождения сотрудника в резерве, сроки подготовки резервистов. При составлении заключения о готовности резервиста к вступлению на управляющую должность проводится тестирование с последующим анализом результатов [7].

Кадровый резерв для фармацевтических предприятий играет более важную роль, нежели для организаций других отраслей в силу определенных особенностей фармацевтической среды, непосредственно влияющих на работу с кадрами.

Во-первых, высокую ценность в равной степени имеют и резерв развития, и резерв функционирования. Резерв развития необходим по причине того, что в силу затруднительных внешних условий нарушены логистические пути, снабжающие предприятия необходимым сырьем, полупродуктами и вспомогательными материалами, а также дестабилизированы пути поставок готовых лекарственных средств из-за рубежа, что в свою очередь ставит перед отечественной фармацевтической промышленностью задачу развития собственных предприятий по производству активных фармацевтических субстанций, новых производственных участков по выпуску необходимых населению препаратов и, что требует дополнительной подготовки штатного персонала к работе на новых направлениях. Дополнительная подготовка кадрового резерва необходима, так как на новых участках всегда имеется большее число рисков, которые необходимо оценить, предупредить, а если потребуется, то оперативно минимизировать и устранить. В свою очередь резерв

функционирования представляет важность по причине широкого спектра задач управляющего звена фармацевтических предприятий, соединяющего в себе и вопросы качества выпускаемой продукции, экономической целесообразности, эффективности, воспроизводимости продукции. Как выпускаемые лекарственные формы, так и зачастую сама внутренняя структура организации работы на каждом предприятии различны, поэтому приглашенному руководителю извне потребуется время, на включение в деятельность предприятия, когда при назначении на должность сотрудника из резерва функционирования, такой проблемы не возникнет.

Во-вторых, ценность наличия кадрового резерва на большинстве фармацевтических предприятий объясняется непрерывностью их деятельности, то есть возможность остановить производство в тот или иной момент отсутствует. Следовательно, на предприятии всегда должен быть в наличии резерв ключевых специалистов, способных в нужный момент заместить освободившиеся должности для сохранения правильного течения процесса, так как зачастую оперативно найти кандидата со стороны достаточно затруднительно.

С первыми двумя особенностями косвенно связана и третья, а именно тот факт, что в настоящее время наблюдается общий дефицит высококвалифицированных специалистов способных эффективно работать в сфере фармацевтического производства. В последнее время предприятия испытывают дефицит в таких работниках, как специалисты по регистрации лекарственных средств, специалисты в области доклинических и клинических исследований, уполномоченные лица по фармаконадзору, инженеры по валидации и квалификации. Без этих специалистов невозможно расширение продуктового портфеля предприятия, вывод на рынок новых продуктов, обеспечение безопасности, эффективности и качества лекарственных препаратов, подтверждение соответствия организации производственного пространства и процесса в рамках нормативной документации. В силу того, что в рамках бакалаврских программ данные вопросы рассматриваются недостаточно подробно, а число программ дополнительного профессионального образования по этим направлениям меньше необходимого, то большинство фармацевтических предприятий берут специалистов без опыта работы и проводят обучение уже на месте с погружением в сам процесс, формируя тем самым кадровый резерв для своей организации.

При формировании кадрового резерва для предприятий фармацевтической отрасли значимый процент работы сосредоточен на включение в кадровый резерв будущих выпускников образовательных учреждений, опять же, по причине того, что спрос на кадры превышает предложение и каждая компания заинтересована заполучить начинающих перспективных специалистов с актуальными знаниями. По этой причине многие компании проводят агитационные кампании по привлечению еще студентов на различные стажировки с потенциальной возможностью трудоустройства или же на практику.

По результатам анализа, проведенного рекрутинговым сервисом hh.ru за 2022 год, в рейтинг лучших работодателей среди фармацевтических компаний вошли следующие: «Биокад», «Фармасинтез», «Матерна Медика Холдинг», «Генернум», «Герофарм» [10].

Каждая из перечисленных компаний реализует программы стажировки для студентов профильных ВУЗов. Так, биотехнологическая компания «Биокад» уделяет большое внимание реализации образовательных инициатив для привлечения молодого поколения к научной деятельности, начиная со школ и заканчивая ВУЗами. Например, в 2022 году компания получила около 3 000 заявок на прохождение стажировки в отделах исследований и разработок, маркетинга, финансов и производства. В результате проведения стажировок 110 молодых специалистов получили работу в этой компании [11].

Компания «Фармасинтез» придерживается политики необходимости формирования кадрового резерва, начиная со школьной скамьи и заканчивая действующими сотрудниками. Представители компании проводят встречи со школьниками выпускных классов, на которых рассказывают о перспективах роста и карьерного развития на фармацевтическом предприятии. Помимо школ компания активно сотрудничает и с ВУЗами, и с СУЗами, организует встречи со студентами, на которых обсуждаются условия и перспективы трудоустройства в компанию. Кроме того компания «Фармасинтез» является спонсором Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация — потенциал будущего», организованной на базе СПХФУ [12]. Для штатных сотрудников компания реализует программу наставничества, которая помимо основной своей задачи, состоящей в уменьшении сроков и повышении эффективности адаптации новых специалистов, выполняет и функцию пополнения кадрового резерва ценными специалистами-наставниками. Наставники проходят различные дополнительные обучения, посвященные коммуникациям, ораторскому мастерству, целеполаганию; получают лучшие условия для карьерного роста [13].

В компании «Матерна Медика Холдинг» реализуется программа практической подготовки и адаптации молодых специалистов «PRO-Start» для дальнейшего трудоустройства в компанию. На период стажировки к будущему сотруднику также прикрепляется опытный наставник, готовый ответить на любые вопросы, ставятся конкретные задачи и обеспечиваются комфортные условия работы [14].

Биотехнологическая компания «Генернум» также проводит активную работу с молодыми специалистами. Стажировки проводятся два раза в год по следующим направлениям: клеточная биология, аналитические методы исследования, молекулярная диагностика, культивирование, хроматографическая очистка, контроль качества. Обучение проходит в сопровождении преподавателей и опытных наставников с погружением в высокопрофессиональную среду, а при успешном завершении стажировки стажеры получают возможность стать частью компании. Для участия в программе необходимо оставить заявку и пройти собеседование [15].

Среди фармацевтических компаний, расположенных в Санкт-Петербурге, активную позицию в работе с кадровым резервом занимает компания «Герофарм». Как было заявлено в одном из докладов на ежегодном Российском фарма-

цветическом форуме им. Н.А. Семашко, компания сфокусирована на масштабировании производства и научно-исследовательском направлении и для этого продолжает формировать кадровый резерв в данных направлениях развития [16]. Компания проводит работу с ведущими профильными ВУЗами и реализует программу оплачиваемых стажировок g-СТАРТ, которая проводится два раза в год. Стажировка проходит по нескольким направлениям: в R&D центре (в лабораториях генной инженерии и ферментации, в лаборатории разработки, в аналитической лаборатории) и на производстве (в отделе обеспечения качества, в аналитической лаборатории, в административно-хозяйственном отделе, в цехе по производству продуктов из эндокринно-ферментного сырья). «Герофарм» оказывает поддержку в проведении таких образовательных проектов, как Молодая Фармация, GxP-саммит, Турнир естественных наук, Химико-Олимпийские игры [17].

По данным бухгалтерской отчетности перечисленных выше фармацевтических компаний был проведен анализ их финансовой устойчивости на основании следующих показателей: коэффициент автономии, коэффициент финансового левериджа, коэффициент обеспеченности собственными оборотными средствами, коэффициент маневренности собственного капитала, коэффициент мобильности имущества, коэффициент мобильности оборотных средств, коэффициент обеспеченности запасов, коэффициент краткосрочной задолженности, коэффициент текущей ликвидности, коэффициент быстрой ликвидности [3]. Финансовая устойчивость отражает степень сбалансированности финансовых потоков предприятия, его возможность поддерживать свою работу- и платежеспособность по обязательствам. В таблице приведены результаты расчета выбранных показателей финансовой устойчивости за 2021 год [18]. Помимо финансовых показателей в таблицу внесены данные оценки сотрудниками возможности карьерного роста в организациях [19]. Кроме участников рейтинга для ознакомления в таблице представлены данные по компании «Х», не уделяющей должного внимания работе с кадровым резервом, название которой скрыто по этическим соображениям.

Таблица – Значения показателей финансовой устойчивости для фармацевтических компаний за 2021 год

Показатель	Нормативное значение	Среднее значение по отрасли	Наименование фармацевтической компании					
			«Биокад»	«Фармасинтез»	«Материя Медика»	«Генериум»	«Герофарм»	«Х»
Коэффициент автономии	> 0,5	0,512	0,82	0,57	0,91	0,69	0,66	0,39*
Коэффициент финансового левериджа	1-2	0,937	0,22*	0,75*	0,10*	0,46*	0,52*	1,58
Коэффициент обеспеченности собственными оборотными средствами	$\geq 0,1$	0,307	0,78	0,51	0,89	0,64	0,40	0,29**
Коэффициент маневренности собственных средств	0,3-0,6	0,394	0,56	0,78*	0,80*	0,81*	0,31	0,64*
Коэффициент мобильности имущества (мобильности всех средств)	> 0,1	0,677	0,64**	0,88	0,82	0,87	0,55**	0,86
Коэффициент мобильности оборотных средств	$\geq 0,1$	0,185	0,15**	0,33	0,27	0,53	0,16**	0,08*
Коэффициент обеспеченности материальных запасов и затрат собственными источниками их формирования	$\geq 0,5$	1,549	2,06	1,93	6,89	4,37	0,97**	1,03**
Коэффициент краткосрочной задолженности	0-0,5	0,714	0,97*	0,96*	0,92*	0,95*	0,82*	0,95*
Коэффициент текущей ликвидности	>2	2,042	4,67	2,14	10,40	2,93	2,06	1,48*
Коэффициент быстрой ликвидности	>1	1,393	3,00	1,55	8,98	2,48	1,00**	1,01**

Показатель	Нормативное значение	Среднее значение по отрасли	Наименование фармацевтической компании					
			«Биокад»	«Фармасинтез»	«Материя Медика»	«Генериум»	«Герофарм»	«Х»
Оценка возможности роста	Информативная величина (от 0 до 5)		3,7	3,1	3,7	3,9	3,4	2,0

* – отклоняется от норматива;

** – отклоняется от среднего по отрасли в негативную сторону.

Анализируя значения коэффициентов автономии, обеспеченности собственными оборотными средствами, мобильности имущества, мобильности оборотных средств можно сказать, что все компании за исключением «Х» считаются финансово независимыми, способны самостоятельно финансировать текущую деятельность и своевременно погашать долги за счет собственных средств.

По значению коэффициента финансового левериджа можно сделать вывод, что все предприятия, за исключением «Х», преимущественно полагаются на собственный капитал и в меньшей степени прибегают к заемному, что позволяет большую часть прибыли оставлять у себя. Однако столь малые значения коэффициента говорят о потенциальной нехватке собственных средств для больших темпов развития и, как следствие, снижении доходности.

Коэффициент обеспеченности материальных запасов и затрат собственными источниками их формирования демонстрирует достаточно ли у предприятия оборотного капитала с точки зрения обеспечения оптимального уровня материальных запасов. Значение данного коэффициента выше нормативного у всех рассмотренных организаций и больше среднего по отрасли у большинства, что говорит об инвестиционной привлекательности компаний.

Коэффициент маневренности собственных средств только у «Биокада» и «Герофарма» находится в пределах нормы, однако при оценке этого коэффициента совместно с коэффициентом краткосрочной задолженности (близким к 1), то компании все-равно можно охарактеризовать как вполне независимые и имеющие свободные средства для инвестирования в производство.

Коэффициенты текущей и быстрой ликвидности так же находятся в пределах нормы, за исключением коэффициента текущей ликвидности для предприятия «Х», что свидетельствует о способности к своевременному покрытию текущих обязательств за счет оборотных средств [20].

Кроме того следует отметить, что по показателю оценки роста в организации, определяемого рекрутинговым агентством Dream Job, компания «Х» получила наименьшее значение среди всех рассматриваемых компаний, что является закономерным следствием не достаточно эффективной работы с кадровым резервом.

Заключение. Эффективная работа с кадрами на фармацевтическом предприятии, несомненно, является одним из неотъемлемых шагов на пути к формированию успешной конкурентоспособной компании. В условиях постоянно изменяющейся внешней среды, ужесточающихся требований к организации фармацевтической деятельности, возрастающей конкуренции на рынке кадры могут стать решающим фактором устойчивости компании. Специфика организации работы фармацевтических предприятий, а именно непрерывность производственного процесса, зачастую выполнение полного производственного цикла, специфичность выполняемых задач, повышенный риск от минимальной производственной ошибки, повышает важность организации работы с кадровым резервом. Конечно, эффективно организованная работа с кадровым резервом не может являться единственным фактором, обеспечивающим финансово-стабильное положение в отрасли, однако между полученными значениями показателей финансовой устойчивости и степенью заинтересованности компании в работе с персоналом можно наблюдать определенную зависимость, свидетельствующую о том, что без высококвалифицированного персонала и должного внимания к привлечению молодых специалистов, а именно на это нацелена большая часть усилий фармацевтических производителей, невозможно занять лидирующее положение на фармацевтическом рынке.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность

61.01.79 Кадры

76.75.00 Социальная гигиена. Организация и управление здравоохранением

ЛИТЕРАТУРА

1. Ассессоров П. С., Каргушина Е. Н. Формирование кадрового резерва компании как стратегическая задача // Социально-экономические явления и процессы. 2013. N 5. С. 31-34.
2. Костин К. Б., Шанава Л. А. Ключевые тенденции развития российского фармацевтического рынка в условиях неопределенности // Экономика, предпринимательство и право. 2022. N 5(12). С. 1639-1658.
3. Столбовой В. С. Применение методов финансового анализа для прогнозирования финансовой несостоятельности производственных организаций // Учет и статистика. 2020. С. 46-55.
4. Тумбина Е. В., Сильванский А. А. Актуальные проблемы и методы формирования и развития резерва кадров организации // Международный научный журнал «Вестник науки», 2020. Т. 1. N 6(27). С. 86-92.

5. Квагинидзе В. С., Смирнов В. С., Черкасов А. В. Формирование кадрового резерва компании – основа для ее безопасной и эффективной работы // Горный информационно-аналитический бюллетень (научно-технический журнал). 2012. N 6. С. 246-253.
6. Яшкова Е. В., Синева Н. Л., Бездетко К. А., Егорова Т. А. Формирование кадрового резерва как источника стабильного экономического развития организации // Инновационная экономика: перспективы развития и вероятность. 2018. N 3(29). С.166-172.
7. Аушева З. Г. Современные этапы формирования кадрового резерва предприятия // Региональные проблемы преобразования экономики. 2018. N 11. С. 273 – 278.
8. Донской Д. А. Кадровый резерв как элемент повышения эффективности действующих рабочих мест организации // Фундаментальные исследования. 2015. N 2 (12). С. 2662-2666.
9. Джабраилова Л. Х., Магомедов Ш. А., Магомедова З. О. Концепции, цели, принципы и этапы формирования кадрового резерва // Журнал прикладных исследований. 2022. Т. 3. N 8. С. 248-254.
10. Названы лучшие работодатели среди фармацевтических компаний // Фарммедпром. URL: <https://pharmmedprom.ru/news/nazvani-luchshie-rabotodateli-sredi-farmatsevticheskikh-kompanii/?ysclid=le9q6ilfbq618437224> (Дата обращения: 18.02.2023)
11. Фармацевтическая компания BIOCAD формирует кадровый резерв отрасли со школьной скамьи // Фарммед-Пром. URL: <https://pharmmedprom.ru/news/farmatsevticheskaya-kompaniya-biocad-formiruet-kadrovii-rezerv-otrasli-so-shkolnoi-skamii/> (Дата обращения: 15.02.2023)
12. Карьерный рост // Фармасинтез. URL: <https://pharmasyntez.com/career/progress/> (Дата обращения: 25.02.2023)
13. Система наставничества к компании «Фармасинтез» // GxP news. URL: <https://gxpnews.net/2022/12/sistema-nastavnichestva-v-kompanii-farmasintez/> (Дата обращения: 21.02.2023)
14. PRO-Start // Materia Medica. URL: <https://materiamedica.ru/career/graduates/> (Дата обращения: 21.02.2023)
15. Открытые программы стажировок // Generium Pharmaceuticals. URL: <https://www.generium.ru/internships/> (Дата обращения: 24.02.2023)
16. Эксперты ГЕРОФАРМ на Российском фармацевтическом форуме им. Н. А. Семашко // Герофарм. URL: https://geropharm.ru/news/gerofarm-na-rossiyskom-farmatsevticheskom-forume_1 (Дата обращения: 24.02.2023)
17. g-СТАРТ // Герофарм. URL: <https://geropharm.ru/career/molodym-spetsialistam/g-start> (Дата обращения: 24.02.2023)
18. Бухгалтерский учет. Налоги. Аудит // Портал Audit-it.ru. URL: https://www.audit-it.ru/buh_otchet/5024048000_ao-biokad (Дата обращения: 16.02.2023)
19. Найдите своего работодателя мечты. Отзывы, зарплата и атмосфера работы в компаниях // Dream Job. URL: <https://dreamjob.ru/> (Дата обращения: 24.02.2023)
20. Гуркова М. Д. Обоснование важности сбора и анализа количественных данных по показателям устойчивого развития предприятия // Экономика и бизнес: теория и практика. 2021. N 6-2(76). С. 50-53.

SUMMARY

WORKING WITH THE STAFF RESERVE AS ONE OF THE FACTORS OF COMPANY ECONOMIC STABILITY IN THE PHARMACEUTICAL FIELD

Kashirina L.S., 2st master student (ORCID ID: 0000-0002-7425-6979)

Adviser: **Orlov A.S.**, Ph.D. farm. sciences, Head of department of Economics and Management (ORCID ID: 0000-0002-1467-6234, Researcher ID: AAD-2854-2022)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation
E-mail: kashirina.larisa@pharminnotech.com

This article presents a description of modern approaches to the organization of work with a personnel reserve and highlights the features of the implementation of this process at the enterprises of the pharmaceutical industry. Approaches to the organization of work with a staff reserve in a number of domestic pharmaceutical companies are considered. The indicators of economic stability for pharmaceutical companies implementing work with a staff reserve have been determined.

Keywords: *staff reserve, pharmaceutical companies, features of work with the staff reserve, indicators of economic stability.*

REFERENCES

1. Assessors P. S., Kartushina E. N. Formation of the personnel reserve of the company as a strategic task // Socio-economic phenomena and processes. 2013. N 5. P. 31-34. (in Russ).
2. Kostin K. B., Shanava L. A. Key trends in the development of the Russian pharmaceutical market amidst uncertainty // Economics, entrepreneurship and law. 2022. N 5(12). P. 1639-1658. (in Russ).
3. Stolbovoi V. S. Application of financial analysis methods for forecasting financial insolvency of industrial organizations // Accounting and statistics. 2020. P. 46-55. (in Russ).
4. Tumbina E. V., Silvansky A. A. Actual problems and methods of formation and development of the staff reserve of the organization // International scientific journal "Herald of Science", 2020. Vol.1. (6(27)). P. 86-92. (in Russ).

5. Kvaginizde V. S., Smirnov V. S., Cherkasov A. V. Formation of the company's personnel reserve is the basis for its safe and effective work // Mining information and analytical bulletin (scientific and technical journal). 2012. N 6. P. 246-253. (in Russ).
6. Yashkova E. V., Sineva N. L., Bezdetko X. A., Yegorova T. A. Forming a staffing reserve as a source of stable economic development of the organization // Innovative economy: development prospects and probability. 2018. N 3(29). P. 166-172. (in Russ).
7. Ausheva Z. G. The modern stages of forming the human resource reserve of an enterprise // Regional problems of economic transformation. 2018. N 11. P.273-278. (in Russ).
8. Donskoy D. A. Candidates pool as an element of occupation's efficiency improvement // Fundamental research. 2015. N 2 (12). P. 2662-2666. (in Russ).
9. Dzhabrailova L. K., Magomadov S. A., Magomedova Z. O. Concepts, goals, principles and stages of the formation of a personnel reserve // Journal of Applied Research. 2022. Vol. 3(8). P. 248-254. (in Russ).
10. The best employers among pharmaceutical companies were named // Pharmmedprom. Available at: <https://pharmmedprom.ru/news/nazvani-luchshie-rabotodateli-sredi-farmatsevticheskikh-kompanii/?ysclid=le9q6ilfbq618437224> (Accessed: 18.02.2023). (in Russ).
11. Pharmaceutical company BIOCAD forms the personnel reserve of the industry from school // PharmmedProm. Available at: <https://pharmmedprom.ru/news/farmatsevticheskaya-kompaniya-biocad-formiruet-kadrovii-rezerv-otrasli-so-shkolnoi-skami/> (Accessed: 15.02.2023). (in Russ).
12. Career growth // Pharmasyntez. Available at: <https://pharmasyntez.com/career/progress/> (Accessed: 25.02.2023). (in Russ).
13. Mentoring system for the company «Pharmasintez» // GxP news. Available at: <https://gxpnews.net/2022/12/sistema-nastavnichestva-v-kompanii-farmasintez/> (Accessed: 21.02.2023). (in Russ).
14. PRO-Start // Materia Medica. Available at: <https://materiamedica.ru/career/graduates/> (Accessed: 21.02.2023). (in Russ).
15. Open internship programs // Generium Pharmaceuticals. Available at: <https://www.generium.ru/internships/> (Accessed: 24.02.2023). (in Russ).
16. GEROPHARM experts at the Russian Pharmaceutical Forum. ON THE. Semashko // Geropharm. Available at: https://geropharm.ru/news/gerofarm-na-rossiysk-farmatsevticheskome-forume_1 (Accessed: 24.02.2023). (in Russ).
17. g-START // Geropharm. Available at: <https://geropharm.ru/career/molodym-spetsialistam/g-start> (Accessed: 24.02.2023). (in Russ).
18. Accounting. Taxes. Audit // Portal Audit-it.ru. Available at: https://www.audit-it.ru/buh_otchet/5024048000_ao-biokad (Accessed: 16.02.2023). (in Russ).
19. Find your dream employer. Reviews, salary and working atmosphere in companies // Dream Job. Available at: <https://dreamjob.ru> (Accessed: 24.02.2023). (in Russ).
20. Gurkova M. D. Justification for organisations' sustainable development quantitative data collection and analysis importance // Journal of Economy and Business. 2021. N 6-2(76). P. 50-53. (in Russ).

УДК 61:615.1

РАЗРАБОТКА РЕКОМЕНДАЦИЙ СОП «ФАРМКОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ СИНДРОМЕ ЛОНГ-КОВИД»

Кимасова В.А., студ. 5 курса

Научный руководитель: Сушкова М.С., старший преподаватель
ФГБОУ ВО «АГМУ»

656038, Российская Федерация, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40

E-mail: milashka00_00@mail.ru

В статье представлена информация о консультировании и информировании посетителя аптеки фармацевтом при синдроме лонг-ковид, описаны рекомендации для разработки СОП «Фармконсультирование при синдроме лонг-ковид», в которых указаны сопутствующие симптомы и возможные варианты лечения и облегчения состояния посетителя.

Ключевые слова: фармацевтическое консультирование, лонг-ковид, алгоритм консультирования, компетенции фармацевта, информирование посетителя, осложнения коронавирусной инфекции.

Постковидный синдром (постковид, лонг-ковид) – новый, еще малоизученный феномен в современной терапевтической практике. В условиях последствий затяжной пандемии симптомы постковидного синдрома все чаще встречаются среди населения. Однако в отличие от собственно обособленных синдромов при лечении их в качестве осложнений коронавирусной инфекции возникают особенности на фоне перенесенного заболевания.

Цель исследования. Сформировать рекомендации по разработке СОП «Фармконсультирование при синдроме лонг-ковид».

Задачи. Сформировать основные признаки синдрома лонг-ковид; определить важность наличия алгоритмов консультирования; поиск и анализ алгоритмов консультирования при постковидном синдроме; проанализировать нормативную базу и полноту имеющихся СОП по фармацевтическому консультированию; сформировать рекомендации к СОП по консультированию лонг-ковид.

Материалы и методы. Для целей исследования проведен опрос специалистов в аптеке и анализ официальных источников, позволяющие выявить, с какими симптомами при синдроме лонг-ковида потребители обращаются в аптеку за помощью специалиста, а также необходимость и важность алгоритмов консультирования при данной проблеме. Опрос проведен на базе аптек г. Барнаула различной организационно-правовой формы и форм собственности. В исследовании приняли участие 137 фармспециалистов (провизоры и фармацевты). Также использовались ресурсы сети Интернет, материалы отечественных и зарубежных научных статей, данные медицинских и аптечных организаций.

Результаты и их обсуждение. Постковидный синдром – это долгосрочные патологические проявления, сохраняющиеся в течение трех и более месяцев после новой коронавирусной инфекции. У амбулаторных больных частота постковида составляет 10-35%, однако у тех, кто проходил лечение в стационаре Covid-19 в более тяжелой форме, может достигать 80%. Эти данные опроса и статистические данные стационаров позволяют понять, что нельзя недооценивать важность синдрома лонг-ковида.

При опросе фармспециалистов выявлены основные признаки лонг-ковида, с которыми чаще всего обращаются посетители. Эти признаки включают: выраженную слабость, тяжесть в грудной клетке, ощущение неполного вдоха, головные, суставные и мышечные боли, нарушения сна, депрессию, снижение когнитивных функций, расстройство терморегуляции и др. Как и любая нозология, лонг-ковид должен иметь общий вид терапии симптомов, алгоритм лечения и консультирования при обращении в аптечную организацию. Это позволяет структурировать симптомы и упростить его дифференциацию от схожих состояний, а главное ускорить консультирование пациентов в аптеках, не снижая эффективности помощи специалиста. Специалисты, находясь на своем рабочем месте, считают, что важность алгоритмов консультирования и информирования посетителей недооценена. Однако не по всем нозологиям имеются алгоритмы, особенно по пост-ковидному синдрому. [1,2,3]

Анализ ресурсов показал: конкретных алгоритмов консультирования на данный момент в свободном доступе не имеется. Этому есть объяснение: во-первых, как и сама коронавирусная инфекция мало изучена, так и о постинфекционных ее проявлениях представление еще более разрозненно; во-вторых, вирус подвергается множественным мутациям, и опираться на побочные явления прошлых штаммов не целесообразно. На основе разбросанных данных невозможно, на данный момент, создать обширный и структурированный алгоритм. Однако стоит выделить следующие направления фармацевтической опеки при данных симптомах:

- психические нарушения (бессонница, депрессивные состояния, плаксивость, изменение режима сна и бодрствования),
- тахикардии и кардиалгии,
- снижение иммунитета, а также
- слабость, быстрая утомляемость, упадок сил,
- заложенность носа и ощущения тяжести в груди,
- диагностированные нарушения функций эндотелия сосудов.

Что касается общих правил фармацевтического консультирования, имеющихся на территории Российской Федерации, то можно сказать, что несмотря на их наличие, их содержание не удовлетворяет полноту этих компетенций. Правила надлежащей аптечной практики, которые в России регламентируются приказом Министерства здравоохранения от 31 августа 2016 года №647н, гласят:

«К основным функциям фармацевтических работников относятся:

- а) продажа товаров аптечного ассортимента надлежащего качества;
- б) предоставление достоверной информации о товарах аптечного ассортимента, их стоимости, фармацевтическое консультирование;
- в) информирование о рациональном применении лекарственных препаратов в целях ответственного самолечения;
- г) изготовление лекарственных препаратов по рецептам на лекарственный препарат и требованиям-накладным медицинских организаций;
- д) оформление учетной документации;
- е) соблюдение профессиональной этики.» [4]

Также компетенции фармспециалиста указаны в «Профессиональном стандарте «Провизор», утвержденного приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 9 марта 2016 г. № 91н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор», как один из пунктов трудовой функции «Информирование населения и медицинских работников о лекарственных препаратах и других товарах аптечного ассортимента», код А/04.7, которая описывает в том числе: «... необходимые умения: Проводить информационно-просветительскую работу по пропаганде здорового образа жизни, рациональному применению лекарственных препаратов; Оказывать консультативную помощь по правилам эксплуатации медицинских изделий в домашних условиях; Основы ответственного самолечения». [5]

Обобщая и структурируя всю информацию, есть возможность сформировать перечень рекомендаций для разработки стандартных операционных процедур при консультировании посетителей аптеки при обращении с жалобами синдрома лонг-ковида. Используя компетенции провизора, узаконенные на территории Российской Федерации, нами предложены следующие рекомендации по консультированию по отдельным симптомам, которые в совокупности и могут представлять собой сложный и неоднозначный синдром пост-ковид. Пример алгоритма фармацевтического консультирования при симптомах ОРВИ и простудных заболеваний разработан нами и представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Алгоритм консультирования при симптомах ОРВИ и простудных заболеваний

Следует отметить, что особенностью составления схемы фармацевтического консультирования является ее ограниченность только препаратами безрецептурного ассортимента.

Одним из основных осложнений ковид-19 является нарушение функций эндотелия сосудов: в стандарты лечения для профилактики тромбоэмболических синдромов при инфекции COVID-19, на всех этапах ее развития, связанных с активацией свертывания крови (ДВС-синдром), в том числе – амбулаторно, используют дозы антикоагулянтов. В нашей компетенции как провизора рекомендация альтернативных препаратов в рамках одного МНН и дополнительно рекомендация препаратов кальция и магния в качестве БАД к пище. [6]

Для купирования неврологических симптомов (психические нарушения, бессонница, депрессивные состояния, плаксивость, упадок сил, изменение режима сна и бодрствования) могут быть рекомендованы комбинированные препараты (магний+пиридоксин), глицин, валериана, травяные сборы и чай.

При кардиологических нарушениях терапия осуществляется только врачом, в функции провизора входит донесение информации об эффективности и безопасности замены препаратов в рамках одного МНН. При тахикардии и кардиалгии обосновано применение бета-блокаторов. Некоторым выздоровевшим пациентам показан пролонгированный прием блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), антиангинальные препараты, а также глюкокортикоидов и прямых антикоагулянтов. При кардиалгиях назначение варьируется между всеми группами лечения сердечных заболеваний: бета-блокаторы, БМКК, ингибиторы АПФ и диуретики. [6]

К сожалению, последствия самого заболевания – это не только поражение легких, головного мозга, сердечно-сосудистой системы и других жизненно важных органов и систем, но и повышенная утомляемость, определяемая как чувство физической и психической усталости или истощения в виде мышечной слабости, замедления реакций, сонливости и снижения концентрации внимания, астении, выпадения волос и другие.

При жалобах на нарушение соматических и когнитивных функций требуется контроль за показателями иммунитета и только по показаниям врача при необходимости мы как провизоры можем консультировать адаптогенные препараты, иначе имеет место риск возникновения аутоиммунных патологий на фоне и так повышенного иммунитета (артрит, гломерулонефрит, дерматомиозит и др). [6]

В каждом индивидуальном случае эта симптоматика различна по продолжительности и тяжести. Все зависит от того, как протекала болезнь, как питается человек, какой у него иммунитет, активный или пассивный образ жизни он ведет. Каждому конкретному пациенту, переболевшему COVID-19 и имеющему постковидные симптомы, даются определенные рекомендации врачей по реабилитации после коронавируса. Однако помимо серьезных назначений, требующих приема под контролем врача, и безрецептурных препаратов, при многих симптомах лонг-ковид возможно применение большого разнообразия биологически активных добавок к пище и витаминно-минеральных комплексов, которые способствуют улучшению состояния и восполнения недостающих микроэлементов для стабильной жизнедеятельности организма.

По статистике, около 41 % пациентов, проходивших лечение коронавируса в стационаре, испытывают недостаток кальция, а также магния, который влияет на функционирование суставов и связочного аппарата, а также принимает активное участие в детоксикации организма в составе порядка трехсот ферментов. При постковидном синдроме особую важность приобретает витаминотерапия, поэтому желательно принимать комплексы и БАДы, которые содержат селен, витамин С (мощный антиоксидант, стимулирует синтез коллагена и нейромедиаторов, уменьшает боль и покалывание в суставах), витамин Е (активизирует работу мышц, повышает иммунитет, защищает мембраны клеток), витамины группы В (противостоят анемии, участвуют в регенерации клеток, необходимых для костно-мышечного каркаса), цинк (ускоряет обновление тканей), гиалуроновая кислота (поддерживает эластичность связочного аппарата). Помимо всего прочего можем предлагать растительные препараты с элеутерококком, женьшеня, витамин С и т.д.

Заключение. Таким образом, на основании данных опроса фармацевтов были выделены основные симптомы и жалобы при постковидном синдроме. Выявлено, что на данный момент алгоритмы или иная документация по консультированию при данном синдроме отсутствуют, имеются лишь общие сведения о компетенциях, а также необходимых навыках и умениях провизоров и фармацевтов. На основании этого и сопутствующих знаний в области консультирования посетителей аптеки при различных жалобах и запросах были сформированы рекомендации для разработки СОП «фармакоконсультирование при синдроме лонг-ковид», в которых отражены возможности назначения безрецептурных препаратов и БАД по таким симптомам, как нарушение соматических и когнитивных функций, ухудшение функционирования суставов и связочного аппарата, упадок сил, а также порядок действий и возможные манипуляции для специалистов при серьезных симптомах, лечение которых ведется лишь по назначению врача. При этом разработка полноценных рекомендаций по фармакоконсультированию при синдроме лонг-ковид затруднена в связи с большим количеством осложнений различной этиологии, которые требуют неотложной медицинской помощи. Разработка СОП должна учитывать возможность наличия у пациентов подобных состояний и предусматривать рекомендации немедленного обращения к врачу.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордиенко Н. Н. Постковидный синдром: основные признаки и реабилитация. 21.01.2021 // Медицинский центр «Здоровье нации». URL: <https://zn48.ru/articles/postkovidnyy-sindrom-osnovnye-priznaki-i-reabilitatsiya/> (Дата обращения: 20.03.2023).
2. Хецуриани М. Постковидный синдром: осложнения и последствия коронавируса. 06.02.2022 // Медпортал. URL: <https://medportal.ru/enc/infection/coronavirus/postkovidnyj-sindrom/> (Дата обращения: 23.03.2023).
3. Холмогоров М. М. Постковидный синдром (Лонг-ковид, Постковид). 11.03.2022 // Красота и медицина. URL: https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya_cardiology/post-COVID-syndrome (Дата обращения: 01.04.2023).
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» // ГАРАНТ.РУ: информационно-правовой портал. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71482810/> (Дата обращения: 05.04.2023).
5. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 9 марта 2016 г. № 91н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор» // ГАРАНТ.РУ: информационно-правовой портал. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71274236/> (Дата обращения: 05.04.2023).

6. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией covid-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях / под редакцией профессора П. А. Воробьева // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021. N 7-8. С. 3-96. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>

SUMMARY

DEVELOPMENT OF RECOMMENDATIONS FOR THE SOP «PHARMACEUTICAL COUNSELING FOR LONG-COVID SYNDROME»

Kimasova V.A., 5th year student, 2023

Supervisor: **Sushkova M.S.**, Senior Lecturer.

FSBEIHE «ASMU»

656038, Russian Federation, Altai Territory, Barnaul, Lenin's Avenue, 40

E-mail: milashka00_00@mail.ru

The article provides information on consulting and informing a pharmacy visitor by a pharmaceutical specialist in case of long-covid syndrome, describes recommendations for the development of SOP «Pharmacological counseling in case of long-covid syndrome», which indicate concomitant symptoms and possible treatment options and alleviate the visitor's condition.

Keywords: *pharmaceutical consulting, long-term covid, consultation algorithm, pharmaceutical specialist competencies, informing the visitor, complications of coronavirus infection.*

REFERENCES

1. Gordienko N. N. Post-covid syndrome: main signs and rehabilitation. 21.01.2021 // Medical Center «Health of the Nation». Available at: <https://zn48.ru/articles/postkovidnyy-sindrom-osnovnye-priznaki-i-reabilitatsiya/> (Accessed: 20.03.2023). (in Russ)
2. Khetsuriani M. Post-covid syndrome: complications and consequences of coronavirus. 06.02.2022 // Medportal. Available at: <https://medportal.ru/enc/infection/coronavirus/postkovidnyj-sindrom/> (Accessed: 23.03.2023). (in Russ)
3. Kholmogorov M. M. Post-covid syndrome (Long-covid, Post-covid). 11.03.2022 // Krasotaimedicina. Available at: https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya_cardiology/post-COVID-syndrom (Accessed: 01.04.2023). (in Russ)
4. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated August 31, 2016 No. 647n «On Approval of the Rules for Good Pharmacy Practice of Medicinal Products for Medical Use» // GARANT.RU: information and legal portal. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71482810/> (Accessed:04.05.2023). (in Russ)
5. Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of March 9, 2016 No. 91n «On approval of the professional standard “Pharmacist”» // GARANT.RU: information and legal portal. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71274236/> (Accessed: 04.05.2023). (in Russ)
6. Recommendations for the management of patients with coronavirus infection covid-19 in the acute phase and with post-covid syndrome on an outpatient basis / edited by Professor P. A. Vorobyov // Problems of standardization in health care. 2021. N 7-8. P. 9-96. (in Russ).

УДК 61:615.12

ВНЕШНИЙ ОБЛИК АПТЕКИ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ КАК ФАКТОР ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ИМИДЖА И ПОВЫШЕНИЯ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ АПТЕК

Киреева А.А., студ. 1 курса, **Ковалева М.А.**, студ. 1 курса

Руководитель: **Горбунова Ю.В.**, к.фарм.н., зав. научно-исследовательской лаборатории

«Фармацции, фармакологии, фармакогнозии, фармацевтической технологии и химии»

Научно-образовательного института фармации

МГМСУ им. А.И. Евдокимова

127473, Москва, Делегатская ул., 20/1, Российская Федерация

E-mail: yvgorbunova@yandex.ru

В статье представлены результаты проведенного анализа внешнего облика аптек для выявления наиболее конкурентоспособных среди аптек готовых лекарственных форм. Проведен сравнительный анализ наиболее часто встречающихся аптек г. Москвы и Московской области.

Ключевые слова: аптека готовых лекарственных форм, конкурентоспособность, факторы конкурентоспособности аптечных организаций.

Фармацевтический рынок является специализированным и динамичным с высокой степенью конкуренции. Конкурентоспособность организации на таком рынке зависит от множества факторов, которые влияют на ее возможность изменять качественные и количественные характеристики, определяющие ее конкурентоспособность. Существует значительное количество исследований, посвященных оценке конкурентоспособности аптечных организаций и разработке

методик ее измерения. Они рассматривают такие аспекты, как стратегии конкурентоспособности, маркетинговые коммуникации, потребительские предпочтения и качество обслуживания. Для повышения конкурентоспособности аптечной организации необходимо изучать конкуренцию и состояние рынка, а также оценивать ее уровень конкурентоспособности и способность адаптироваться к условиям рыночной конкуренции [1, 2, 4]

Целью данной работы является оценка и анализ конкурентоспособности по внешнему облику аптек готовых лекарственных форм г. Москвы и Московской области.

Конкурентоспособность аптечной организации зависит от ее способности адаптироваться к изменяющимся условиям конкуренции на рынке и удовлетворять потребности и предпочтения потребителей лучше, чем ее конкуренты. Это относительная характеристика развития организации, которая позволяет оценить ее уровень в сравнении с другими участниками рынка.

Материалы и методы. Материалом для изучения стали научно-практические работы студентов Научно-образовательного института фармации МГМСУ им. А.И. Евдокимова по сравнению 114 аптек готовых лекарственных форм, расположенные в г. Москва и Московской области. При проведении анализа использованы следующие методы: описательный, сравнительный и математический.

При анализе внешнего облика аптек решили учитывать их конкурентоспособность, сосредотачиваясь только на внешних факторах и исключая внутренние. Это объясняется тем, что именно внешние факторы формируют имидж аптеки и влияют на выбор потребителей лекарственных средств [3, 5]. Среди внешних факторов, которые можно рассматривать как преимущества, можно выделить следующие:

- удобное месторасположение аптек;
- наличие яркой вывески;
- конструкция здания и удобство входа в аптеку;
- режим работы аптеки.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного анализа внешнего вида аптек учитывая их местоположение, внешний облик, входную зону и режим работы. С помощью анализа научно-практических работ были построены диаграммы, которые позволяют выявить наиболее часто встречающиеся аптеки в г. Москве и Московской области.

Одним из наиболее важных факторов эффективных продаж в аптеке является ее местоположение. Чтобы определить оптимальное расположение, необходимо рассмотреть транспортную доступность, количество пешеходов вблизи аптеки и покупательскую способность населения, проживающего или работающего рядом с аптекой.

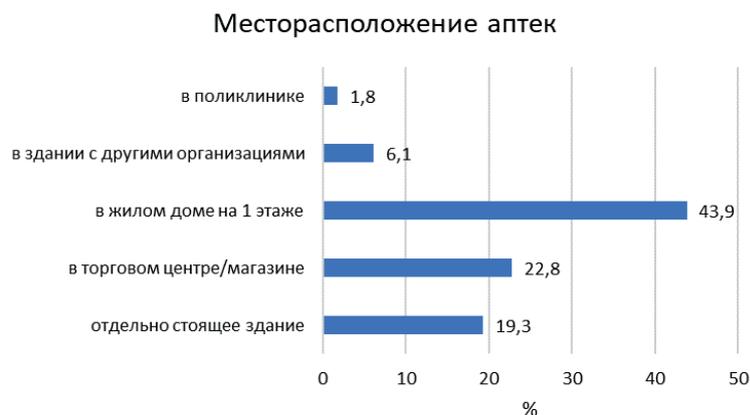


Рисунок 1. Сравнительная характеристика аптек готовых лекарственных форм по их месторасположению

Данные исследования показали, что наиболее успешными аптечными организациями являются те, которые расположены на первом этаже жилых домов и предлагают готовые лекарственные формы (43,9%). Аптеки в торговых центрах (22,8%) и отдельно стоящие здания (19,3%) также имеют высокую конкурентоспособность, но в меньшей степени. Это объясняется более высокой доступностью и удобством использования для жителей, проживающих неподалеку. Однако, в научно-практических работах было выявлено относительно небольшое количество аптек, расположенных в поликлиниках (1,8%), что можно связать с ограниченным количеством поликлиник в некоторых районах города и области.

Кроме того, важным фактором является входная зона в аптечное учреждение, которая также зависит от месторасположения аптеки в зданиях и учреждениях. Удобство входа, отсутствие лестничных пролетов и другие факторы также влияют на эффективность продаж в аптеке.

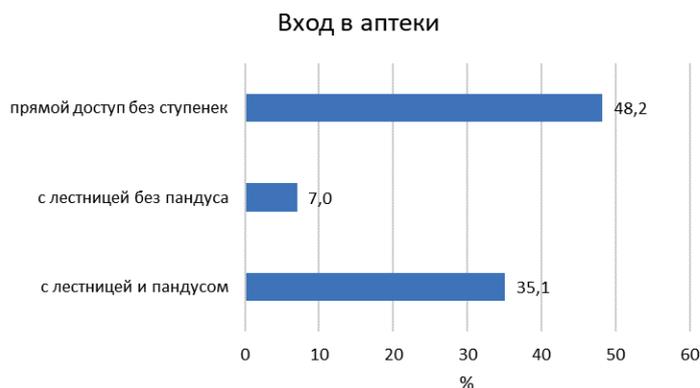


Рисунок 2. Сравнительная характеристика аптек готовых лекарственных форм по их входной группе

Среди сравниваемых аптек наибольшее количество аптек имеет прямой доступ без ступенек (48,2%), при этом 35,1% аптек имеет лестничный подъем с пандусом. Однако, 7% среди сравниваемых аптек имеет входную группу с лестницей, но без возможности доступа в аптеку маломобильных граждан, тем самым снижая количество потенциальных покупателей с ограниченными возможностями.

В результате исследования было установлено, что имеется недостаточное количество аптек с явной и понятной вывеской, что затрудняет поиск и доступ к аптекам для потенциальных покупателей. Это может снижать эффективность продаж в данных аптеках и уменьшать их конкурентоспособность. Поэтому важно обратить внимание на качество и видимость вывесок аптечных учреждений при анализе их внешнего вида.



Рисунок 3. Сравнительная характеристика аптек готовых лекарственных форм по наличию вывески

Важным фактором, влияющим на конкурентоспособность аптек, является их режим работы. В современных условиях все большее количество людей сталкивается с проблемой нехватки времени, что ведет к увеличению спроса на аптеки с расширенным режимом работы.

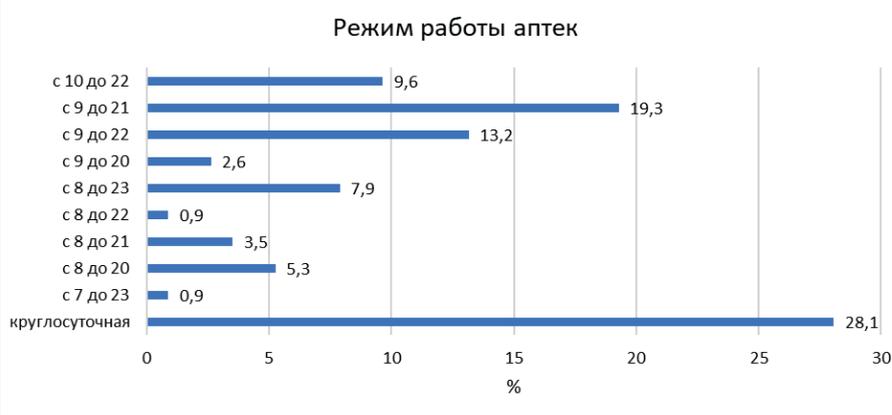


Рисунок 4. Сравнительная характеристика аптек готовых лекарственных форм по их режиму работы

Согласно проведенного анализа, наиболее популярными среди населения являются аптеки, работающие в выходные и праздничные дни, а также круглосуточные аптеки (28,1%). Такие аптеки позволяют людям в любое удобное для них время приобрести необходимые лекарства и медицинские препараты, что делает их более конкурентоспособными на рынке.

Заключение. Таким образом, на основании полученных данных по сравнению аптек готовых лекарственных форм было выявлено, что удобство расположения аптеки для клиентов, доступность для маломобильных групп населения и ясность вывески также могут повысить конкурентоспособность аптеки. Также стоит учитывать режим работы аптеки, чтобы удовлетворить потребности различных групп потребителей и привлечь больше клиентов. Конкурентная борьба в аптечной отрасли предполагает постоянное совершенствование качества обслуживания и услуг, что в свою очередь повышает уровень удовлетворенности клиентов и их лояльность к аптеке.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Газиева Л. Р., Хагаева А. В., Темирсултанова Л. Р. Конкурентоспособность предприятия // ФГУ Science. 2020. N 4(20). С. 49–55.
2. Галочкина Е. Г., Лепешкина И. И., Лабзина Л. Я. Методики оценки конкурентоспособности аптечных организаций // Электронный научный журнал. 2020. N 7(36). С. 28–31.
3. Гурина Д. О., Сазыкина О. А. Факторы повышения конкурентоспособности современных фармацевтических организаций // Электронный научно-практический журнал «Современные научные исследования и инновации». 2015. N 2. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2015/02/47024>. (Дата обращения: 28.02.2023).
4. Чупандина Е. Е., Еригова О. А. Исследование факторов конкурентоспособности аптечных организаций, реализуемых разные портфели бизнес-единиц // Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. N 5. С. 18.
5. Ильясова М. К., Исмаилов У. Ф. Современные подходы к оценке конкурентоспособности предприятия // Ученые записки Крымского инженерно-педагогического университета. 2020. N 3(69). С. 88–92.

SUMMARY

THE APPEARANCE OF A PHARMACY OF FINISHED DOSAGE FORMS – AS A FACTOR FOR CREATING A POSITIVE IMAGE AND INCREASING THE COMPETITIVENESS OF PHARMACIES.

Kireeva A.A., 1st year student, **Kovaleva M.A.**, 1st year student

Supervisor: **Gorbunova Yu.V.**, PhD in Pharmacy,

Head of the Research Laboratory «Pharmacy, Pharmacology, Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Chemistry» of the Scientific and Educational Institute of Pharmacy

A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University

127473, Moscow, Delegatskaya str., 20/1, Russian Federation

E-mail: yvgorbunova@yandex.ru

The article presents the results of an analysis of the exterior design of pharmacies to identify the most competitive among pharmacies of finished medicinal forms. A comparative analysis of the most encountered pharmacies in Moscow and the Moscow region was conducted.

Keywords: *pharmacy of finished medicinal forms, competitiveness, factors of competitiveness of pharmacy organizations.*

REFERENCES

1. Gazieva L. R., Khagaeva A. V., Temirsultanova L. R. Enterprise competitiveness // FGU Science. 2020. N 4(20). P. 49–55. (in Russ)
2. Galochkina E. G., Lepeshkina I. I., Labzina L. Ya. Methods for assessing the competitiveness of pharmacy organizations // Electronic scientific journal. 2020. N 7(36). P. 28–31. (in Russ)
3. Gurina D. O., Sazykina O. A. Factors for increasing the competitiveness of modern pharmaceutical organizations // Electronic scientific and practical journal «Modern scientific research and innovation». 2015. N 2. Available at: <http://web.snauka.ru/issues/2015/02/47024> (Accessed: 28.02.2023). (in Russ)
4. Chupandina E. E. Research of competitiveness factors of pharmaceutical organizations realized different portfolios of business units // Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. N 5. P. 18. (in Russ)
5. Ilyasova M. K., Ismailov U.F. Modern approaches to assessing enterprise competitiveness // Scientific notes of the Crimean Engineering and Pedagogical University. 2020. N 3(69). P. 88–92. (in Russ).

УДК 61:615.1

**ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ПОТРЕБНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ
В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ****Кирпикова К.Е.**, асп. 3 года обучения (ORCID: 0000-0002-3230-6413)Руководитель: **Ильинова Ю.Г.**, доцент, к. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0001-9827-3653)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14., лит. А, Российская Федерация

E-mail: ksenija.kirpikova@pharminnotech.com

В исследовании продемонстрирован анализ стандартов специализированной медицинской помощи, предусматривающих назначение продуктов энтерального питания. Сформулирован подход к определению потребности медицинских организаций в пищевых продуктах энтерального питания с учетом специфики заболевания. Выявлены основные проблемы определения потребности в продуктах энтерального питания.

Ключевые слова: *продукты энтерального питания, определение потребности медицинских организаций, лечебное питание, нутритивная поддержка пациентов.*

Продукты энтерального питания (далее – ПЭП) являются основным средством обеспечения питания больных, испытывающих трудности с приемом пищи обычным способом или в случае, если обычная пища не покрывает энергетические потребности организма. Зачастую тяжелое состояние больного (нахождение в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в т.ч. подключение к аппарату ИВЛ) и (или) наличие серьезного заболевания (онкология, диабет), требуют применения ПЭП. Кроме того, ПЭП входят в Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов [1]. Анализ ситуации на российском рынке продуктов энтерального питания показывает, что на сегодняшний день большинство продуктов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, являются импортируемыми из-за рубежа товарами. Ассортимент ПЭП, доступный медицинским организациям Российской Федерации, значительно меньше ассортимента стран Европы и США [2]. Так, половина торговых наименований ПЭП, входящих в Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2022 имеет зарубежное происхождение [1].

В текущих условиях сохранение качества оказания медицинской помощи пациентам, нуждающимся в нутритивной поддержке в виде назначения продуктов энтерального питания, возможно только за счет упреждающего роста конкурентоспособности отечественной продукции и импортозамещения. Для определения критических продуктов, способных обеспечить потребность медицинских организаций Российской Федерации, необходимо глубокое изучение доступной товарной номенклатуры ПЭП и сопоставления ее характеристик с реальной потребностью пациентов при соблюдении условия сохранения гарантий качества оказания медицинской помощи гражданам Российской Федерации.

Цель исследования: совершенствование подходов к ресурсному обеспечению медицинских организаций ПЭП.

Материалы и методы. Одним из базовых принципов охраны здоровья граждан Российской Федерации является доступность и качество медицинской помощи, оказываемой населению [3]. Данный принцип реализуется за счет использования в деятельности медицинских организаций комплекса нормативных документов, а именно: порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации (далее – Минздрав России), а также клинических рекомендаций, разрабатываемых Ассоциациями врачей-специалистов.

Порядки оказания медицинской помощи разрабатываются в виде нормативно-правовых документов по отдельным нозологиям или видам медицинской помощи и устанавливают требования к правилам организации деятельности как всей медицинской организации, так и ее отдельных структурных подразделений и медицинских работников в зависимости от профиля медицинской организации. Важными структурными компонентами порядка оказания медицинской помощи являются указания на стандарты оснащения медицинской организации и ее отдельных подразделений, а также рекомендуемые штатные нормативы [3].

Стандарты медицинской помощи разрабатываются на основе утвержденной в Российской Федерации номенклатуры медицинских услуг [4]. Стандартами регламентированы усредненные показатели частоты предоставления медицинских услуг, кратность применения и средние дозы зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов, перечень медицинских изделий, подлежащих имплантации в организм человека при терапии отдельных нозологий, компонентов крови, а также видов лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного и диетического питания. Несмотря на установленный стандартами перечень, пациенту при наличии медицинских показаний по решению врачебной комиссии могут быть назначены лекарственные препараты, медицинские изделия и специализированные продукты лечебного питания, не входящие в соответствующий стандарт. Следование порядкам и стандартам позволяет медицинским организациям ответить на вопрос: «Как и по каким правилам должна быть оказана медицинская помощь?» [3].

Клинические рекомендации включают в себя совокупность опыта лечения того или иного заболевания, схемы назначения лекарственных препаратов, необходимости оказания пациенту полной или частичной нутритивной поддержки, а также уровни доказательности при использовании того или иного подхода к лечению. Использование клинических рекомендаций врачами-специалистами в работе позволяет внедрять наиболее эффективные и безопасные медицинские технологии, минимизировать необоснованные медицинские вмешательства, подбирать оптимальную лекарственную и

нутритивную терапию, что ведет к повышению качества оказываемой медицинской помощи. Также на их основе медицинские организации могут разрабатывать внутренние индикаторы качества и управления процессом оказания медицинской помощи, создавать типовые таблицы оснащения и формуляры лекарственных препаратов и т.д. [3].

Нормирование ресурсного обеспечения деятельности медицинских организаций осуществляется Минздравом России на основе утвержденных порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи. Основой для формирования программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи являются порядки оказания медицинской помощи и стандарты медицинской помощи при учете уровня и структуры заболеваемости населения Российской Федерации по основным классам заболеваний и социально-значимыми заболеваниями, основанных на официальных статистических данных, и особенностей половозрастного состава населения.

Учитывая объект и цели исследования в качестве информационной базы исследования были использованы стандарты специализированной медицинской помощи (далее – стандарты СМП). Обработка информационной базы осуществлялась методами контент-анализа, агрегирования, обобщения и сопоставления данных.

Результаты и обсуждение. На сегодняшний день Министерством здравоохранения Российской Федерации утверждены 460 стандартов СМП, большинство из которых регламентирует принципы специализированной медицинской помощи в условиях стационара. В структуре данных стандартов представлен раздел, который включает виды лечебного питания, показанного пациенту при лечении того или иного заболевания, указание усредненного показателя частоты предоставления вида(ов) лечебного питания больному и продолжительности его назначения.

Проведенный в рамках исследования контент-анализ демонстрирует, что из трех основных видов нутритивной поддержки преобладающим видом является назначение общих лечебных диет. Только 7% стандартов СМП предусматривают назначение ПЭП (далее – стандарты СМП ПЭП) (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты контент-анализа стандартов специализированной медицинской помощи

Класс МКБ-10	Общее число стандартов СМП, шт	Число стандартов СМП, предусматривающее назначение ПЭП, шт
Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00-B99)	64	1
Класс II. Новообразования (C00-D48)	121	11
Класс III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89)	8	1
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90)	50	3
Класс VI. Болезни нервной системы (G00-G99)	26	2
Класс IX. Болезни системы кровообращения (I00-I99)	11	3
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)	14	2
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы (N00-N99)	19	2
Класс XV. Беременность, роды и послеродовой период (O00-O99)	13	6
Класс XVII. Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (Q00-Q99)	22	1
Класс XIX. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00-T98)	17	1

Среднее значение (медиана) количества стандартов СМП ПЭП из общего числа стандартов СМП, утвержденных по одному классу МКБ-10 – 2. Для четырех классов МКБ-10 (II, IV, IX, XV) количество стандартов СМП ПЭП выше среднего значения, и составляет 5% из общего числа стандартов СМП. При этом наибольшее количество стандартов СМП ПЭП утверждено для Класса II Новообразования, что составляет 33% из числа стандартов СМП ПЭП и 9% из общего числа стандартов СМП, утвержденных по данному Классу.

Для большинства заболеваний усредненный показатель частоты назначения ПЭП варьируется от 0,05 до 0,1 (5-10% случаев). Для целей планирования ресурсного обеспечения наибольшее значение имеют стандарты СМП, в которых вероятность назначения ПЭП составляет 50% и более (таблица 2). Количество дней назначения ПЭП напрямую зависит от общей длительности лечения заболевания, наличия осложнений и указаний на возможность назначения других видов лечебного питания.

Таблица 2 – Классы и отдельные заболевания, при которых показано назначение энтерального питания с высокой долей вероятности, с указанием количества дней назначения ПЭП

Класс МКБ-10	Заболевание	Усредненный показатель частоты назначения	Кол-во дней лечения	Кол-во дней назначения ПЭП
Класс II. Новообразования (C00-D48)	Злокачественные новообразования гортани I – IV степени (хирургическое лечение)	1	21	10

Класс МКБ-10	Заболевание	Усредненный показатель частоты назначения	Кол-во дней лечения	Кол-во дней назначения ПЭП
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90)	Впервые выявленная острая порфирия, первый приступ, протекающий с симптомами клиники дыхательной недостаточности	1	150	120
	Впервые выявленная острая порфирия (первый приступ с осложненным течением)	1	90	30
	Кистозный фиброз (муковисцидоз)	0,8	20	20
Класс VI. Болезни нервной системы (G00-G99)	Внутричерепная травма	1	30	15
	Внутричерепные и внутрипозвоночные абсцессы	0,6	50	20
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)	Грубая ригидная сколиотическая деформация позвоночника	1	60	2
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы (N00-N99)	Хроническая болезнь почек 5 стадии в преддиализном периоде, при госпитализации с целью подготовки к заместительной почечной терапии	0,6	14	14
Класс XV. Беременность, роды и послеродовой период (O00-O99)	Разрыв матки	0,5	10	2
	Внематочная (эктопическая) беременность	0,5	7	1

Таким образом, планирование ресурсного обеспечения медицинских организаций для целей оказания пациентам нутритивной поддержки в виде энтерального питания возможно использование следующего подхода к расчету объемов закупок ПЭП, основанного на правилах оказания специализированной медицинской помощи, изложенных в стандартах:

$$K_i = N_i \times Y_i \times E_i \times X_p$$

где K_i – количество продуктов энтерального питания, необходимое для обеспечения оказания нутритивной поддержки пациентов, находящихся на стационарном лечении по определенной нозологии (i) в конкретной медицинской организации;

N_i – среднее значение количества пациентов, находящихся на стационарном лечении;

Y_i – усредненный показатель частоты назначения ПЭП;

E_i – среднее значение потребности в пищевых продуктах энтерального питания одного больного в стандартных единицах измерения;

X_p – стандартное количество дней назначения энтерального питания.

Наибольшую сложность в расчете количества продуктов энтерального питания по описанной формуле представляет определение значения потребности в ПЭП одного больного в стандартных единицах измерения. Согласно зарубежным и отечественным клиническим рекомендациям, потребность в ПЭП определяется исходя из потребности организма в питательных веществах и энергии при конкретной нозологии (г/кг/сут, ккал/кг/сут). В то же время анализ структуры закупок продуктов энтерального питания медицинскими организациями показывает, что потребность медицинской организации устанавливается в килограммах, литрах или упаковках (шт.) конкретного продукта энтерального питания [5]. Это демонстрирует существенное несоответствие единиц измерения потребности больного и единиц измерения потребности медицинской организации в одном и том же объекте.

Заключение. Несмотря на преобладание в стандартах специализированной медицинской помощи общих лечебных диет, назначение продуктов энтерального питания является единственным вариантом нутритивной поддержки, позволяющим обеспечить питание пациента случае невозможности принимать пищу обычным способом или если обычная еда не покрывает потребности организма пациента в питательных веществах.

Основные подходы к определению потребности медицинских организаций в продуктах энтерального питания могут быть основаны на имеющихся по отдельным заболеваниям стандартах СЛМ, предусматривающих назначение продуктов энтерального питания, благодаря наличию в них таких показателей как: усредненный показатель частоты назначения и количество дней назначения ПЭП при условии правильного установления среднего значения потребности пациентов в пищевых продуктах энтерального питания. Приведение потребности в продуктах энтерального питания к единообразным единицам ее измерения как на этапе формирования потребности (потребность пациента), так и на этапе планирования объемов закупок (потребность медицинской организации) позволит повысить качество медицинской помощи за счет точного установления необходимого количества ПЭП для оказания нутритивной поддержки пациенту, находящемуся на стационарном лечении.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00. Медицина и здравоохранение

76.75.75. Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2022 год: распоряжение Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2021 г. №3525-р. // КонсультантПлюс: надежная правовая поддержка. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_403556/. (Дата обращения: 21.02.2023)
2. Кирпикова К. Е. Пищевые продукты энтерального питания на российском рынке // Молодая фармация – потенциал будущего: сборник материалов XI всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 15 марта – 23 апреля 2021 года. Т.2. . Санкт-Петербург: Изд-во СПбХФУ, 2021. С. 450.
3. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ // КонсультантПлюс: надежная правовая поддержка. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. (Дата обращения: 21.02.2023)
4. Об утверждении номенклатуры медицинских услуг: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 октября 2017 г. №804г. // Электронный фонд нормативно-правовых документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/542609980>. (Дата обращения: 21.02.2023)
5. Единая информационная система в сфере закупок. URL: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>. (Дата обращения: 21.02.2023)

SUMMARY

**COMMON APPROACHES TO DETERMINING THE NEEDS
OF MEDICAL ORGANIZATIONS FOR ENTERAL NUTRITION PRODUCTS**

Kirpikova K.E., 3 year postgraduate student (ORCID: 0000-0002-3230-6413)

Supervisor: **Ilinova Yu.G.**, Associate Professor, Candidate of Pharmaceutical Sciences,

Associate Professor (ORCID: 0000-0001-9827-3653)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: ksenija.kirpikova@pharminnotech.com

The study demonstrates an analysis of the standards of specialized medical care that provide for the prescription of enteral nutrition products. An approach to determining the needs of medical organizations for enteral nutrition products, taking into account the specifics of the disease, was formulated. The main problems of determining the needs for enteral nutrition products have been revealed.

Keywords: *enteral nutrition products, determining the needs of medical organizations, therapeutic feeding, nutritional support for patients.*

REFERENCES

1. Ob utverzhenii Perechnja specializirovannyh produktov lechebnogo pitaniya dlja detej-invalidov na 2022 god: rasporyazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 10 dekabrya 2021 g. №3525-r. // Consultant plus reliable legal support. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_403556/. (Accessed 21.02.2023) (In Russ)
2. Kirpikova K. E. Pishhevye produkty jeneral'nogo pitaniya na rossijskom rynke // Molodaya farmatsiya – potentsial budushchego: sbornik materialov XI vserossiyskoj nauchnoy konferentsii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiyem, Sankt-Peterburg, 15 marta – 23 aprelya 2021 goda. T.2. Sankt-Peterburg: Izd-vo SPCPU, 2021. P. 450. (In Russ)
3. Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii: federal'nyj zakon ot 21 nojabrya 2011 g. № 323-FZ. // Consultant plus reliable legal support URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. (Accessed 21.02.2023) (In Russ)
4. Ob utverzhenii nomenklatury medicinskih uslug: prikaz Ministerstva zdavoohranenija Rossijskoj Federacii ot 13 oktjabrya 2017 g. №804g. // Electronic fund of normative-legal documents. URL: <https://docs.cntd.ru/document/542609980>. (Accessed 21.02.2023) (In Russ)
5. Edinaja informacionnaja sistema v sfere zakupok. Available at: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (Accessed 21.02.2023) (In Russ).

УДК 615.371: 658.5.011

ИЗУЧЕНИЕ ОПЫТА ПРОХОЖДЕНИЯ ПРЕКВАЛИФИКАЦИИ ВОЗ

Ковальчук А.А., маг. 2 года обучения

Научный руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф. (ORCID: 0000-0002-4940-9953)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: kovalchuk.alina@pharminnotech.com

В статье освещаются основные этапы преквалификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), изучен опыт российского производителя вакцин при подготовке и прохождении преквалификации ВОЗ.

Ключевые слова: *преквалификация ВОЗ, вакцины, фармацевтическая промышленность, фармацевтический рынок.*

Программа предварительной квалификации (преквалификации) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по оценке качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций была создана в 2001 г. [1]. Цель программы состоит в формировании широкой номенклатуры лекарственных препаратов высокого качества для выбора международными закупочными организациями. ЮНИСЕФ (Международный чрезвычайный детский фонд ООН (United Nations International Children's Emergency Fund – UNICEF)), ЮНФПА (Фонд ООН в области народонаселения (United Nations Population Fund – UNFPA)), ЮНИТАЙД (Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией – UNITAID) и ряд других международных организаций ежегодно закупают лекарственные препараты для стран с низким уровнем доходов. Условие поставок через указанные механизмы – статус пройденной предварительной квалификации ВОЗ. В конце 2012 г. в Перечень ВОЗ преквалифицированных лекарственных средств входило более 316 препаратов. Перечень все шире используется также для централизованных закупок социально значимых лекарственных средств на уровне отдельных стран.

Фармацевтическая и медицинская промышленность является одной из наиболее активно развивающихся отраслей российской промышленности. Рынок вакцин представляет собой привлекательный сегмент мирового фармацевтического рынка. На внутреннем рынке отечественные производители обеспечивают основной объем потребляемых вакцин, включая вакцины против COVID-19 [2]. Современные отечественные предприятия имеют научный и производственный потенциал для производства необходимых вакцин и наполнения ими внутреннего и внешнего рынков.

Прохождение предварительной квалификации ВОЗ предоставляет лекарственному средству статус продукта, соответствующего мировым требованиям и стандартам, что позволяет производителю выйти на международный рынок без длительной процедуры регистрации препарата в каждой отдельной стране.

Цель исследования заключалась в изучении процедуры прохождения предварительной квалификации ВОЗ, анализе опыта российского предприятия, которое находится в процессе преквалификации.

Материалы и методы. Исследование выполнено на основе документации и информационных материалов ВОЗ, а также материалов публичных выступлений и публикаций по вопросу прохождения преквалификации ВОЗ российским производителем вакцин.

Результаты и обсуждение. Преквалификация состоит из пяти этапов: предложение, предоставление досье, оценка, инспекция и решения (таблица).

Предложение заключается в предоставлении возможности участия в преквалификации ВОЗ по определенному перечню препаратов. На сайте ВОЗ <http://apps.who.int/prequal> представлен список этих препаратов, в который входят средства для лечения ВИЧ/СПИД, туберкулеза, гриппа, малярии, забытых тропических болезней и др. Любой производитель (или поставщик) может выразить заинтересованность в прохождении оценки в рамках проекта по преквалификации.

Следующим этапом является предоставление досье. Производитель предоставляет всесторонние данные о качестве, безопасности и эффективности продукта, представленного для оценки. Эти данные включают: данные о чистоте всех ингредиентов, используемых при производстве; данные о конечном фармацевтическом продукте (такие как информация о стабильности); результаты тестов на биоэквивалентность (клинических исследований, проводимых на здоровых добровольцах), если только это требование не снято. К досье необходимо приложить образец продукции, а также сопроводительное письмо и контрольный перечень. В ВОЗ необходимо подать по предписанной форме мастер-файл участка (site master file – SMF), где осуществляется производство препарата.

Представленные данные оцениваются группой специалистов по оценке, в состав которой входят сотрудники ВОЗ и эксперты из национальных регуляторных органов различных стран. Может возникнуть необходимость в предоставлении дополнительных данных и информации. После принятия положительного решения о представленных данных группой экспертов по оценке происходит передача препарата в аккредитованные контрольные испытательные лаборатории, с которыми ВОЗ заключены соглашения об аналитическом подтверждении качества.

При успешном прохождении этапа оценки переходят на следующий этап инспекции. Все производственные участки, перечисленные в досье на препарат, инспектируются группой инспекторов, назначенных ВОЗ, или национальным регуляторным органом. В последнем случае ВОЗ может потребовать, чтобы производитель представил ей отчеты о проведении инспекции национальным органом регулирования в сфере обращения лекарственных средств. Если ВОЗ удовлетворена кругом задач проведенной инспекции и ее результатами, тогда инспекция, которую должна провести ВОЗ, может быть отсрочена.

Производителей инспектируют на соблюдение требований Надлежащей производственной практики ВОЗ (WHO GMP) и проверяют данные, которые поданы в досье на препарат. Обычно инспекции проводят в течение не менее трех дней подряд. Инспекция затрагивает все аспекты GMP, включая требования к помещениям, оборудованию, материалам, документации, валидации, персоналу, условиям производства, контролю качества, системам отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха – всё, что имеет отношение к производству и контролю качества.

В случае положительного решения, вынесенного по результатам всесторонней оценки и необходимых проверок, лекарственный препарат включают в перечень ВОЗ преквалифицированных лекарственных средств. Сотрудники ВОЗ, ответственные за оценку информации о качестве рассматриваемого продукта, готовят отчет об общественной оценке (WHO Public Assessment Report – WHO PAR). Данный отчет, являющийся общедоступным, изложен в формате вопросов и ответов. Также на веб-сайте <http://apps.who.int/prequal> публикуется отчет ВОЗ об общественной инспекции (WHO Public Inspection Report – WHOPIR). В данном отчете должны быть указаны дата, продолжительность инспекции, область применения, продукт, оборудование и операции на месте, обобщенные наблюдения и результаты. Если про-

изводитель предоставляет информацию в недостаточном объеме, имеются замечания к ее содержанию или его производственная площадка не соответствует требованиям GMP, то требуется предоставление дополнительных данных и проведение дополнительных исследований и осуществление корректирующих действий на месте производства. В случае невыполнения всех требований предприятие не сможет пройти преквалификацию.

При реализации программы регулярно тестируются образцы уже преквалифицированных лекарственных препаратов 1 раз в год лабораториями ВОЗ и проводятся повторные инспекции производственных площадок 1 раз в 3 года с целью обеспечения соответствия спецификациям ВОЗ. В случае выявления нарушения качества ВОЗ незамедлительно проводит процедуру предъявления претензии.

Таблица – Этапы процедуры преквалификации ВОЗ

Этапы	Действия, выполняемые ВОЗ	Действия, выполняемые предприятием
Предложение	Опубликование приглашения на подачу заявления о заинтересованности	Подача заявления о заинтересованности; в нём указывается страна, производственные площадки, статус лицензирования, презентации лекарств, которые должны быть доступны для закупок, и ожидаемые сроки представления досье
	Получение заявлений о заинтересованности от производителей	
Предоставление досье	Отправка производителям руководств по составлению досье на препарат	Подача досье на препарат и образцов
	Получение досье на препарат, образцов и мастер-файлов участков (SMF)	
Оценка	Проведение оценки досье на препарат, подготовка отчетов об оценке	Подача мастер-файла участка (SMF)
	Информирование производителя о результатах оценки	Подача дополнительных данных и информации (если затребованы)
Инспекция	Планирование и проведение инспекций, информирование о результатах	Подача плана корректирующих действий (если затребован)
	Оценка плана корректирующих действий, планирование повторной инспекции (при необходимости)	
Решение	Информирование производителя о результатах и принятом решении	
	Включение в список, прошедших предварительную квалификацию ВОЗ	
	Предоставление отчетов ВОЗ об общественной инспекции и об общественной оценке	

Примером прохождения преквалификации ВОЗ может послужить опыт предприятия ФГУП СПбНИИВС ФМБА России, который в данный момент находится в процессе преквалификации и ждёт инспекции производственной площадки. Качество и безопасность вакцины против сезонного гриппа Flu-M подтвердили две независимые лаборатории ВОЗ в 2021 и 2023 годах. Экспертами ВОЗ сделан вывод о том, что результаты тестирования ВОЗ подтверждают приемлемость вакцины для преквалификации.

Предприятие успешно прошло все ступени процедуры, предшествующие инспекции [3]. В 2020 году была подана заявка и регистрационное досье в ВОЗ. ВОЗ установила три крайних срока для предоставления досье на предварительную квалификацию вакцины: 31 января, 31 мая и 30 сентября. Досье оценивалось в соответствии с процедурой предварительной квалификации ВОЗ для вакцин (ВОЗ TRS 978, Приложение 6) [4]. В случае возникновения вопросов и комментариев у экспертов, которые оценивали досье, отправлялись официальные запросы с просьбой дать пояснения в течение трех месяцев. Также были проведены рабочие встречи с экспертами ВОЗ в присутствии национальных регуляторных органов, на которых обсуждались вопросы по предоставленным материалам и организации производства в соответствии с требованиями GMP. Следующая ступень заключалась в доставке образцов вакцины для независимого и первоначального тестирования, которое проводилось лабораториями, имеющими контракты и квалификацию ВОЗ. Необходимо подчеркнуть, что серии, которые необходимо было предоставить для контроля выбирал ВОЗ по списку, который был предоставлен производителем за установленный период. Образцы были отправлены в две квалифицированные ВОЗ лаборатории для проверки сходимости результатов. Выбранные серии необходимо было доставлять в условиях «холодовой цепи», которая была оснащена одобренными ВОЗ терморегистраторами. Также доставка образцов была сопровождена документацией согласно требованиям ВОЗ: сводным протоколом, СОП с перечнем показателей и описанием методик контроля (трансфер методик в квалифицированную лабораторию не требовался) и результатами контроля качества трех последовательных производственных серий.

В ходе подготовки к преквалификации предприятием особое внимание было уделено таким элементам, как целостность данных и цифровизация, мониторинг, отсутствие перекрестной контаминации, подтверждение стабильности, валидации стерилизующей фильтрации и асептического наполнения, хранение и транспортировка в условиях «холодовой цепи».

Для подготовки к преквалификации ВОЗ стоит сформировать обособленное подразделение предприятия, включающее специалистов различного профиля, проводить НИР и НИОКР по оптимизации процессов и приведению технологии в соответствие требованиям преквалификации ВОЗ и привлечь международных экспертов.

Основная сложность прохождения преквалификации ВОЗ, как свидетельствует пример ФГУП СПбНИИВС ФМБА Росси, заключается в том, что на время подготовки к ее проведению фактически необходимо дублировать ряд функций предприятия. С одной стороны, идет текущий производственный процесс (в соответствии с национальными и международными требованиями), с другой стороны, на той же производственной площадке идет подготовка документации для преквалификации ВОЗ. В ходе подготовки проводится внутренний аудит и корректировка производственных процессов. Таким образом, возрастает нагрузка на службу качества и технологические отделы [5].

Заключение. Программа преквалификации ВОЗ позволяет развивающимся странам получить препараты высокого качества, а производителям увечить объемы экспорта и выйти на новый рынок сбыта. При подготовке к преквалификации следует провести анализ производства и документооборота, создать отдельный отдел, систематически проводить внутренние и внешние аудиты для совершенствования процессов. В ходе подготовки следует оценить современность технологического оснащения производства и самой технологии. Для вступления в программу нужно также ознакомиться с опытом экспертов и других аналогичных предприятий. Все данные в досье следует указывать подробно. В случае возникновения вопросов со стороны ВОЗ необходимо незамедлительно в полном объеме дать развернутый ответ, не продлевая таким образом процесс приема досье. На этапе доставки образцов и стандартов в условиях «холодовой цепи» следует продумать логистику. Подготовка к преквалификации ВОЗ и само ее прохождение является возможностью получения объективной оценки производства и качества выпускаемой продукции в целом.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

72.15.33 Экспорт

06.81.19 Управление производством

ЛИТЕРАТУРА

1. Преквалификация лекарственных средств ВОЗ // Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/prequalification-of-medicines-by-who#:~:text=%D0%9F%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%B2%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F%20%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D1%85%20%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%20%D0%92%D0%9E%D0%97%20%E2%80%94%D1%8D%D1%82%D0%BE,%2F%D0%A1%D0%9F%D0%98%D0%94%D0%B0%2C%20%D1%82%D1%83%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%BA%D1%83%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%B0%20%D0%B8%20%D0%BC%D0%B0%D0%BB%D1%8F%D1%80%D0%B8%D0%B8>. (Дата обращения 01.02.2022)
2. Российский фармацевтический рынок. Итоги 2021 года : Сборник научных и аналитических статей / А. А. Ишмухаметов, Е. О. Трофимова, Л. П. Зелинская, Ю. А. Прожерина, Н. Н. Калинина, А. И. Новиков. Москва : Ремедум, 2022. 187 с.
3. Черкасова А. С. Аудит производителей вакцин по требованиям ВОЗ. Процедура переквалификации вакцин: презентация доклада 28.10.2021 // Межотраслевое объединение «Фармпробег». URL: <https://pharmprobeg.ru/novosti/audit-proizvoditelej-vaktsin-po-trebovaniyam-voz-protsedura-perekvalifikatsii-vaktsin> (Дата обращения: 16.02.2023)
4. Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies // World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/TRS-978-61st-report-annex-6> (Accessed: 16.02.2023)
5. Актуальные вопросы развития экспорта российской фармацевтической продукции (на примере препаратов биотехнологического профиля) / В. П. Трухин, И. А. Наркевич, Е. П. Начарова [и др.] // Ремедум. 2020. N 7-8. С. 6-11.

SUMMARY

STUDYING THE EXPERIENCE OF PASSING WHO PREQUALIFICATION

Kovalchuk.A.A., undergraduate 2 years of study

Academic advisor: **Trofimova E.O.**, PhD, DSc, Prof., ORCID: 0000-0002-4940-9953

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: kovalchuk.alina@pharminnotech.com

The article highlights the main stages of WHO prequalification, examines the experience of the Russian vaccine manufacturer in the preparation and passage of WHO prequalification.

Keywords: *WHO prequalification, vaccines, pharmaceutical industry, pharmaceutical market.*

REFERENCES

1. Prequalification of WHO medicines // World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/prequalification-of-medicines-by-who#:~:text=%D0%9F%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%B2%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F%20%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D1%85%20%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%20%D0%92%D0%9E%D0%97%20%E2%80%94%D1%8D%D1%82%D0%BE,%2F%D0%A1%D0%9F%D0%98%D0%94%D0%B0%2C%20%D1%82%D1%83%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%BA%D1%83%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%B0%20%D0%B8%20%D0%BC%D0%B0%D0%BB%D1%8F%D1%80%D0%B8%D0%B8>

%8D%D1%82%D0%BE,%2F%D0%A1%D0%9F%D0%98%D0%94%D0%B0%2C%20%D1%82%D1%83%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%BA%D1%83%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%B0%20%D0%B8%20%D0%BC%D0%B0%D0%BB%D1%8F%D1%80%D0%B8%D0%B8. (Accessed: 1.02.2022). (In Russ).

2. Russian pharmaceutical market: Results of 20 : Collection of scientific and analytical articles / A. A. Ishmukhametov, E. O. Trofimova, L. P. Zelinskaya, Yu. A. Prozherina, N. N. Kalinina, A. I. Novikov. Moscow : Remedium, 2022. 187 p. (In Russ).

3. Cherkasova A. S. Audit of vaccine manufacturers according to WHO requirements. Vaccine requalification procedure: presentation of the report on 28.10.2021 // Pharmprobeg intersectoral association. Available at: <https://pharmprobeg.ru/novosti/audit-proizvoditelej-vaktsin-po-trebovaniyam-voz-protsedura-perekvalifikatsii-vaktsin> (In Russ) (Accessed: 16.02.2023)

6. Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies // World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/TRS-978-61st-report-annex-6> (Accessed: 16.02.2023)

5. Topical issues of export development of Russian pharmaceutical products (on the example of biotechnological profile preparations) / V. P. Trukhin, I. A. Narkevich, E. P. Nacharova [et al.]. // Remedium. 2020. N 7-8. P. 6-11. (In Russ)

УДК 338.2

ФОРМИРОВАНИЕ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО ПОДХОДА К ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ ПОДГОТОВКИ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ И РЕГИСТРАЦИИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Конева Н.А.¹, начальник отдела работы с регуляторными органами

Руководители: Фотева А.В.¹, канд. мед. наук, генеральный директор

Ростова Н.Б.², доктор фарм. наук, профессор кафедры управления и экономики фармации

¹ ООО «Парма Клиникал»

614042, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Причальная, зд. 16

² ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России:

614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь, ул. Екатерининская, д. 101

E-mail: n.koneva@parmaclinical.ru

Новые требования к регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) после вступления Российской Федерации (РФ) в Евразийский Экономический союз (ЕАЭС) и подписания Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных препаратов, определили ряд проблем и возможностей, с которыми столкнулись специалисты по регистрации ЛП или менеджера по работе с регуляторными органами. В процессе перехода от национального уровня регулирования на уровень ЕАЭС в рамках гармонизации требований к фармацевтической разработке, регистрации и обращении ЛП недостаточно четко регламентированы требования относительно внутрипроизводственной фармацевтической системы качества и регистрационных процессов, выбора стратегии регистрации. Представленные вопросы в регистрации ЛП предопределяют перечень задач к реорганизации работы отдела по работе с регуляторными органами и необходимость повышения компетенции сотрудников организации-производителя с целью осуществления эффективной работы, включающая риск-ориентированный и научно-обоснованный подход к процессам регистрации.

Ключевые слова: гармонизация, требования, регистрация воспроизведенных лекарственных препаратов, регистрационный процесс, ЕАЭС, риск-ориентированный подход.

На сегодняшний день рассмотрены вопросы становления контрольно-разрешительной системы по регистрации воспроизведенных лекарственных средств (ЛС) на территории Российской Федерации, территории Евразийского экономического союза (ЕАЭС). При этом были рассмотрены новые правила регистрации в РФ, которые подкреплены ссылками на новые и измененные нормативно-правовые акты РФ, ЕАЭС и зарубежных стран. Однако, исследований, ориентированных на оптимизацию работы отдела по работе с регуляторными органами организации-разработчика с целью повышения экспортноориентированности воспроизведенных лекарственных средств как стратегии развития в текущих политических и экономических условия не приводилось, что указывает на высокую научную ценность данного исследования.

Цель. Разработка риск-ориентированных подходов к оптимизации процессов подготовки регистрационного досье и регистрации воспроизведенных ЛП.

Материалы и методы. В качестве материалов исследования выступали доступные источники литературы, регламентирующие документы по правилам регистрации и экспертизы ЛС для медицинского применения, документы регистрационного досье на ЛП организации – заказчика, запросы уполномоченного органа, отчеты по несоответствиям, документация службы обеспечения качества (СОК). В процессе исследования использовался системный подход, включающий в себя методы сравнительного анализа, структурно-логического моделирования, менеджмент – аудит, методы анализа, ранжирование и оценки рисков. Для решения поставленных задач и достижения цели исследования использовались научный подход с интерпретацией полученных данных по положительным и отрицательным регистрационным процессам.

Результаты. В целом процедуру регистрации ЛП можно рассматривать как соглашение между заявителем и государством. Уполномоченный орган государства выдает разрешение на выпуск в обращение ЛП для медицинского приме-

ния, а компания-производитель (держатель РУ) обязуется производить, контролировать и реализовывать ЛП согласно документам регистрационного досье, заявленным при регистрации. Современные правила надлежащей производственной практики (правила Good Manufacturing Practices, GMP) также содержат требование производить ЛП согласно всем положениям регистрационного досье.

Основная цель регистрационного досье – установить уровень качества ЛП, предназначенного для реализации на рынке с целью медицинского использования конечным потребителем. Определенные стандарты качества (спецификация ЛП) производитель предлагает и обосновывает, уполномоченные органы согласовывают и утверждают заявленные показатели качества, которые являются критерием оценки при выпуске ЛП.

При разработке предложений по оптимизации деятельности отдела по регистрации ЛП на начальном этапе исследования осуществлен критический анализ существующего структурного подразделения, ответственного за формирование и подготовку регистрационного досье и поддержание документации в актуальном состоянии на этапе всего жизненного цикла ЛП. Проведен анализ процессов регистрации/подтверждения государственной регистрации/внесения изменений по национальным требованиям/приведение регистрационного досье в соответствии с требованиями ЕАЭС/получения разрешения с целью проведения клинических исследований воспроизведенных ЛП исходя из данных о неэффективности/эффективности их проведения. Далее проведена оценка подготовки регистрационного досье на этапе формирования документов, входящих в состав регистрационного досье. Эффективность данной подготовки оценивалось путем анализа получаемых от уполномоченного органа запросов. Запрос рассматривался как выявленное несоответствие регуляторным требованиям при осуществлении процессов регистрации ЛП.

На следующем этапе проведен полноценный анализ существующих методов и инструментов оценки рисков, которые могут быть применимы к регистрационным процедурам. Основной задачей данного этапа являлось формирование риск-ориентированного подхода, построенного на систематизации регистрационных процессов на базе контрактно-исследовательской организации (КИО) и определения критериев, характеризующих группы несоответствий. Каждое отклонение подвергалось детальному анализу с присвоением категории несоответствия, описания причины данного несоответствия, определение способа решения или коррекции, определением корректирующего или предупреждающего действия, а также проведением анализа результативности проведенных корректирующих или предупреждающих действий.

При проведении менеджмент-аудита организации деятельности отдела по регистрации КИО было установлено, что сформирована система по анализу несоответствий документации регистрационного досье на ЛП, но требуется внедрение дополнительных структурных элементов системы обеспечения качества. Элементы системы мониторинга несоответствий должны учитывать внешние и внутренние факторы на наднациональном, национальном, региональном или местном уровнях. К значимым факторам влияния относятся постоянно меняющаяся регуляторная среда в отношении правил регистрации ЛП в рамках ЕАЭС, конкурентноспособность компании, социальные факторы, критерии качества, задаваемые Заказчиком, а также внутренние – материальное и техническое оснащение КИО, профессиональные компетенции персонала. Также было учтено, что СОК напрямую зависит от ФСК Заказчика в части ее распространения на систему менеджмента качества КИО.

Для формирования риск-ориентированной системы управления процессами регистрации предложены следующие направления оптимизации:

1. Стратегия регистрации и вывода на рынок с учетом регуляторных требований к процедурам регистрации, а также условий заказчика (держателя регистрационного удостоверения), включающих себя следующие параметры: ассортимент портфель, количество стран регистрации, доходность продаж конкретного ЛП, возможности производства и др.

2. Обоснование подхода к выявлению явных и неявных установленных условий (УУ) и связанных с ними категорий критичности и отчетности в отношении качества, безопасности и эффективности ЛП, реализация которого необходима для корректного формирования регистрационного досье и его поддержания в актуальном состоянии в пострегистрационном периоде (внесения изменений). УУ являются юридически обязательной информацией (или утвержденными документами), следование которым считается необходимым для обеспечения качества ЛП. Данный подход определен ICH (The International Council for Harmonisation, Международный совет по гармонизации) руководством Q12 по техническим и нормативным аспектам управления жизненным циклом фармацевтической продукции, который регламентируется Европейским медицинским агентством (ЕМА) и рекомендован для производителей ЛП с целью улучшения управления изменениями после утверждения, что в свою очередь, обеспечивает прозрачность между производителями ЛП и регулирующими органами, поддерживая постоянное улучшение данных, представленных в документации регистрационного досье.

3. Разработка протокола управления пострегистрационными изменениями (ПУПИ), обеспечивающая предсказуемость в отношении информации, необходимой для поддержки предлагаемого изменения в разделе «Качество» регистрационного досье, на основе предварительного соглашения между держателем регистрационного удостоверения и регуляторным органом. Данный механизм пострегистрационных изменений позволяет эффективно и предсказуемо планировать и осуществлять будущие изменения в установленных условиях.

Заключение. Практическая реализация предложенных подходов к оптимизации процессов подготовки регистрационного досье и регистрации воспроизведенных ЛП будет способствовать эффективности деятельности организации-разработчика в части вывода на фармацевтический рынок ЛП с заданными параметрами качества, эффективности и безопасности.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.71.47 Экономика здравоохранения и социального обеспечения

06.56.21 Рыночная структура. Концентрация. Конкуренция. Предпринимательство

ЛИТЕРАТУРА

1. ICH guideline Q9 on quality risk management // European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf (Accessed 27.02.2023)

2. ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management // European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q12-technical-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management_en.pdf (Accessed 27.02.2023)

SUMMARY

FORMATION OF A RISK-ORIENTED APPROACH TO OPTIMIZATION OF A REGISTRATION DOSIER PREPARATION AND REGISTRATION OF GENERIC DRUGS

Koneva N.A.¹, Head of Regulatory Affairs Department

Supervisors: **Foteeva A.V.**¹, MD, PhD, general director,

Rostova H.B.², Doctor of Pharmacy, Professor, Department of Pharmacy Management and Economics

¹ LLC «Parma Clinical»

614042, Russia, Perm region, Perm, Prichalnaya str. 16

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education

«Perm State Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of Russia

614990, Russian Federation, Perm Krai, Perm, ul. 101, Ekaterininskaya St.

E-mail: n.koneva@parmaclinical.ru

New requirements for registration of generic drugs after the entry of the Russian Federation (RF) into the Eurasian Economic Union (EAEU) and the signing of the Agreement on Common Principles and Rules for the Circulation of Medicinal Products identified a number of problems and opportunities that specialists in drug registration or regulatory affairs manager. In the process of transition from the national level of regulation to the supranational level, as part of the harmonization of requirements for pharmaceutical development, registration and circulation of drugs, the requirements for the intra-production pharmaceutical quality system and registration processes, and the choice of registration strategy are not clearly regulated. The presented perspectives in drug registration predetermine the list of tasks for the reorganization of the work of the department for work with regulatory authorities and the need to increase the competence of the employees of the manufacturing organization in order to carry out effective work, including a risk-based and evidence-based approach to registration processes.

Keywords: *harmonization, requirements, registration of generic drugs, registration process, EAEU, risk-based approach.*

REFERENCES

1. ICH guideline Q9 on quality risk management // European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf (Accessed 27.02.2023)

2. ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management // European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q12-technical-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management_en.pdf (Accessed 27.02.2023)

УДК 378.096

РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ КАК ЭТАП ФОРМИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СПЕЦИАЛИСТА

Костеева А., студ. 5 курса фармацевтического факультета

Руководители: **Елагина М.А.**, ассистент, **Богомолова Л.С.**, старший преподаватель,

Петрова С.В., старший преподаватель, **Спицкая И.В.**, к.ф.н., доцент, **Шаленкова Е.В.** к.ф.н, доцент

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

603950 г. Нижний Новгород, Минина и Пожарского пл., 10/1, Российская Федерация

E-mail: labogomolova@yandex.ru

В статье анализируются особенности формирования фармацевтического мышления студентов в образовательном процессе. Развитие и формирование навыков фармацевтического мышления происходит на основе знаний, умений и навыков, сформированных у студентов при изучении блока профессиональных дисциплин.

Ключевые слова: *самостоятельная работа, активизация процесса обучения, фармацевтическое мышление, профессиональные компетенции, фармацевтический специалист.*

Целью работы было поставлено исследование процесса обучения на фармацевтическом факультете. Материалы и методы: проводился контент анализ и сравнительный анализ учебных планов, педагогической литературы, нормативной документации по деятельности фармацевтических специалистов, анализ документации по научной, учебной и воспитательной работе кафедры.

В 2000 году в нижегородском государственном медицинском институте был организован фармацевтический факультет. 2002 году была организована кафедра фармации для подготовки студентов фармацевтического факультета по профессиональным дисциплинам. За прошедшие годы увеличился объём работы в связи с изменением учебных планов, программ и контингента студентов. В связи с возросшим объёмом работы кафедра фармации реорганизуется, и на ее базе в 2004 году создаются 2 профильных кафедры фармацевтического факультета, одна из которых – кафедра управления и экономики фармации и фармацевтической технологии.

Для становления самостоятельного профессионального мыслительного процесса студенческие годы – это самый благодатный период. Учебная деятельность на выпускных курсах дает студентам возможность совершенствовать умение самостоятельно выражать тематические мысли, определять их логичность, взаимосвязь и преемственность. Процесс обучения на фармацевтическом факультете строится соответственно требованиям времени, так как увеличивается значение надпредметной подготовки специалистов, большое значение имеет развитие метадеятельности специалиста, т.е. формирование свойств, выходящих за рамки знаний, умений только в рамках своей специальности [1]. Совершенствование учебного процесса проводится по взаимосвязанным направлениям: в направлении «управление содержанием обучения» – постоянная коррекция содержания обучения; в направлении «управление процессом обучения» – совершенствуются подходы к управлению познавательной деятельностью студентов. Организационная перестройка в обучении проведена в направлении достижения конечных результатов обучения – получение студентами соответствующих компетенций. Постоянно определяется взаимосвязь кафедры с внешними и внутренними потребностями обучения. В соответствии с этим, разработано и издано более 100 методических рекомендаций. В этой связи усилен мотивационный материал лекций и практических занятий, в нём содержатся ориентиры, облегчающие студентам самостоятельное изучение тем курса, кафедра направляет усилия на чтение проблемных и комплексных лекций, активно используется при этом симуляционный модуль «учебная аптека».

Главнейшей задачей педагогов, работающих со студентами пятого курса фармацевтического факультета, является организация их творческой деятельности и формирование фармацевтического мышления при изучении профессиональных дисциплин. [5]. В этой связи усилен мотивационный материал лекций и практических занятий, в нём содержатся ориентиры, облегчающие студентам самостоятельное изучение тем курса. В учебный процесс внедрены методические разработки управляющего типа по всем темам курса изучаемых дисциплин, что способствует развитию фармацевтического мышления студентов, освоению профессиональных компетенций. Умение самостоятельно мыслить формируется на основе знаний, получаемых при освоении дисциплин, в процессе воспитательной работы преподавателя на занятиях, и с приобретением жизненного и профессионального опыта. В современных условиях, при активном использовании дистанционных образовательных технологий умение студента самостоятельно мыслить приобретает особую актуальность. Для студента фармацевтического факультета самостоятельное фармацевтическое мышление формируется как форма субъективной активности, как профессиональное качество личности при условиях выбора, при разрешении проблемных ситуаций, используемых в процессе обучения.

На формирование фармацевтического мышления студентов фармацевтического факультета оказывают влияние многие факторы – это непосредственный контакт с преподавателями, изучение дисциплины в традиционном учебном процессе и процессе обучения с использованием дистанционных образовательных технологий, и время самостоятельной работы студента. Конечно, большее влияние имеет процесс контактной работы, аудиторное занятие в образовательном процессе. В процессе аудиторных занятий преподаватель мотивирует, стимулирует и создает условия для развития фармацевтического мышления студента. Традиционные методы обучения, используемые на занятиях, часто предполагают обучение действиям по алгоритму, что обязательно должен уметь выпускник. Поскольку работа провизора связана с людьми, провизору по роду своей деятельности необходимо строить общение с людьми с учётом психологических особенностей партнёров; работать с возражениями. Если возникают различные нестандартные ситуации, а в повседневной практике это бывает, провизору необходимо самостоятельно мыслить, находить подходы к решению задач, выбирать оптимальный порядок действий – эти навыки являются элементами фармацевтического мышления.

Чтобы оптимально привить навык фармацевтического мышления необходимо использовать разнообразные методы и формы учебной деятельности – этому способствует активизация процесса обучения. Активизация процесса обучения использует совершенствование методов и организационных форм учебной деятельности, которые обеспечивают активную и самостоятельную теоретическую и практическую деятельность учащихся во всех звеньях учебного процесса. Активизация учебного процесса подразумевает совокупность мер, необходимых для интенсификации и повышения эффективности учебной деятельности [2].

Для формирования фармацевтического мышления преподаватели взаимодействуют со студентами в специально организованных условиях учебной аудитории, учебной аптеки, применяя современные механизмы, формы и методы организации занятий. Все организационные формы работы строятся по принципу использования проблемного обучения, и имеют целью формирование и закрепление навыка фармацевтического мышления. Один из основных путей формирования фармацевтического мышления – это правильная организация самостоятельной работы студента.

Самостоятельная работа студента организуется аудиторно и внеаудиторно, она имеет разносторонний характер, но всегда контролируется преподавателем. Самостоятельная работа студента – это такой метод учебной деятельности, когда её задания используются с целью повторения, систематизации и проверки знаний, когда студенты по заданию преподавателя самостоятельно выполняют задания, проявляют при этом активность и творческие усилия, преподаватель при этом руководит и контролирует всю самостоятельную работу каждого студента. В аудиториях самостоятельная работа студента организуется в виде тестирования, выполнения контрольных работ, решения проблемных ситуаций. Работа над ситуационными задачами служит интеграции знаний, полученных в процессе обучения на предшествующих дисциплинах [3].

Ситуационные задачи основаны на различных реальных жизненных проблемах, решая их, студенты активно решают профессиональные проблемы, приобретают навык быстро ориентироваться в разнообразной информации, самостоятельно и быстро отыскивать нужную информацию и активно и творчески пользоваться своими знаниями – это способствует становлению фармацевтического мышления студента. Такая модель мышления необходима для реализации важной профессиональной компетенции провизора – способности к оказанию консультативной помощи медицинским работникам и потребителям лекарственных препаратов в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата.

Кроме обучения студентов по дисциплинам учебного плана, кафедра занимается практическим обучением: организует учебные и производственную практики. Во втором семестре проходит учебная практика «фармацевтическая преподавательская», практика по общей фармацевтической технологии – в седьмом семестре. В десятом семестре студенты проходят производственную практику по управлению и экономике фармацевтических организаций, и практику по фармацевтическому консультированию и информированию. Базы практик – это аптеки Нижнего Новгорода и области. В период практики студенты, пользуясь методическими указаниями кафедры, анализируют и оценивают деятельность аптеки по выполнению основной задачи и функциям, вносят предложения по улучшению лекарственного обеспечения населения, выступают с докладами на итоговых конференциях, экзаменах и зачетах по практике, пробуют свои силы в фармацевтическом консультировании посетителей аптеки, что способствует активной тренировке становления фармацевтического мышления.

С 2016 года право на осуществление фармацевтической деятельности в РФ имеют лица, получившие фармацевтическое образование в РФ и имеющие свидетельство об аккредитации специалиста (ФЗ № 323 от 21.11.2011, ст.69). Кафедра организует и проводит первичную аккредитацию выпускников с 2016 года. Аккредитация интегрирована в итоговую государственную аттестацию. При проведении первичной аккредитации специалистов используется модуль «учебная аптека».

Согласно пункту 6 «н» утвержденного Постановлением Правительства РФ от 31.03.2022 г. № 547 «Положения о лицензировании фармацевтической деятельности» лицензиат, деятельность которого непосредственно связана с розничной торговлей лекарственными препаратами для медицинского применения, их отпуск, хранением и изготовлением, должен иметь в наличии работников с высшим или средним фармацевтическим образованием, а также сертификатом специалиста или пройденной аккредитацией специалиста. Пунктом 6 «п» Положения для всех специалистов с фармацевтическим образованием установлена необходимость повышения квалификации не реже одного раза в 5 лет [6]. В соответствии с утвержденным Приказом Минтруда России от 22.05.2017 г. № 428н Профессиональным стандартом «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью» специалист может замещать должность директора (заведующего, начальника) аптечной организации при наличии:

– Для специалиста с высшим образованием по специальности «Фармация» согласно «Квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки» (утв. Приказ Минздрава России от 08.10.2015 г. № 707н (в ред. от 04.09.2020) необходимо иметь

- подготовку в интернатуре/ординатуре по специальности «Управление и экономика фармации;
- сертификат или прохождение аккредитации по специальности «Управление и экономика фармации»;
- стаж работы по специальности не менее 2-х лет.

– Для специалиста со средним профессиональным образованием по специальности «Фармация» необходим только стаж работы по специальности не менее пяти лет.

Это показывает значимость сформированного в процессе обучения фармацевтического мышления – фармспециалист с высшим образованием может быть рано назначен руководителем фармацевтической организации.

Как выяснилось по проведенным нами исследованиям, только после трех лет работы фармацевтического специалиста можно говорить о сформированной у него модели фармацевтического консультирования. Фармацевтические специалисты в большей степени владеют коммерческими навыками и в меньшей степени – фармацевтическими, коммуникативными и медицинскими знаниями, которые востребованы покупателем. Потребители по-прежнему считают основной функцией аптечной организации оказание профессиональной фармацевтической помощи, которая включает не только отпуск, но и рекомендацию лекарственных препаратов [4]. Поэтому использование разнообразных форм организации практических занятий при изучении профессиональных дисциплин по выбору вносит большой вклад в становление и закрепление навыка фармацевтического мышления провизора, что является необходимой основой фармацевтического консультирования, как одной из профессиональных компетенций.

Для специалиста в области управления фармацевтической деятельности необходимыми компетенциями являются профессиональные компетенции, формируемые в процессе обучения, и они, по сути дела, являются основой форми-

рования фармацевтического мышления будущего специалиста в области фармацевтической деятельности. Таким образом, активизация процесса обучения позволяет студентам расширить возможности для развития фармацевтического мышления, овладеть навыками самостоятельного принятия решений, навыками разрешения конфликтных ситуаций и оказания поддержки в проблемных и кризисных ситуациях при осуществлении реализации фармацевтических товаров в розничном звене фармацевтического рынка [5].

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.75.33 Медицинское и фармацевтическое образование

ЛИТЕРАТУРА

1. Нестеренко Д. И., Кадина И. В. Метапредметный подход в системе непрерывной подготовки выпускников высшей школы // Актуальные проблемы развития науки и образования. 2014. С. 160-162.
2. Огольцова Е. Г., Хмельницкая О. М. Формирование активного обучения как средство развития познавательной деятельности студентов // Развитие качества высшего профессионального образования в современных условиях. 2009. С. 129-133.
3. Валид Х. А. [и др.]. Самостоятельная работа студентов как фактор развития личности провизора // Modern Science. 2019. N 12-2. С. 64-67
4. Петрова С. В. [и др.]. Фармацевтическое консультирование: эффективность и безопасность // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2019. N 11. С. 40-46.
5. Требования к профессиональной компетенции выпускника, освоившего программу «Фармация». Раздел 5.4 ФГОС ВО по специальности 33.05.01 «Фармация» // Приказ Министерства образования и науки РФ от 27.03.2018 № 219 «Об утверждении ФГОС ВО – специалитет по специальности «Фармация» (с изменениями и дополнениями)». URL: https://fgosvo.ru/uploadfiles/FGOS%20VO%203++/Spec/330501_C_3_26062018.pdf (Дата обращения: 06.02.2023)
6. Положение о лицензировании фармацевтической деятельности: Постановление Правительства РФ от 31.03.2022 г. N 547 // Гарант. URL: <https://base.garant.ru/403826246/> (Дата обращения: 06.02.2023)

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL THINKING AS A STAGE IN THE FORMATION OF A PHARMACEUTICAL SPECIALIST

Kosteeva A., 5th year student of the Faculty of Pharmacy

Supervisors: **Elagina M.A.**, assistant, **Bogomolova L.S.**, senior lecturer, **Petrova S.V.**, senior lecturer,

Spitskaya I.V., Cand. of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor,

Shalenkova E.V. Cand. of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

FGBOU VO «PIMU» of the Ministry of Health of Russia

603950 Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sq., 10/1, Russian Federation

E-mail: labogomolova@yandex.ru

The article analyzes the features of the formation of students' pharmaceutical thinking in the educational process. The development and formation of pharmaceutical thinking skills is based on the knowledge, skills and abilities formed by students in the study of a block of professional disciplines.

Keywords: *independent work, activation of the learning process, pharmaceutical thinking, professional competencies, pharmaceutical specialist.*

REFERENCES

1. Nesterenko D. I., Kadina I. V. Meta-subject approach in the system of continuous training of higher school graduates // Actual problems of the development of science and education. 2014. P. 160-162. (in Russ)
2. Ogoltsova E. G., Khmel'nitskaya O. M. Formation of active learning as a means of developing students' cognitive activity // Development of the quality of higher professional education in modern conditions. 2009. P. 129-133. (in Russ)
3. Walid H. A. [et al.]. Independent work of students as a factor in the development of the pharmacist's personality // Modern Science. 2019. N 12-2. P. 64-67
4. Petrova S. V. [et al.]. Pharmaceutical consulting: efficiency and safety // Remedium. Magazine about the Russian market of medicines and medical equipment. 2019. N 11. P. 40-46. (in Russ)
5. Requirements for the professional competence of a graduate who has mastered the Pharmacy program. Section 5.4 of the Federal State Educational Standard in the specialty 33.05.01 «Pharmacy» // Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation No. 219 dated 27.03.2018 «On approval of the Federal State Educational Standard in the specialty "Pharmacy" (with amendments and additions)». Available at: https://fgosvo.ru/uploadfiles/FGOS%20VO%203++/Spec/330501_C_3_26062018.pdf (Accessed: 06.02.2023)(in Russ)
6. Regulations on the licensing of pharmaceutical activities: Decree of the Government of the Russian Federation of March 31, 2022 N 547 // Garant. Available at: <https://base.garant.ru/403826246/> (Accessed: 06.02.2023) (in Russ)

УДК 615.262:614.27:658.8

**МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ,
ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ****Кривоногов И.В.**, студ. 5 курса фармацевтического факультетаРуководитель: **Овод А.И.**, доктор фармацевтических наук, профессор

Курский государственный медицинский университет

305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3. Российская Федерация

E-mail: krivonogoff12@yandex.ru

В данной работе было проведено маркетинговое исследование целевого сегмента рынка лекарственных препаратов, применяемых для лечения угревой болезни. Ассортимент был изучен по признакам: принадлежности к той или иной АТХ – группе, по производственному признаку, виду лекарственной формы. Была изучена нормативная документация с целью выяснить наличие принадлежности препаратов, применяемых для лечения угревой болезни, к перечню основных лекарственных средств ВОЗ, перечню ЖНВЛП и перечню ЖНВЛП для детей.

Ключевые слова: угревая болезнь, акне, ассортимент, целевой, федеральный.

По оценкам специалистов число заболеваний болезнями кожи и подкожной клетчатки, зарегистрированных в 2020 г., составило 7201029 случаев, что на 15% меньше, чем в 2019 г. [3]. На фоне общего снижения количества пациентов увеличивается количество больных отдельными нозологиями. Одним из таких заболеваний кожи является угревая болезнь [2]. Акне – хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов. Данная патология является полиэтиологическим заболеванием, в связи с чем требует назначение большого количества ЛП. Актуальность проблемы акне и важность повышения эффективности ее лечения не вызывают сомнения из-за повсеместной распространенности данной патологии, значения вызываемых ею нарушений здоровья, материального и морального вреда для больных, сложности и недостаточно высокой эффективности диагностики, лечения заболевания [1].

Целью нашего исследования является проведение маркетингового исследования целевого сегмента фармацевтического рынка лекарственных препаратов, применяемых для лечения угревой болезни.

Материалы исследования: Государственный реестр лекарственных средств (интернет-версия, 2022 г., Дата обращения: январь 2023 г.), Справочника Видаль (интернет-версия, 2022 г., Дата обращения: январь 2023 г.), справочник синонимов ЛС (2020), распоряжения Правительства РФ от 12.10.2019 г. №2406-р с изменениями от 24.12.2022 г. (перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2023 г.), Клинические рекомендации «Акне вульгарные» (2020 г.), Перечень основных лекарственных средств ВОЗ 21-е издание 2019 г. (WHO Model list of essential medicines 21st List 2019) и Перечень основных лекарственных средств ВОЗ для детей 7-е издание 2019 г. (WHO Health Organization Model List of Essential Medicines for Children 7th List 2019).

Методы исследования: логический анализ, системный анализ, графический анализ, комплексный маркетинговый анализ, статистический анализ.

Результаты исследования. На первом этапе маркетингового анализа установлен, что общий ассортимент лекарственных препаратов (ЛП) для лечения угревой болезни составляет 88 торговых названий (ТН), а с учетом всех форм выпуска и дозировок – 106 ЛП, содержащих 25 действующих веществ /международных непатентованных наименований (ДВ/МНН), которые представлены 14 основными группами с соответствии с анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией.

Весь исследуемый ассортимент был систематизирован в 5 АТХ групп – D, J, G, C, L.

Самая большая группа в структуре ассортимента – это дерматологические препараты (D) по числу ТН и количеству ЛП (52,3% и 53,8% соответственно). В группе D более всего приходится на подгруппу противомикробные препараты для лечения угревой сыпи (D10AF): 13,6 % по количеству ТН и 11,3% по количеству ЛП. Следующие подгруппы группы D – ретиноиды для местного лечения угревой сыпи (D10AD) и препараты для местного лечения угревой сыпи другие (D10AX) – их доля в структуре ассортимента составляет 11,4% по количеству ТН и 12,3% и 9,4% соответственно по количеству ЛП. Остальные подгруппы группы D незначительны: перекиси (D10AE) – 5,7% ТН и 8,5% ЛП; ретиноиды для системного лечения угревой сыпи (D10BA) – 4,5% ТН и 7,5% ЛП; препараты для системного лечения угревой сыпи другие (D10BX) – 3,4% ТН и 2,8% ЛП; тетрациклины и его производные (D06AA) – 1,1% ТН и 0,9% ЛП; кортикостероиды слабоактивные в комбинации с антибиотиками (D07CA) – 1,1% ТН и 0,9% ЛП.

Ассортимент группы G (мочеполовая система и половые органы) представлен прогестагенами и эстрагенами (G03AA) – 19,3% ТН и 17,0% ЛП и антиандрогенами и эстрогенами (G03NB) – 6,8% ТН и 5,7% ЛП. В общей сумме данная группа составляет 26,1% ТН и 22,7% ЛП.

Ассортимент группы C (сердечно-сосудистая система) включает антагонистов альдостерона (C03DA) и составляет 9,1% ТН и 10,4% ЛП.

Ассортимент группы J (противомикробные препараты системного действия) сформирован тетрациклинами (J01AA), что составляет 6,8% ТН и 7,5% ЛП; макролидами (J01FA) – 1,1% ТН и 1,9% ЛП. В общей сумме данная группа составляет 8,0% ТН и 9,4% ЛП.

Самая незначительная группа в структуре ассортимента – это противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (L), по количеству ТН и количеству ЛП (4,5% ТН и 3,8% ЛП).

Анализ нормативной документации, в которую входят ЛП для лечения угревой болезни, показал, что в Перечень основных ЛС ВОЗ, а также в перечень основных ЛС ВОЗ для детей входят всего 2 МНН из 25: спиронолактон и доксициклин. В перечень ЖНВЛП входит 3 МНН: спиронолактон, доксициклин и флаутамаид. Клинические рекомендации включают 10 МНН: тетрациклин, изотретиноин (для местного применения), ретинол, адапален, изотретиноин (для системного лечения), бензоила пероксида, клиндамицин, цинка ацетат + эритромицин, доксициклин, тетрациклин

В ассортименте ЛП для лечения акне по признаку состава действующих веществ присутствуют монокомпонентные и комбинированные ЛП, содержащие несколько компонентов. Исследование показало, что ассортимент ЛП для лечения угревой болезни формируют в основном монокомпонентные препараты, среди которых выделяют следующие МНН: ретинол (D10AD02), бензоила пероксид (D10AE01), клиндамицин (D10AF01), изотретиноин (D10AD04) и др., их доля в структуре составляет 70,8%. Среди комбинированных лекарственных препаратов выделяют следующие комбинации: Адапален + Метронидазол (D10AX30), Адапален + Бензоила пероксид (D10AD53) и др. и занимают 29,2% ассортимента.

В товарной номенклатуре по признаку производства преобладают отечественные ЛП – 55,7% (59 ЛП). Анализ ассортимента в разрезе зарубежных производителей показал, что основными странами-поставщиками ЛП являются Индия (11,3%); Швейцария (5,7%); Республика Хорватия, Чешская Республика, Венгрия (по 4,7%).

Анализ регистрации и перерегистрации ЛП выявил, что фармацевтический рынок России за последние годы пополнился новыми препаратами для лечения данной патологии. До 2008 г. в России было зарегистрировано всего 5,7% препаратов (6 ЛП) изучаемого ассортимента, основная доля ЛП – 94,3% появилась на рынке после 2008 г. Больше всего зарегистрировано ЛП в 2022 г. – 18,9% (20 ЛП). Индекс обновления ассортимента анализируемой группы ЛП за последние 5 лет (2018-2022 гг.) составил 0,4, что свидетельствует о незначительном изменении целевого сегмента фармацевтического рынка для лечения данной патологии.

В процессе анализа видов лекарственных форм (ЛФ) было установлено, что в ассортименте ЛП для лечения акне присутствуют твердые, мягкие, жидкие ЛФ, однако преобладают ЛП, выпускаемые в виде твердых форм – 54,7%, среди которых преобладают таблетки (36,8%). Это обусловлено удобством применения и преобладанием групп J (противомикробные препараты для системного использования (системные антибиотики) и G (мочеполовая система и половые гормоны (комбинации гормональных препаратов) в общей структуре ассортимента целевого сегмента фармацевтического рынка ЛП для лечения данного заболевания, которые выпускаются преимущественно в виде таблеток.

Заключение. В ходе маркетингового исследования целевого сегмента фармацевтического рынка установлено, что в настоящее время для лечения угревой болезни используется ассортимент из 5 АТХ групп (D, J, G, C, L) зарегистрированный в виде 25 МНН, 88 ТН и 106 ЛП, преимущественно отечественного производства (55,7%) в виде твердых лекарственных форм (54,7%); основным поставщиком зарубежных ЛП является Индия (11,3%). Применение значительного количества АТХ-групп свидетельствует о сложном и комплексном лечении угревой болезни, что требует от фармацевтических работников специальных знаний как об этиологии заболевания, так и об особенностях лекарственной терапии в амбулаторных условиях.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.00 Социальная гигиена. Организация и управление здравоохранением

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е. Н., Шереметьева Е. В., Григорян О. Р., Абсартова Ю. С. Акне – болезнь цивилизации // Проблемы репродукции. 2020. N 26. С. 6-12.
2. Денби Ф. Уильям. Акне / пер. с англ. под ред. В. И. Альбановой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 456 с.
3. Кубанов А. А., Богданова Е. В. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии // Вестник дерматологии и венерологии. 2021. N 97. С. 8-32.

SUMMARY

MARKETING RESEARCH OF THE MARKET OF MEDICINES USED FOR THE TREATMENT OF ACNE

Krивonogov I.V., student of the 5th year of the Faculty of Pharmacy
Supervisors: **Ovod A.I.**, Doctor of pharmaceutical sciences, professor
Kursk State Medical University
Russia, 305041, Kursk region, Kursk, K. Marx street, 3
E-mail: krivonogoff12@yandex.ru

In this work, a marketing study of the target segment of the market for drugs used to treat acne was carried out. The range was studied according to the signs: belonging to one or another ATC – group, according to the production characteristic, type of dosage form. Regulatory documentation was reviewed to determine whether drugs used to treat acne belong to the WHO list of essential medicines, the list of vital and essential drugs and the list of vital and essential drugs for children.

Keywords: *acne, pustule, assortment, target, federal.*

REFERENCES

1. Andreeva E. N., Sheremetyeva E. V., Grigoryan O. R., Absatarova Yu. S. Acne is a disease of civilization // Problems of reproduction. 2020. N 26. P. 6-12. (In Russ).
2. Denby F. William. Acne / Trans. from English. ed. V. I. Albanova. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 456 p. (In Russ).
3. Kubanov A. A., Bogdanova E. V. The results of the activities of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenereology in 2020: work in a pandemic // Bulletin of dermatology and venereology. 2021. N 97. P. 8-32. (In Russ).

УДК 61:615.1

АНАЛИЗ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПОК ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НУЖД ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Кузнецова П.В., студ. 5 курса

Руководители: Наркевич И.А., д. фарм. н., проф. (ORCID: 0000-0002-5483-6626)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А

E-mail: polina.kuznecova@spcru.ru

В работе был проведен многовариантный анализ закупок экстемпоральных ЛП для нужд детских медицинских организаций в государственном сегменте. Дизайн исследования предполагал анализ генеральной совокупности, охватывающей 632 контракта на оказание услуг по изготовлению экстемпоральных лекарственных форм за период с 01.01.2016 по 01.12.2022. Показано, что ЛП аптечного изготовления широко применяются в педиатрической практике, поскольку отсутствуют лекарственные средства промышленного производства, обеспечивающие возрастное дозирование активных ингредиентов.

Ключевые слова: *изготовление лекарственных препаратов для детей, производственные аптеки, государственные закупки, лекарственное обеспечение, экстемпоральные лекарственные препараты для детей.*

Создание эффективной системы оказания медицинской помощи детям представляется одним из приоритетных направлений развития здравоохранения в Российской Федерации [1,2]. Стоит отметить, что необходимым элементом обеспечения доступности всех видов лекарственной помощи для детей является аптечное изготовление ЛП [3].

Изготовление лекарственных препаратов позволяет удовлетворить индивидуальные потребности пациентов детского возраста, в том числе связанные с отсутствием лекарственных форм, обеспечивающих возрастное дозирование фармакологически активных ингредиентов [4,5].

Цель работы: провести аналитическую оценку государственного сегмента рынка лекарственных препаратов аптечного изготовления, применяемых в детской практике.

Задачи работы:

1. Провести многовариантный анализ закупок экстемпоральных ЛП для нужд детских медицинских организаций в государственном сегменте.
2. Выделить основных институциональных потребителей ЛП аптечного изготовления для пациентов педиатрического профиля.
3. Провести структуризацию закупаемых ЛП индивидуального изготовления.

Материалы и методы. Методологической основой исследования послужили труды ведущих ученых в области управления и экономики фармации, фармацевтического маркетинга, концепций оказания медицинской помощи детям, а также законодательные и нормативно-правовые акты в области лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан.

Информационную базу составили данные из единой информационной системы в сфере закупок (ЕИС) (Дата обращения: 30.12.2022 г.), а также государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) (Дата обращения: 30.12.2022 г.).

Результаты и обсуждения. Исследование государственного сегмента рынка лекарственных препаратов аптечного изготовления базировалось на анализе контрактов на оказание услуг по изготовлению экстемпоральных форм (632 контракта, 3329 наименований лекарственных препаратов) (рис. 1,2).

Показано, что средний объем потребления лекарственных препаратов индивидуального изготовления составляет 5,83 млн руб. и 74 тыс. уп. в год. Стоит отметить, что наиболее часто закупки осуществляли медицинские организации Красноярского края (10,87%), Липецкой области (8,70%) и Пермского края (6,52%).

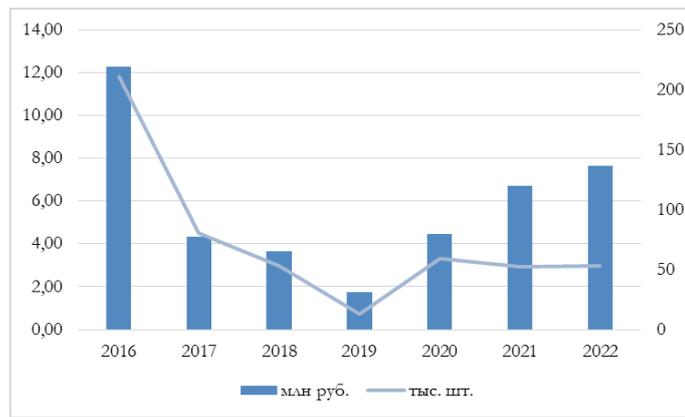


Рисунок 1. Объем потребления лекарственных препаратов индивидуального изготовления

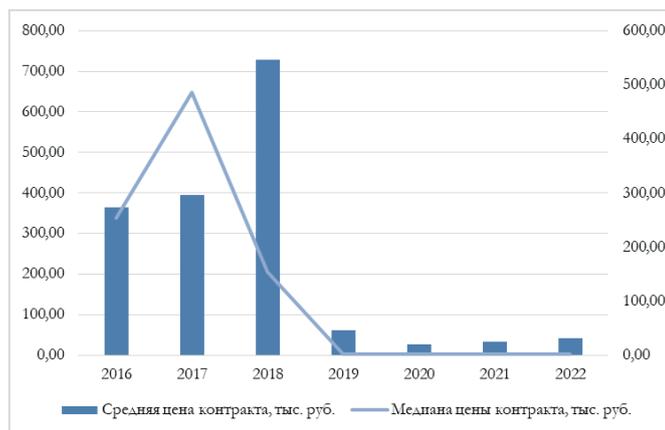


Рисунок 2. Средняя цена и медиана цены контрактов

Основными институциональными потребителями экстенпоральных ЛП являются больницы (51%), родильные дома (19%), поликлиники (17%) и перинатальные центры (9%) (рис. 3).

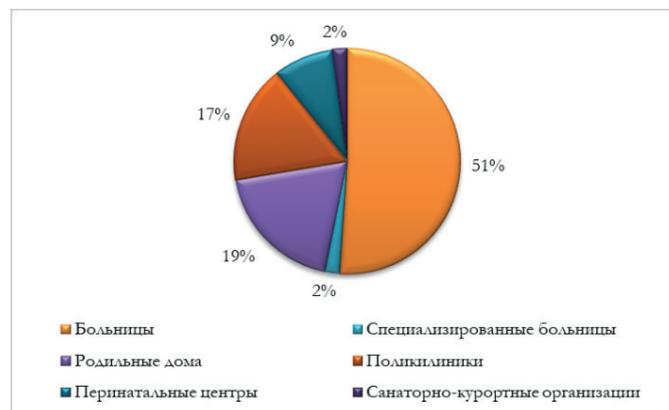


Рисунок 3. Структуризация медицинских учреждений, осуществляющие закупки экстенпоральных ЛП

Установлено, что цена контракта в рамках исследуемого сегмента варьирует в пределах от 181,98 руб. до 2 713 529,33 руб., медиана цены контракта составляет 2 219,22 руб.

Структуризация ассортимента ЛП индивидуального изготовления по лекарственным формам (ЛФ) показала, что ЛП преимущественно представлены в форме растворов для наружного применения (47,22%), порошков (44,52%) и растворов для приема внутрь (1,44%) (рис. 4).

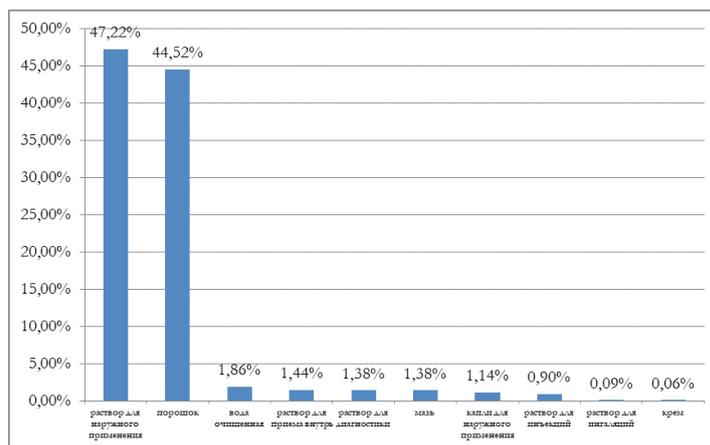


Рисунок 4. Структуризация экстенпоральных ЛП по ЛФ

В рамках категории «Растворы для наружного применения» преобладают ЛП, предназначенные для проведения процедуры электрофореза (669 наименований) и антисептики (86 наименований). Категория «Растворы для приема внутрь» (48 наименований) представлена преимущественно микстурами и растворами глюкозы и магния сульфата. Наибольшую долю в категории «Мази» (46 наименований) занимает фурацилиновая мазь и мазь Гордеева.

Категория «Порошки» включает в себя, как однокомпонентные порошки, в том числе глюкозы, ксероформа, так и многокомпонентные составы (182 наименования). Анализ состава ЛП показал, что в 40,22% случаях один из компонентов порошков являлся готовым лекарственным средством, выписанным по торговому наименованию (ТН) (таблица). Среди ТН наиболее часто встречаются карведилол (гипотензивное средство), каптоприл (гипотензивное средство), дигоксин (кардиостимулирующее средство), верошпирон (диуретическое средство).

Таблица – Список прописей, изготовленные с использованием ГЛФ

Торговое наименование	Пропись	Фармакотерапевтическое действие
Карведилол	Карведилол 0,000055г +декстроза 0,2г, порошок, №10	Гипотензивное средство
	Карведилол 0,0002г +декстроза 0,2г, порошок, №10	
Каптоприл	Каптоприл 0,0002г +декстроза 0,2г, порошок, №10	Гипотензивное средство
	Каптоприл 0,0005г +декстроза 0,2г, порошок, №10	
Дигоксин	Дигоксин 0,018мг +декстроза 0,2г, порошок, №10	Кардиостимулирующее средство
	Дигоксин 0,03мг +декстроза 0,2г, порошок, №10	
Верошпирон	Верошпирон 0,01г +декстроза 0,2г, порошок, №10	Диуретическое средство
	Верошпирон 0,0045г +декстроза 0,2г, порошок, №10	
Лренолол	Лренолол 0,005г +декстроза 0,2г, порошок, №10	Гипотензивное средство
	Лренолол 0,0045г +декстроза 0,2г, порошок, №10	
Анаприлин	Анаприлин 0,0053г +декстроза 0,2г, порошок, №10	Гипотензивное средство
Силденафил	Силденафил 0,0075г +декстроза 0,2г, порошок, №10	Гипотензивное средство
Урсодезоксихолевая кислота	Урсодезоксихолевая кислота 0,05г + глюкоза 0,1г, порошок, №100	Гепатопротекторное средство
Фуросемид	Фуросемид 0,007г +декстроза 0,2г, порошок, №10	Диуретическое средство
Соталол	Соталол 0,008г +декстроза 0,2г, порошок, №10	Антиаритмическое средство
Эналаприл	Эналаприл 0,001г +декстроза 0,2г, порошок, №10	Гипотензивное средство
Ацетилсалициловая кислота	Ацетилсалициловая кислота 0,03г +декстроза 0,2г, порошок, №10	Антиагрегатное средство
Амиодарон	Амиодарон 0,03г +декстроза 0,2г, порошок, №10	Антиаритмическое средство
Флуконазол	Флуконазол 0,02г + глюкоза 0,1г, порошок, №30	Противогрибковое средство
Метронидазол	Метронидазол 0,025г + глюкоза 0,2г, порошок, №100	Противопаразитарное и противомикробное средство
Гидрокортизон	Гидрокортизон 0,002г +декстроза 0,2г, порошок, №10	Противовоспалительное средство
Ацетазоламид	Ацетазоламид 0,003125г +декстроза 0,2г, порошок, №10	Диуретическое средство
Карбамазепин	Карбамазепин 0,03г +декстроза 0,2г, порошок, №10	Противоэпилептическое средство

Структуризация ассортимента лекарственных препаратов, применяемых вне инструкции, в разрезе фармакотерапевтического действия демонстрирует, что наибольшую долю занимают антигипертензивные лекарственные препараты (49,69%), препараты для лечения заболеваний сердца (15,97%) и диуретические ЛП (15,96%) (рис. 5).

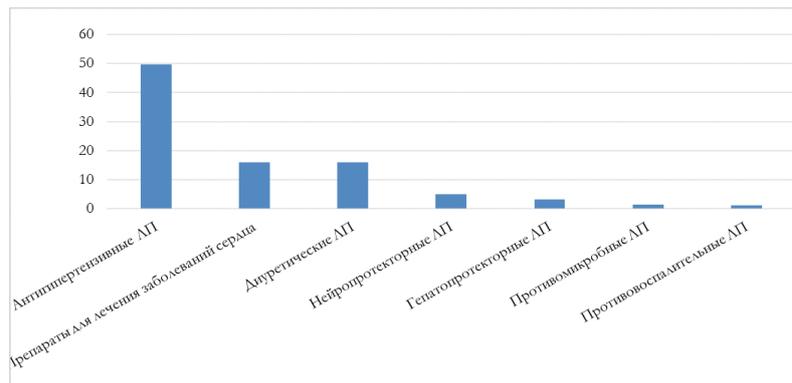


Рисунок 5. Структуризация экстенпоральных ЛП по фармакотерапевтическому действию

Заключение. Полученные результаты дают основание утверждать, что ЛП промышленного производства не могут в полной мере удовлетворить потребности педиатрических пациентов, представляющих собой гетерогенную группу, дифференцированную по возрастным периодам детства с присущими морфофизиологическими особенностями растущего и развивающегося организма в каждом периоде. Средний ежегодный объем потребления ЛП индивидуального изготовления составляет 5,83 млн руб. Наибольшая потребность в ЛП индивидуального изготовления наблюдается в детской кардиологии.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Организационно-фармацевтические аспекты совершенствования лекарственного обеспечения детей (на примере Санкт-Петербурга) / И. А. Наркевич [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. N 1. С. 31-43. DOI 10.31549/2542-1174-2020-1-31-43.
2. Медведева Д. М., Наркевич И. А., Немятых О. Д. Анализ доступности лекарственных препаратов для детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021. Т. 14. N 2. С. 167-179. DOI 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.094.
3. Разработка предложений по совершенствованию процессов обращения экстенпоральных лекарственных препаратов и регулирования рецептурно-производственной деятельности аптечных организаций в Российской Федерации / И. А. Наркевич [и др.] // Ремедиум. 2021. N 4. С. 14-29. DOI 10.32687/1561-5936-2021-25-4-14-29.
4. Проблемы экстенпорального изготовления лекарственных форм в аптечных организациях как формы персонафицированной фармации в Российской Федерации и за рубежом / А. Ю. Петров [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2022. N 6. С. 77-84.
5. Narkevich I. A., Nemyatykh O. D., Medvedeva D. M. The structural analysis of medicine range for children receiving palliative care // Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. 2021. Vol. 11(4). P. 95-98. DOI 10.51847/1OBLZ3TIRL.

SUMMARY

ANALYSIS OF PUBLIC PROCUREMENT OF DRUG COMPOUNDING FOR THE NEEDS OF CHILDREN'S MEDICAL ORGANIZATIONS

Kuznecova P.V., 5th year student

Supervisors: **Narkevich I.A.**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0002-5483-6626)

St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University
197022, Russia, St. Petersburg, st. Professor Popov, d.14, lit. A

E-mail: polina.kuznecova@spcpcu.ru

The work carried out a multivariate analysis of the procurement of drugs compounding for the needs of children's medical organizations in the state segment. The design of the study assumed an analysis of the general population, covering 632 contracts for the provision of services for the manufacture of extemporaneous dosage forms for the period from 01.01.2016 to 01.12.2022. It is shown that pharmaceutical-made medicinal products are widely used in pediatric practice, since there are no industrial-made medicines that provide age-appropriate dosing of active ingredients.

Keywords: production of drugs for children, compounding pharmacy, public procurement, drug provision, drug compounding for children.

REFERENCES

1. Organizational and pharmaceutical aspects of improving medicinal provision of children (on the example of St. Petersburg) / I.A. Narkevich [et al.]. // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. N 1. P. 31-43. DOI 10.31549/2542-1174-2020-1-31-43. (In Russ).
2. Medvedeva D. M., Narkevich I. A., Nemyatykh O. D. Analysis of the availability and affordability of pharmaceuticals for children in need of palliative care // Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics. 2021. Vol. 14(2). P. 167-179. DOI 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.094. (In Russ).
3. Development of proposals for improving the processes of circulation of extemporaneous drugs and regulation of prescription and production activities of pharmaceutical organizations in the Russian Federation / I. A. Narkievich [et al.]. // Remedium. 2021. N 4. P. 14-29. DOI 10.32687/1561-5936-2021-25-4-14-29. (In Russ).
4. Problems of extemporaneous manufacture of dosage forms in pharmacy organizations as a form of personalized pharmacy in the Russian Federation and abroad / A. Yu. Petrov [et al.]. // Medicina. Sociologija. Filosofija. Prikladnye issledovanija. 2022. N 6. P. 77-84. (In Russ).
5. Narkevich I. A., Nemyatykh O. D., Medvedeva D. M. The structural analysis of medicine range for children receiving palliative care // Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. 2021. Vol. 11(4). P. 95-98. DOI 10.51847/10BLZ3TTRL.

УДК 61:615.11

ПРОКУРОРСКИЙ НАДЗОР В ОТНОШЕНИИ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Лапшова О.А., студ. 3 курса фармацевтического факультета, **Динеева А.Ю.**, студ. 3 курса фармацевтического факультета
 Руководитель: **Пономарева А.А.**, к.фарм.н.,
 доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии
 Приволжский исследовательский медицинский университет
 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Российская Федерация
E-mail: ponomaryova2004@mail.ru

В статье приведены результаты проведенного анализа деятельности прокуратуры в сфере обращения лекарственных средств.

Ключевые слова: лекарственные средства, прокурорский надзор, обращение лекарственных средств.

Целью нашей работы является изучение прокурорского надзора лекарственного обращения в РФ.

Материалы и методы. Нормативно-правовая и эмпирическая основа исследования представлена нормативно-правовыми актами: законами (федеральные законы, касающиеся обращения лекарственных средств), подзаконными актами (Указы Президента, Постановления Правительства). Для применения актуальных нормативно-правовых актов в целях написания научной работы была использована справочно-правовая система «Консультант Плюс», Гарант, отчеты с сайта Росздравнадзора по Нижегородской области, судебная практика, результаты прокурорских проверок.

Результаты и обсуждения. Согласно статьи 26 Федерального закона «О прокуратуре Российской Федерации» [1] предметом надзора является соблюдение прав и свобод человека и гражданина федеральными министерствами, государственными комитетами, службами и иными федеральными органами исполнительной власти, представительными (законодательными) и исполнительными органами субъектов Российской Федерации, органами местного самоуправления, органами военного управления, органами контроля, их должностными лицами, а также органами управления и руководителями коммерческих и некоммерческих организаций.

Надзор за исполнением законодательства в сфере здравоохранения является одним из наиболее важных направлений деятельности прокуратуры [1].

Нужно отметить, что система контрольно-надзорной деятельности страны претерпела значительные изменения в связи с вступлением в силу в июле 2020 года Федерального закона «О государственном контроле (надзоре) и муниципальном контроле в Российской Федерации» [2]. К числу таких нововведений следует отнести создание ФГИС «Единый реестр контрольных (надзорных) мероприятий». Теперь проведение любой проверки в отношении хозяйствующего субъекта не допускается без предварительного внесения сведений о ней в данную информационную базу [3].

При этом в КоАП РФ сохранились установленные ст. 19.6.1 административные санкции для контролеров за нарушение требований ранее действовавших законодательных требований в данной сфере.

Для неукоснительной реализации контролирующими органами новых подходов к организации своей деятельности, в том числе к своевременности, полноте и достоверности вносимой в реестр информации, Генпрокурором России предложено установить административную ответственность за нарушение соответствующих требований. Инициатива поддержана руководством страны и депутатским корпусом. Итогом ее реализации стало принятие Федерального закона от 04.11.2022 № 411-ФЗ «О внесении изменений в статьи 7.29.2 и 19.6.1 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях» [4].

Данный нормативный акт восполнил образовавшийся пробел в правовом регулировании. Он предоставил прокурорам полномочия по возбуждению административных производств за проведение контрольных (надзорных) мероприятий с нарушением установленной процедуры, в т.ч. с грубым нарушением закона, а также по фактам несоблюдения порядка ведения единого реестра должностными лицами любых ведомств и организаций, наделенных полномочиями по осуществлению государственного контроля (надзора), муниципального контроля [4].

Реализация данных положений на практике позволит обеспечить более высокий уровень гарантий соблюдения прав предпринимателей.

Генеральная прокуратура РФ продолжает работу по формированию благоприятного инвестиционного климата, в том числе обеспечению гласности и законности контрольно-надзорной деятельности.

Прокурорская проверка как правовой инструмент надзорной деятельности обязан находить нарушения законодательства и выявлять их причины. Основной проверки является принцип законности.

Согласно ч. 2 ст. 21 Федерального закона «О прокуратуре Российской Федерации» [1] проверки исполнения законов проводятся на основании поступившей в органы прокуратуры информации о фактах нарушения законов, требующих принятия мер прокурором. Сигналом могут служить заявления от населения, обращения от должностных лиц, а также информация из СМИ.

Сфера обращения ЛС отличается от других областей прокурорского надзора и требует участие специалиста с фармацевтическим образованием и опытом работы.

Согласно проведенным социологическим исследованиям, в 37% случаев прокуратура при проверке фармацевтической деятельности привлекает к работе фарм. специалистов. Это, по их мнению, крайне необходимо для оценки правовых норм в работе АО и других предприятий фарм. бизнеса. Так считает 70% респондентов.

Можно сделать вывод, что получаемый результат прокурорской проверки без участия фарм. специалиста отличается от реального положения дел.

Говоря о прокурорских проверках, нельзя не учитывать такой важный момент как планирование. Прокурорский надзор в сфере оборота ЛС является одним из приоритетных направлений работы прокуратуры, в этой связи проверочные мероприятия поднадзорных органов и организаций регулярно включаются в план работы Генеральной прокуратуры и нижестоящих прокуратур.

Вместе с тем, очевидно, что помимо прокуратуры в Российской Федерации существуют специализированные государственные органы, уполномоченные осуществлять контроль в сфере здравоохранения и оборота ЛС (такие, как МЗ РФ, Росздравнадзор), поэтому справедливо полагать, что по определенным вопросам, требующим участия специалиста (например, фальсификация лекарств), обращения граждан поступали в указанные органы [5].

Механизм осуществления прокурорского надзора за исполнением законов в сфере обращения ЛС своеобразен и имеет свою специфику, в этой связи рассмотрение оснований для проведения прокурорской проверки и источников получения информации о нарушениях закона является необходимым элементом для проведения комплексного исследования по избранной тематике.

Прокурорский надзор за соблюдением законодательства в сфере организации фармацевтической деятельности

Различные НД определены направления надзорной работы за законностью оборота лекарственных средств [1-8].

Отметим, что и в проверке фармацевтической деятельности основополагающим принципом проверки является *законность*. Поэтому прокурорам важно при осуществлении надзорной деятельности уметь безошибочно определять границы предмета надзора и оставаться в определенных пределах в течение всего проверочного мероприятия.

Прокурорские проверки типичных нарушений в сфере обращения лекарственных средств

Для начала вспомним определение термина *правонарушения*, которое трактуется как общественно опасное, виновное, противоправное деяние, наносящее вред личности, собственности, государству или обществу в целом [8].

Субъектами правонарушения являются:

1) фармацевтическая организация - юридическое лицо, которое осуществляет фармацевтическую деятельность (склад, АО);

2) фармацевтический работник – физическое лицо, получившее фармацевтическое образование, благодаря которому может работать в ФО. Трудовые функции фармацевтического работника связаны с обращением лекарственных средств.

Объектом правонарушения является фармацевтическая деятельность на всех стадиях ЖЦЛС.

Рассмотрим примеры правонарушений в сфере обращения лекарственных средств, выявленные в ходе прокурорских проверок.

Неадекватная организация органами государственной власти обеспечения граждан необходимыми ЛС, в том числе факты необоснованного отказа МО гражданам, относящимся к категории льготников, в выписке ЛС, которые они должны получать на безвозмездной основе в силу прямого указания закона.

В рамках своей деятельности ген.прокуратурой РФ рассмотрен порядок исполнения законодательства со стороны субъектов РФ при обеспечении ЛС граждан, перенесших острые сердечно-сосудистые события, за счёт предоставленных субсидий региональным властям.

Установлено, что при реализации государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденной Постановлением Правительства Российской Федерации от 26.12.2017 № 1640 [9], Минздравом России и исполнительными органами субъектов Российской Федерации заключены соглашения о предоставлении бюджетных трансфертов, организовано перечисление более 10,1 млрд. рублей. Однако не во всех регионах организовано своевременное предоставление пациентам препаратов.

Причинами изложенного являются низкое кассовое освоение бюджетных средств, несвоевременное размещение заказов и исполнение контрактов, ненадлежащее формирование сводных заявок на лекарственные препараты для бесплатного амбулаторного отпуска гражданам.

Приведем некоторые примеры.

В Архангельской области на закупку было выделено 84,9 млн. руб., а освоено лишь 4,12% от этой суммы. В связи с этим прокуратурой области первому заместителю губернатора – председателю правительства области внесено представление [1, 8-9].

Похожая ситуация сложилась в Республике Мордовия: на момент проверки было заключено всего 5 контрактов на сумму 214 тыс. рублей из 64 млн. рублей, выделенных из федерального бюджета. Прокуратурой республики от регионального Минздрава потребовано незамедлительно устранить нарушения [1, 8].

Прокурором Владимирской области поставлен вопрос об ответственности должностных лиц департамента здравоохранения, которые не приняли мер по обеспечению необходимыми ЛП 6987 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [10].

Прокуратурой Южного административного округа г. Москвы проведена проверка ГБУЗ г. Москвы «Центр лекарственного обеспечения Департамента здравоохранения Москвы» по соблюдению прав граждан на лекарственное обеспечение ЛС и изделиями медицинского назначения, отпускаемыми по рецептам врачей бесплатно или с 50-процентной скидкой, а также правил отпуска и хранения ЛС в аптечном пункте №53-3, расположенном по адресу: г. Москва, ул. Ореховый бульвар, д. 35, корп. 2 [8].

В ходе проверки выявлены нарушения п. 6 Правил, лекарственные препараты, выписанные по рецептам, выдаются с нарушением установленных 10 рабочих дней. В нарушение требований п. 10 Правил, ЛС «Вальсакор», «ИвабрадинКанон» и «Авторвастатин», хранящиеся в торговом зале и материальной комнате не идентифицированы с помощью стеллажных карт.

Аналогичная проверка проведена прокуратурой округа в аптечном пункте № 47-4, расположенном по адресу: г. Москва, ул. Елецкая, д. 14, в ходе которой также выявлены нарушения [1, 8].

Гражданам возвращены денежные средства в размере более 12 тысяч руб.

По результатам проверок, по фактам выявленных нарушений прокуратурой округа в ГБУЗ г. Москвы «Центр лекарственного обеспечения Департамента здравоохранения Москвы» внесено два представления об устранении выявленных нарушений закона, рассмотрения которых контролируются.

Ненадлежащее обеспечение минимального набора ЛС (минимальный ассортимент), которыми должна быть укомплектована любая медицинская или аптечная организация, утвержденного соответствующим НПА Правительства РФ.

В Нижегородской области по результатам прокурорской проверки в аптечных сетях обеспечено наличие минимального ассортимента ЛП [1, 10].

Шахунская городская прокуратура провела проверку соблюдения требований законодательства об охране здоровья граждан. Установлено, что в одной из местных аптек отсутствовал жизненно необходимый ЛП – «Парацетамол» в форме раствора для приема внутрь. По данному факту городской прокуратурой принят комплекс мер реагирования, в том числе по постановлению прокурора заведующая аптекой привлечена к административной ответственности по ч. 4 ст.14.1 КоАП РФ (осуществление предпринимательской деятельности с грубым нарушением требований и условий, предусмотренных специальным разрешением). В результате вмешательства надзорного органа ЛП поставлен в аптеку города [1, 10].

Прокуратурой Вурнарского района проведена проверка деятельности ООО «Вита», в ходе которой выявлены нарушения законодательства в сфере обеспечения граждан необходимыми ЛС.

Установлено, что в аптеках сети в п.Вурнары лекарственные препараты, включенные в минимальный ассортимент ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи, имелись в наличии лишь по одной упаковке, что не обеспечивает доступность для пациентов, наиболее востребованных и необходимых для оказания медицинской помощи ЛС [1, 10].

Также на момент проверки одной из аптек выявлено нарушение условий хранения ЛП.

По результатам проверки прокуратурой района в адрес директора ООО «Вита» внесено представление об устранении нарушений.

В отношении заведующей аптеки возбуждено дело об административном правонарушении, предусмотренном ч. 4 ст. 14.1 КоАП РФ (осуществление предпринимательской деятельности с грубым нарушением требований и условий, предусмотренных специальным разрешением (лицензией)).

Постановлением суда виновное должностное лицо оштрафовано на 5000 рублей.

В частности, объявленная в 2020 году пандемия показала необходимость расширения списка ЖНВЛП, а также готовность аптечных организаций работать в чрезвычайных условиях.

Например, прокуратурой Нижегородской области в целях недопущения нарушений прав граждан на охрану здоровья в условиях распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) проведены проверки более 180 аптек и аптечных пунктов [1, 10].

Факты отсутствия в аптечных организациях противовирусных, жаропонижающих и муколитических ЛП, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших, и относящихся к минимальному ассортименту, выявлены более чем в 40 муниципальных образованиях области.

Установлено, что причинами дефицита лекарств являлись не только ажиотаж среди населения и невозможность приобрести их у поставщиков, но и несвоевременно сделанные заказы аптечными учреждениями, непринятие мер к поиску новых поставщиков, обладающих необходимым ассортиментом товаров, а также возможностями обеспечения бесперебойной поставки необходимых лекарств.

При этом в г.Богородске, Ардатовском, Вознесенском и Уренском районах органами прокуратуры пресечены отдельные факты недобросовестных действий аптечных учреждений – хранения нескольких упаковок каждого наименования ЛП минимального ассортимента в целях их предъявления проверяющим при отказах в их продаже гражданам [1, 10].

По итогам проверки прокурорами выявлено 245 нарушений, в целях устранения которых внесено 111 представлений, возбуждено 18 производств по делам об административных правонарушениях, объявлено 6 предостережений [1, 10].

Вопрос о возбуждении производств по делам об административных правонарушениях решался в каждом конкретном случае с учетом полученных в ходе проверки сведений о причинах отсутствия минимального ассортимента лекарств и наличия объективной возможности своевременно заказать их.

Результаты рассмотрения актов прокурорского реагирования находятся на контроле.

Также по итогам проверки прокуратура Нижегородской области указала на завышение цен в некоторых аптеках и отсутствие там лекарств, включенных в минимальный ассортимент. Об этом сообщили в пресс-службе ведомства [1, 10].

Руководителям пяти аптечных пунктов объявлены предостережения. Также прокуратура контролирует работу дистрибьюторов лекарств.

Ранее нижегородцы в соцсетях жаловались на отсутствие в аптеках некоторых препаратов. Министр здравоохранения региона Давид Мелик-Гусейнов отметил, что временный дефицит лекарств образовался из-за ажиотажного спроса, и призвал нижегородцев не скупать медикаменты впредь.

В конце марта Федеральный фонд обязательного медицинского страхования авансировал Нижегородской области опережающие закупки медоборудования и лекарств на 8,2 млрд руб. в 2022 году.

Городской прокуратурой на основании поручения прокуратуры Нижегородской области проведена проверка соблюдения требований законодательства в сфере обращения ЛС организациями, осуществляющими фармацевтическую деятельность на территории городского округа город Выкса Нижегородской области.

В ходе проверки аптечного пункта местного предпринимателя не имелось в полном наличии ЛС, включенных в минимальный ассортимент ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи.

По итогам проверки городской прокуратурой в адрес предпринимателя внесено представление, по результатам рассмотрения которого приняты меры по укомплектованию всеми необходимыми ЛС, предусмотренными минимальным ассортиментом, виновные лица привлечены к дисциплинарной ответственности.

Об этом сообщает Выксунская городская прокуратура.

Из анализа прокурорской проверки следует, что необходимо жестко пресекать создание искусственного дефицита ЛС, необходимых для оказания медицинской помощи и проведению противоэпидемиологических мероприятий. В условиях, близких к ЧС, недопустимо пренебрежительное отношение к прогнозированию и планированию субъектов государственной власти, ответственных за организацию мероприятий, направленных на борьбу с эпидемией.

Нарушение законодательства при осуществлении закупок ЛС – нецелевое расходование бюджетных средств, выделенных на приобретение ЛС.

Госзакупки ЛП являются предметом прокурорских проверок. Проверяется исполнение норм 44-ФЗ и 223-ФЗ. Эти нормы нарушаются в основном в области сроков исполнения договоров и проведения торгов и обоснования цены заказчиком ЛП [11, 12].

Прокуратурой Тоншаевского района Нижегородской области проведена проверка законности схем управления продажами в сфере ЛС. На поднадзорной территории медицинскую помощь гражданам оказывает Тоншаевская ЦРБ. С целью приобретения ЛС центральной районной больницей заключены два государственных контракта с Нижегородской областной фармацевцией.

Установлено, что требования ст.93 Федерального закона от 05.04.2013 N 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» при заключении государственных контрактов исполнены не в полном объеме.

Так, ЦРБ при осуществлении закупки у единственного поставщика не исполнена обязанность по обоснованию цены контракта в порядке, установленном ст.22 вышеуказанного Федерального закона, в результате контракты также не содержат обоснование их цены.

По фактам нарушений прокурором главному врачу ЦРБ внесено представление, которое находится на рассмотрении.

Бездействие органов власти по принятию нормативно-правовых актов, необходимых для организации надлежащего оборота ЛС, установленных данными актами предельных оптовых и розничных надбавок

Нерехтской межрайонной прокуратурой выявлены нарушения законодательства в сфере ценообразования на ЛС. Нерехтской межрайонной прокуратурой проведена проверка исполнения законодательства в сфере ценообразования на ЛС на территории муниципального района г. Нерехта и Нерехтский район [1-12].

В деятельности одной из местных аптек выявлены факты превышения предельного размера розничных надбавок к фактическим отпускным ценам производителей ЛП, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП, установленных постановлением Департамента государственного регулирования цен и тарифов Костромской области.

На момент проверки в аптеке реализовывались два лекарственных препарата с надбавкой 26,30% и 29,07%. В то время, как указанные лекарственные препараты включены в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП по ценовой группе до 500,00 рублей, предельный размер розничной надбавки по которым не может превышать 19%.

По результатам проверки директору аптеки внесено представление об устранении нарушений законодательства в сфере ценообразования на ЛС, которое находится на рассмотрении. Прокуратурой контролируется вопрос устранения нарушений.

Системные нарушения лицензионных требований

Осуществление обществом фармацевтической деятельности с грубым нарушением лицензионных требований может быть квалифицировано по части 4 статьи 14.1 КоАП РФ.

Прокурор обратился в арбитражный суд с заявлением о привлечении общества к административной ответственности по части 4 статьи 14.1 КоАП РФ за осуществление предпринимательской деятельности с грубым нарушением требований и условий, предусмотренных специальным разрешением (лицензией).

В ходе проведенной прокуратурой проверки установлено, что общество, осуществляя в аптеке фармацевтическую деятельность (хранение, розничная торговля и отпуск ЛП для медицинского применения), нарушает условия хранения ЛП и не имеет минимального ассортимента ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи [10].

Арбитражный суд первой инстанции в связи с неподведомственностью данного спора арбитражному суду прекратил производство по делу на основании пункта 1 части 1 статьи 150 Арбитражного процессуального кодекса Российской Федерации (АПК РФ), указав, что в рассматриваемой ситуации действия общества должны быть квалифицированы не по части 4 статьи 14.1 КоАП РФ, а по части 1 статьи 14.4.2 КоАП РФ, предусматривающей административную ответственность за нарушение правил оптовой торговли ЛС и порядка розничной торговли ЛП [8].

Арбитражный суд апелляционной инстанции по протесту прокурора отменил определение арбитражного суда первой инстанции и направил дело для рассмотрения по существу в суд первой инстанции, указав на следующее. Исходя из смысла части 4 статьи 14.1 КоАП РФ и примечания к ней независимо от вида подлежащей лицензированию деятельности нарушение лицом лицензионных требований, имеющее грубый характер, подлежит квалификации по части 4 статьи 14.1 КоАП РФ [7].

Как было сказано ранее, перечень грубых нарушений устанавливается Правительством Российской Федерации в отношении конкретного лицензируемого вида деятельности.

В соответствии с пунктом 47 части 1 статьи 12 Закона № 99-ФЗ ФД подлежит лицензированию [7].

В связи с этим действия общества, связанные с нарушением условий хранения ЛП и требований к минимальному ассортименту ЛП, установленных Положением о лицензировании № 1081, являются грубыми нарушениями лицензионных требований и образуют состав административного правонарушения, предусмотренного частью 4 статьи 14.1 КоАП РФ.

В результате несовершенства законодательства о лицензировании медицинской и фармацевтической деятельности фактически расширяется перечень объектов прокурорского надзора в сфере здравоохранения.

Нарушение требований законодательства о рекламе ЛС.

В рамках методической помощи своим территориальным органам антимонопольная служба выпустила письмо от 22 июня 2020 г. № ДФ/52241/20, которое содержит, в частности, такие разъяснения:

1) реклама медицинской деятельности, оказываемой лицом, не имеющим лицензии на осуществление такой деятельности, Законом о рекламе не допускается. В соответствии со статьей 13 этого закона рекламодатель по требованию рекламодателя обязан предоставлять документально подтвержденные сведения о соответствии рекламы требованиям указанного закона, в том числе сведения о наличии лицензии, об обязательной сертификации, о государственной регистрации. Какая реклама может привлечь проверку ФАС В то же время Закон о рекламе не содержит положений, обязывающих указывать информацию о лицензии непосредственно в рекламе деятельности, подлежащей лицензированию. Таким образом, делает вывод ФАС, указывать информацию о лицензии непосредственно в рекламе деятельности, подлежащей лицензированию, не требуется [13].

2) часть 7 статьи 24 Закона о рекламе требует, чтобы реклама ЛП, медицинских услуг, в том числе методов профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации, медицинских изделий («медицинская» реклама) сопровождалась предупреждением о наличии противопоказаний к их применению и использованию, необходимости ознакомления с инструкцией по применению или получения консультации специалистов. Таким образом, указанная норма требует включать в содержание данной рекламы один из видов предупреждения: о наличии противопоказаний к их применению и использованию; о необходимости ознакомления с инструкцией по применению объекта рекламирования; о необходимости получения консультации специалистов. При этом, отмечает ФАС, в зависимости от вида объекта рекламирования рекламодатель самостоятельно вправе определить, какой из этих видов предупреждения использовать в рекламе. Далее Служба указывает, что «медицинская» реклама должна в каждом случае содержать указанное выше предупреждение, что подтверждается и судебной практикой (постановление АС СКО от 5 апреля 2018 г. по делу № А63-12383/2017).

3) ФАС обращает внимание, что в «медицинской» рекламе под предупреждение должно выделяться не менее чем семь процентов площади кадра (кино, ТВ и т.п.) или не менее чем пять процентов иной рекламной площади (рекламного пространства). При этом закон не содержит правил, определяющих каким именно образом необходимо осуществлять размещение текста в рекламе. Однако информация должна быть четко и ясно доведена до потребителей рекламы для адекватного восприятия. В связи с этим, по мнению специалистов ФАС России, площадь предупреждения следует рассчитывать исходя из соотношения площади всего рекламного макета (рекламного объявления) и площади пространства, занимаемой текстом предупреждения. При этом Служба также ссылается на практику – постановление АС СКО от 6 марта 2020 г. по делу № А63-12076/2019. В данном судебном деле судьи сказали, что в расчет нужно включать площадь, занятую номерами телефонов, например.

Нарушение установленного порядка оборота рецептурных бланков

Была проведена проверка «Центра лекарственного обеспечения Департамента здравоохранения Москвы» по соблюдению прав граждан на лекарственное обеспечение ЛС и изделиями медицинского назначения, отпускаемыми по рецеп-

там врачей бесплатно или с 50-процентной скидкой, а также правил отпуска и хранения ЛС в аптечном пункте №53-3, расположенном по адресу: г. Москва, ул. Ореховый бульвар, д. 35, корп. 2 [1, 5].

В ходе проверки выявлены нарушения п. 6 Правил, лекарственные препараты, выписанные по рецептам, выдаются с нарушением установленных 10 рабочих дней. В нарушение требований п. 10 Правил, ЛС «Вальсакор», «ИвабрадинКанон» и «Авторва-статин», хранящиеся в торговом зале и материальной комнате не идентифицированы с помощью стеллажных карт [1, 5, 6].

Аналогичная проверка проведена прокуратурой округа в аптечном пункте № 47-4, расположенном по адресу: г. Москва, ул. Елецкая, д. 14, в ходе которой также выявлены нарушения [16].

По результатам проверок, по фактам выявленных нарушений прокуратурой округа в ГБУЗ г. Москвы «Центр лекарственного обеспечения Департамента здравоохранения Москвы» внесено два представления об устранении выявленных нарушений закона, рассмотрения которых контролируются.

Нарушение установленных правил хранения ЛС в аптеке

Прокуратурой Алексеевского района Самарской области проведена проверка соблюдения требований законодательства, регулирующего порядок хранения и реализации ЛС, в аптеке ГБУЗ СО «Нефтегорская центральная районная больница» (Алексеевское отделение) [8, 14].

В ходе проверки выявлены факты нарушения температурного режима хранения лекарств, а также факты хранения препаратов с истекшим сроком годности [14].

Кроме того, в аптеке установлено отсутствие ряда ЛС, включенных в минимальный ассортимент ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи. По выявленным нарушениям прокуратурой района внесено представление об устранении нарушений закона в адрес главного врача ГБУЗ СО «Нефтегорская центральная районная больница».

Акт прокурорского реагирования рассмотрен и удовлетворен, нарушения устранены.

Кроме того, в отношении виновного должностного лица, а также медицинской организации вынесены постановления о возбуждении дела об административном правонарушении, предусмотренном ч. 1 ст. 14.4.2 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях [3, 14].

По результатам рассмотрения постановлений прокурора Территориальным органом Росздравнадзора по Самарской области виновные лица привлечены к административной ответственности.

Отпуск определенных лекарственных препаратов (в том числе сильнодействующих, наркотических) МО, у которых отсутствует соответствующая лицензия на право реализации таких ЛП [7].

Прокуратурой Саратовской области по обращению руководителя регионального отделения Общероссийского общественного антинаркотического движения «АнтиДилер» проведена проверка аптечных организаций на предмет безрецептурного отпуска ЛП, обладающих психоактивным действием [7].

Прокурорами организованы рейдовые мероприятия совместно с сотрудниками контролирующих органов по 59 адресам аптечных организаций [1, 5].

По результатам проверок выявлены факты безрецептурного отпуска лекарственных средств, обладающего психоактивным действием [1, 5].

Например, прокуратурой Ленинского района г.Саратова в аптечном пункте ООО «АртемМедФарм» выявлена продажа ЛП «Циклопентолат», обладающего психоактивным действием, без рецепта врача [1-14].

Вопреки нормативным требованиям журнал учета указанных лекарств отсутствовал, лицо, ответственное за его ведение не назначено.

Кроме того, прокурорами Ленинского, Октябрьского, Волжского районов г. Саратова, г. Балаково, Советского, Екатериновского районов, Ртищевским и Вольским межрайонными прокурорами выявлены нарушения правил хранения и учета ЛП, обладающих психоактивным действием [8].

В целях устранения нарушений руководителям организаций внесены представления, материал проверки направлен в ТО Росздравнадзора по Саратовской области для принятия решения о привлечении виновных лиц к административной ответственности по ст. 14.4.2 КоАП РФ (нарушение законодательства об обращении ЛС).

Вопрос противодействия «античной наркомании» находится на постоянном контроле прокуратуры.

Заключение. Органы прокуратуры должны постоянно осуществлять надзор за исполнением законодательства в сфере обращения лекарственных средств.

Результаты прокурорских проверок должны быть так же доступны, как информация о контроле качества ЛП на сайте Росздравнадзора.

Правильное понимание проблем отрасли и принятие адекватных мер по урегулированию проблемных зон сможет обеспечить транспарентность прокурорского контроля.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. О прокуратуре Российской Федерации: Федеральный закон N 2202-1 от 17.01.1992 // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_262/ (Дата обращения 10.02.2023)

2. О государственном контроле (надзоре) и муниципальном контроле в Российской Федерации: Федеральный закон N 248-ФЗ от 31.07.2020 // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358750/ (Дата обращения 15.02.2023)

3. Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях: Федеральный закон N 195-ФЗ от 30.12.2001 // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34661/ (Дата обращения 13.02.2023)
4. О внесении изменений в статьи 7.29.2 и 19.6.1 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях: Федеральный закон N 411-ФЗ от 04.11.2022 // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_430548/ (Дата обращения 12.02.2023)
5. Об утверждении форм проверочных листов, используемых федеральной службой при осуществлении федерального государственного контроля (надзора) в сфере обращения ЛС: Приказ РОСЗДРАВНАДЗОРА № 1185 от 19.02.2022 // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_410414/ (Дата обращения 12.02.2023)
6. Об утверждении Правил уничтожения, изъятых фальсифицированных лекарственных средств, недоброкачественных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств: Постановление Правительства РФ N 1447 от 15 сентября 2020 // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_362650/ (Дата обращения 16.02.2023)
7. О государственной политике Российской Федерации в отношении соотечественников за рубежом: Федеральный закон N 99-ФЗ от 24.05.1999 // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23178/ (Дата обращения 16.02.2023)
8. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон N 61-ФЗ от 12.04.2010 // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (Дата обращения 16.02.2023)
9. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: Постановление Правительства РФ N 1640 от 26.12.2017 // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_286834/ (Дата обращения 11.02.2023)
10. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи: Распоряжение Правительства РФ N 2406-р от 12.10.2019 // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (Дата обращения 11.02.2023)
11. О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд: Федеральный закон N 44-ФЗ от 05.04.2013 // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144624/ (Дата обращения 11.02.2023)
12. О закупках товаров, работ, услуг отдельными видами юридических лиц: Федеральный закон N 223-ФЗ от 18.07.2011 // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_116964/ (Дата обращения 16.02.2023)
13. О рекламе: Федеральный закон N 38-ФЗ от 13.03.2006 // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_58968/ (Дата обращения 16.02.2023)
14. Об утверждении Правил хранения лекарственных средств: Приказ Минздравсоцразвития РФ N 706н от 23.08.2010 // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_105562/ (Дата обращения 16.02.2023)

SUMMARY

PROSECUTOR'S SUPERVISION OVER THE CIRCULATION OF MEDICINES IN THE RUSSIAN FEDERATION

Lapshova O.A., 3rd year student of the Faculty of Pharmacy, Dineeva A.Y., 3rd year student of the Faculty of Pharmacy
 Supervisor: Ponomareva A.A., Candidate of Pharmaceutical Sciences,
 Associate Professor of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department
 Volga Medical Research University
 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation
E-mail: ponomaryova2004@mail.ru

The article presents the results of the analysis of the prosecutor's office activity in the sphere of drug circulation.

Keywords: *medicines, prosecutor's supervision, circulation of medicines.*

REFERENCES

1. On prosecutor's office of the Russian Federation: Federal law N 2202-1 of 17.01.1992 // ConsultantPlus: site. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_262/ (accessed 10.02.2023) (in Russ)
2. About the state control (supervision) and municipal control in the Russian Federation: Federal law N 248-FZ from 31.07.2020 // ConsultantPlus: site. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358750/ (accessed 15.02.2023)
3. Code of the Russian Federation about administrative offences: Federal law N 195-FZ from 30.12.2001 // KonsultantPlus: site. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34661/ (accessed 13.02.2023) (in Russ)
4. About modification of articles 7.29.2 and 19.6.1 of the Code of the Russian Federation about administrative offences: the Federal law N 411-FZ from 04.11.2022 // ConsultantPlus: site. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_430548/ (accessed 12.02.2023) (in Russ)
5. On the approval of the forms of checklists used by a federal service in the implementation of the federal state control (supervision) in the field of drug circulation: Order of Rospravdravnadzor № 1185 of 19.02.2022 // ConsultantPlus: site. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_410414/ (accessed 12.02.2023) (in Russ)

6. On approval of the Rules for destruction, seized falsified medicines, substandard medicines and counterfeit medicines: Decree of the Government of the Russian Federation N 1447 of September 15, 2020 // ConsultantPlus: website. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_362650/ (accessed 16.02.2023) (in Russ)

7. About the state policy of Russian Federation in relation to compatriots abroad: Federal law N 99-FZ from 24.05.1999 // KonsultantPlus: site. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23178/ (accessed 16.02.2023) (in Russ)

8. On the circulation of medicines: Federal law N 61-FZ of 12.04.2010 // ConsultantPlus: site. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (accessed 16.02.2023) (in Russ)

9. On approval of the state program of the Russian Federation “Development of health care”: Decree of the Government of the Russian Federation N 1640 from 26.12.2017 // ConsultantPlus: website. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_286834/ (accessed 11.02.2023) (in Russ)

10. On approval of the list of vital and essential medicines, as well as the lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines required to provide medical care: Decree of the Government of the Russian Federation N 2406-r of 12.10.2019 // ConsultantPlus: website. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (accessed 11.02.2023) (in Russ)

11. On the contract system in the procurement of goods, works and services for state and municipal needs: Federal Law N 44-FZ of 05.04.2013 // ConsultantPlus: website. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144624/ (accessed on 11.02.2023) (in Russ)

12. on the procurement of goods, works and services by certain types of legal entities: Federal law N 223-FZ of 18.07.2011 // ConsultantPlus: website. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_116964/ (accessed 16.02.2023) (in Russ)

13. About advertising: Federal law N 38-FZ from 13.03.2006 // KonsultantPlus: site. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_58968/ (accessed 16.02.2023) (in Russ)

14. On approval of the Rules for storage of medicines: Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation N 706n from 23.08.2010 // ConsultantPlus: site. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_105562/ (accessed 16.02.2023) (in Russ)

УДК 615.15

ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ СРЕДНЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ НИЖНЕГО НОВГОРОДА И НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Лиджикова А.С., студ. 5 курса фармацевтического факультета

Руководители: Шаленкова Е.В., к.фарм.н, доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии, методист среднего профессионального образования,

Спицкая И.В., к.фарм.н, заведующий кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1, Российская Федерация

E-mail: shalencova@yandex.ru

В статье рассмотрены причины необходимости развития среднего профессионального фармацевтического образования в России и, в частности, в Нижегородской области: это дефицит квалифицированных фармацевтических кадров в аптечных организациях, большая, по сравнению с высшим профессиональным образованием, доступность среднего фармацевтического образования.

Ключевые слова: *среднее профессиональное фармацевтическое образование, дефицит фармацевтических кадров, фармацевты, провизоры, аптечные организации.*

Согласно Федеральному закону от 29.12.2012 N 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» среднее профессиональное образование (далее СПО) направлено на решение задач интеллектуального, культурного и профессионального развития человека и имеет целью подготовку квалифицированных рабочих или служащих и специалистов среднего звена по всем основным направлениям общественно полезной деятельности в соответствии с потребностями общества и государства.

Фармацевтическая деятельность, которой занимаются фармацевтические специалисты, является социально значимой [1,2]. Несмотря на это, дефицит фармацевтических кадров в России продолжает сохраняться, несмотря на рост количества представителей фармацевтической профессии во всем мире [3]. Целью работы было обоснование для усиления развития среднего профессионального фармацевтического образования в России и, в частности, в Нижегородской области.

Материалы и методы. Для достижения целей исследования использовался контент-анализ и ретроспективный анализ научной литературы, работ, касающиеся трудового сегмента фармацевтического рынка.

Результаты и обсуждение. Дефицит специалистов подталкивает работодателей к принятию нетривиальных кадровых решений. В итоге, часть работников аптечных организаций оказывается занятыми не в правовом поле; дефицит фармацевтических кадров с учетом примерного ежегодного количества выпускников (196) очевиден (рис. 1).

Прием в организации высшего фармацевтического образования (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России) продолжает сокращаться (рис. 2) и несравнимо мал с приемом ГБПОУ НО Нижегородский медицинский колледж.

Прием в ГБПОУ НО Нижегородский медицинский колледж в 2021-2022 учебных годах <https://disk.yandex.ru/d/4bAZePFNArV8Jg>

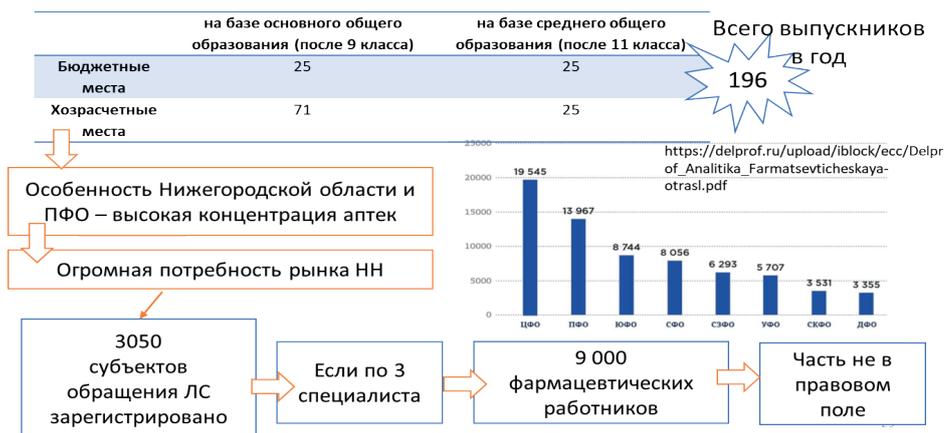


Рисунок 1. Дефицит фармацевтических кадров с учетом ежегодного количества выпускников. Прием в ГБПОУ НО Нижегородский медицинский колледж в 2021-2022 учебных годах

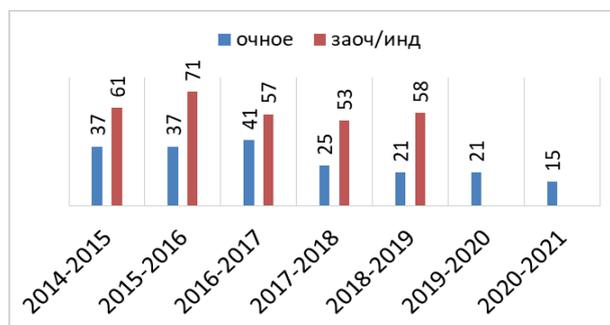


Рисунок 2. Динамика сокращения приема на 1 курс фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России за последние несколько лет, количество человек

Для этого есть ряд причин. Среди них – сроки обучения, его стоимость и падение престижа профессии провизора в результате уравнивания их в профессиональных и трудовых возможностях со специалистами, имеющими среднее профессиональное образование.

Среднее профессиональное образование наиболее доступно в плане стоимости и временных рамок [3] (рис. 3).

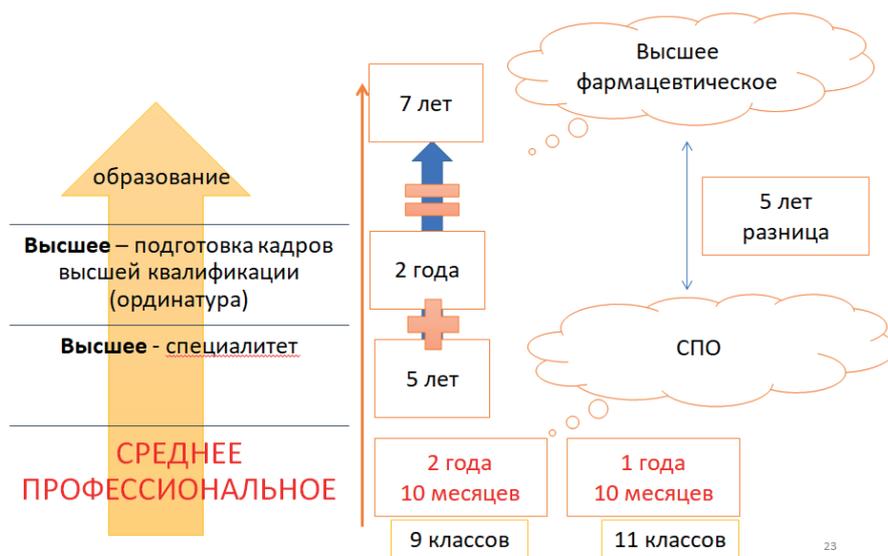


Рисунок 3. Различия в сроках обучения для получения первичной специализации провизоров и фармацевтов

Стоимость обучения на фармацевта более привлекательна, в 8,5 раз меньше, чем стоимость обучения на провизора и окупится за 4 месяца работы в аптеке при средней заработной плате фармацевтического работника в Нижегородской области в размере 34 тыс. рублей (рис. 4). Стоимость обучения на провизора – более миллиона рублей (вместе с ординатурой) окупится в течение трех лет работы в аптеке.

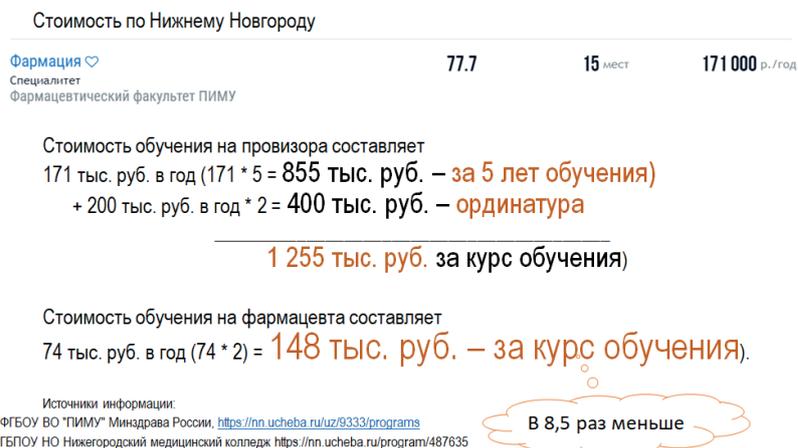


Рисунок 4. Сроки, в которые окупится обучение на провизора и на фармацевта

Средние учебные заведения, осуществляют набор ограниченного количества обучающихся на фармацевтическую специальность, так как их учебные площади и мощности ограничены. Мы проанализировали, какой по численности ведется прием на фармацевтические специальности в различных средних фармацевтических учебных заведениях (рис. 5).

Медико-фармацевтический колледж ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет"
Минздрава России
<https://kazangmu.ru/kmfu/abiturientu>

	на базе основного общего образования (после 9 класса)	на базе среднего общего образования (после 11 класса)
Бюджетные места	100	25
Хозрасчетные места	75	25

Прием в ГАПОУ НСО "Новосибирский медицинский колледж"
<http://medik-spo.ru/postupayushchim/prikaz-o-zachislenii/>

	на базе основного общего образования (после 9 класса)	на базе среднего общего образования (после 11 класса)
Бюджетные места	0	10
Хозрасчетные места	56	0

Прием в Государственное бюджетное профессиональное образовательное учреждение "Златоустовский медицинский техникум"
<http://www.zlatmedteh.ru/applicants/receiving-control-digits.php>

	на базе основного общего образования (после 9 класса)	на базе среднего общего образования (после 11 класса)
Бюджетные места	0	0
Хозрасчетные места	25	25

Прием в ГБПОУ НО «Нижегородский медицинский колледж»
<https://disk.yandex.ru/d/4bAZePFNArV8Jg>

	на базе основного общего образования (после 9 класса)	на базе среднего общего образования (после 11 класса)
Бюджетные места	25	25
Хозрасчетные места	71	25

Прием в КОГПОБУ «Кировский медицинский колледж»
<https://kbnk.kirov.ru/ru/home/abiturientu/obshhaya-informaciya.aspx>

	на базе основного общего образования (после 9 класса)	на базе среднего общего образования (после 11 класса)
Бюджетные места	0	0
Хозрасчетные места	25	0

Прием в ГБПОУ «Медицинский колледж министерства здравоохранения и демографической политики Магаданской области»
http://momk.mag.medobl.ru/media/2020/01/10/1251887061/prikaz_prilozhenie.pdf

	на базе основного общего образования (после 9 класса)	на базе среднего общего образования (после 11 класса)
Бюджетные места	0	0
Хозрасчетные места	25	25

Рисунок 5. Прием на фармацевтические специальности в различных средних фармацевтических учебных заведениях

Эта цифра, если сравнивать по различным регионам, часто несопоставима. Так, например, в медико-фармацевтический колледж ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» и ГБПОУ НО «Нижегородский медицинский колледж» на первый курс было принято около 225 человек, а в ГАПОУ НСО «Новосибирский медицинский колледж» и в ГБПОУ «Медицинский колледж министерства здравоохранения и демографической политики Магаданской области» по 50, что почти в четыре раза меньше. Это говорит об отсутствии системного мониторинга равномерности распределения по стране подготовки фармацевтических кадров, и о стихийности этого процесса. Тот факт, что дефицит фармацевтических кадров, уже много лет, сохраняется по всей стране, наводит на мысль, что прием на первые курсы в учебных фармацевтических СПО, недостаточен.

Недостаточность количества выпускников сказывается и на развитии фармацевтических кластеров, так как подготовка фармацевтов ведется в основном для работы в аптечных организациях. Причем и эта проблема как была нерешенной, так и остается на протяжении последних 20 лет [4].

Заключение. Проблема подготовки фармацевтических кадров является, в том числе, системной проблемой фармацевтической отрасли. Обоснованием для развития СПО в России и Нижегородской области являются короткие сроки обучения, его более низкая стоимость по сравнению с высшим фармацевтическим образованием, уравнивание фармацевтов в профессиональных и трудовых возможностях со специалистами, имеющими высшее образование. По нашему мнению, проблему подготовки фармацевтов частично решит расширение приема студентов существующими организациями СПО и открытие дополнительных СПО на базе организаций высшего профессионального образования.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 14.33.00 Среднее профессиональное образование. Педагогика среднего профессионального образования
 14.33.01 Общие вопросы
 76.00.00 Медицина и здравоохранение

ЛИТЕРАТУРА

1. Кононова С. В., Дадус Н. Н., Шаленкова Е. В. [и др.]. Социальный статус и престиж фармацевтического работника в современном обществе // Медицинский альманах. 2011. N 1(14). С. 215-218.
2. Число фармацевтов (физические лица) // Всемирная организация здравоохранения Европейский регион. URL: https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfa_514-5311-number-of-pharmacists-pp/. (Дата обращения: 27.02.2022).
3. Дробышева Е. А. Современное состояние и проблемы развития среднего профессионального образования в России // Молодой ученый. 2019. N 36(274). С. 35-36. URL: <https://moluch.ru/archive/274/62320/> (Дата обращения: 27.02.2022)
4. Наркевич И. А., Трофимова Е. О. Перспективы обеспечения фармацевтической промышленности кадрами нового типа // Ремеднум. 2011. N 6. С. 68-73.

SUMMARY

PRECONDITIONS FOR THE DEVELOPMENT OF VOCATIONAL SECONDARY PHARMACEUTICAL EDUCATION IN NIZHNY NOVGOROD AND REGION

Lidzhikova A.S., student of the 5th year of the Faculty of Pharmacy

Supervisors: Shalencova E. V., Phd of Pharmacy, Associate Professor of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Methodologist of Secondary Vocational Education,

Spitskaya I.V., Phd of Pharmacy, Head of Management and Economics

of Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department,

FSBEI HE PRMU MOH Russia

10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

E-mail: shalencova@yandex.ru

The article examines the reasons for the need to develop secondary vocational pharmaceutical education in Russia and, in particular, in Nizhny Novgorod region: it is a shortage of qualified pharmaceutical staff in pharmacy organizations, greater, in comparison with higher vocational education, availability of secondary pharmaceutical education.

Keywords: *Secondary vocational pharmaceutical education, shortage of pharmaceutical staff, pharmacists, pharmacy organizations*

REFERENCES

1. Kononova S. V., Dadus N. N., Shalencova E. V. [et al.]. Social status and prestige of the pharmaceutical worker in modern society // Medical Almanac. 2011. N 1(14). P. 215-118. (In Russ).
2. Number of pharmacists (individuals) // World Health Organization European region. Available at: https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfa_514-5311-number-of-pharmacists-pp/ (Accessed: 27.02.2022). (In Russ).
3. Drobysheva E. A. Modern state and problems of development of secondary vocational education in Russia // Young scientist. 2019. N 36(274). P. 35-36. Available at: <https://moluch.ru/archive/274/62320/> (Accessed: 27.02.2022.). (In Russ).
4. Narkevich I. A., Trofimova E. O. Prospects for providing the pharmaceutical industry with a new type of personnel // Remedium. 2011. N 6. С.68-73. (In Russ).

УДК 615.15

ТРЕНДЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И КАЧЕСТВО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Лиджикова А.С., студ. 5 курса фармацевтического факультета

Руководители: Шаленкова Е.В., к.фарм.н, доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии, методист среднего профессионального образования,

Спицкая И.В., к.фарм.н, заведующий кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1, Российская Федерация

E-mail: shalencova@yandex.ru

В статье анализируется качество фармацевтического образования и трудности, которые возникают на пути его обеспечения.

Ключевые слова: Фармацевт, специальность «Фармация», качество образования, требование работодателей.

Согласно Федеральному закону от 29.12.2012 N 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» качество образования – комплексная характеристика образовательной деятельности и подготовки обучающегося, выражающая степень их соответствия федеральным государственным образовательным стандартам (далее ФГОС), образовательным стандартам, федеральным государственным требованиям и (или) потребностям физического или юридического лица, в интересах которого осуществляется образовательная деятельность, в том числе степень достижения планируемых результатов образовательной программы.

Из этого определения следуют основные направления оценки качества образования: соответствие действующим в области образования нормативно-правовым актам (ФГОС), оценка степени удовлетворенности потребителей образовательных услуг (студента и его родителей), соответствие требованиям фармацевтического рынка (рис. 1).

Поиск точек роста и ограничений для повышения качества фармацевтического образования по данным направлениям и явился целью нашего исследования.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи.

1. Определить факторы, влияющие на качество образования по специальности «Фармация»;
2. Исследовать ограничения соответствия выпускников требованиям работодателей.
3. Какие качества выпускников следует совершенствовать для соответствия требований работодателей.

Материалы и методы. Для достижения целей исследования использовался контент- анализ нормативно-правовых актов и научной литературы; работы, касающиеся анализа требований работодателей к фармацевтическим кадрам, состоянию образования в фармацевтической отрасли, фармацевтических кадров, трудового сегмента фармацевтического рынка.

Результаты и обсуждение. Соответствие ФГОС – самый очевидный показатель качества. Однако этот показатель качества относителен и субъективен. Это связано с тем, что образовательные организации получили право самостоятельно разрабатывать содержание обучающих программ и требования к результатам ее освоения. Таким образом, в этом плане качество образовательной услуги будет зависеть от степени подготовки разработчика программ, корпоративной культуры образовательной организации, внутренних процессов образовательной организации.

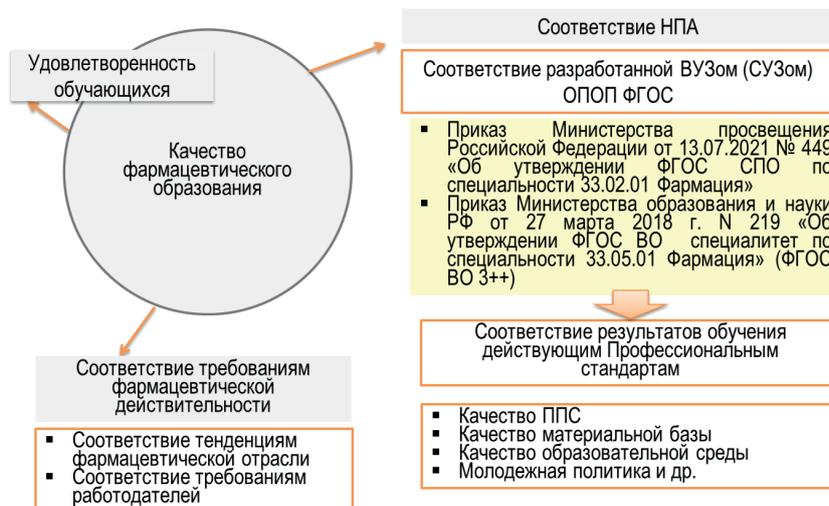


Рисунок 1. Основные направления оценки качества образования

Удовлетворенность потребителя образовательной услугой, несомненно, является важным для образовательной организации фактором. Но содержательную часть этого фактора, относящуюся непосредственно к процессу об-

учения, оценить достаточно трудно. Потребители образовательных услуг не могут оценить качество образовательной услуги в достаточной степени. Например, такой момент, как содержание образовательной программы, по причине отсутствия специальной компетенции в области этой деятельности. Потребитель в основном оценивает качество образовательной услуги в той степени, в которой она ему комфортна: удобство и чистота общежитий, расположение учебных корпусов, доступность преподавателей и оперативность реагирования на запросы. В то же время, потребитель становится все более требовательный и сложный из-за общих трендов, развившихся в пандемию коронавирусной инфекции (таблица 1).

Таблица 1 – Общие проблемные тенденции современных обучающихся

Требование	Содержание
Требования к организации материала	<ul style="list-style-type: none"> ▪ визуализация вместо восприятия «на слух» (не хотят слушать лекции) ▪ картинки вместо текстов ▪ видео и анимация вместо статичных картинок ▪ доступность всех материалов он-лайн
Снижение авторитета преподавателя	<ul style="list-style-type: none"> ▪ визуализация вместо восприятия «на слух» (не хотят слушать лекции) ▪ картинки вместо текстов ▪ видео и анимация вместо статичных картинок ▪ доступность информации в интернете ▪ желание учиться дистанционно
Снижение мотивации к обучению	<ul style="list-style-type: none"> ▪ визуализация вместо восприятия «на слух» (не хотят слушать лекции) ▪ картинки вместо текстов ▪ видео и анимация вместо статичных картинок ▪ доступность всей информации в интернете ▪ отсутствие желания искать информацию при подготовке к занятиям
Сложность удержания внимания	<ul style="list-style-type: none"> ▪ зависимость от постоянной коммуникации (сто дел в телефоне) ▪ перекрестные информационные потоки (лекция/занятие+соцсети), перенасыщенность коммуникациями ▪ постоянное переключение между информационными потоками, в результате студент занят всем и ничем ▪ трудности с концентрацией внимания

Степень соответствия требованиям фармацевтического рынка – другой показатель качества фармацевтического образования. Возможность легко трудоустроиться, соответствие компетенций выпускников требованиям работодателей, отсутствие дефицита кадров фармацевтическом рынке труда – являются показателями качества. Однако, они также относительны, поскольку не все требования работодателей положительны, а тенденции рынка труда нормативно правильны.

Многие выпускники фармацевтических образовательных организаций имеют возможность трудоустроиться в аптечную организацию на должность провизора или фармацевта, чтобы работать по специальности, которую они получили. Достаточно открыть сайты hh.ru и Superjob.ru чтобы увидеть количество доступных вакансий. Это связано с тем, что на фармацевтическом рынке труда последние 20 лет существует дефицит фармацевтических кадров, причем это явление продолжает иметь место. Дефицит кадров ставит работодателей в трудное положение, особенно в условиях роста аптечных сетей: приходится брать на работу в аптеку кассиров и консультантов, не имеющих фармацевтического образования, но выполняющих те же обязанности, что и фармацевтические работники. Таким образом, дефицитом кадров создаются другие проблемы, которые еще более углубляют существующий дефицит: уравнивание статуса лица без фармацевтического образования и фармацевтического работника, уравнивание статуса провизора, специалиста с высшим образованием, и фармацевта (специалиста со средним образованием).

Тенденцию уравнивания статуса лица без фармацевтического образования и фармацевтического работника легко проследить на сайтах поиска работы, вчитавшись в объявления о предложении работы (рис. 2), когда, например, от консультанта по лечебной косметике, требуется соблюдение фармацевтического порядка.

Консультант по лечебной косметике в ТРЦ от 40 230 руб.

 Нижний Новгород

[Отклик без резюме](#)

[Будьте первыми](#)

Приёмка товара, размещение по местам хранения, выкладка в зале в соответствии с правилами мерчендайзинга. Соблюдение фармацевтического порядка и стандартов сервиса...

Опыт работы в аптеке от 3 месяцев. Действующая медицинская книжка. Опыт работы с кассой. Преимущество кандидатам с опытом

Рисунок 2. Примеры вакансии на нефармацевтическую должность с сайта hh.ru (работодатель – крупная аптечная сеть)

Работа на равных с персоналом, не имеющим фармацевтического образования, но выполняющим те же обязанности, демотивируют провизоров идти после ВУЗа в аптеки; и дефицит на рынке труда становится еще больше. В 2021-2022 учебном году наблюдалось снижение приема на фармацевтические факультеты по всей стране [1]: привлекательность

специальности «провизор» начинает снижаться, что является не столько результатом деятельности образовательных организаций, как следствием кадровой политики аптечных сетей и развития среднего профессионального образования.

Уравнивание статуса провизоров и фармацевтов можно подтвердить появлением смешанных вакансий, когда по запросу «провизор» или «фармацевт», сайт формирует список доступных вакансий с названием «фармацевт-провизор» (рис. 3).

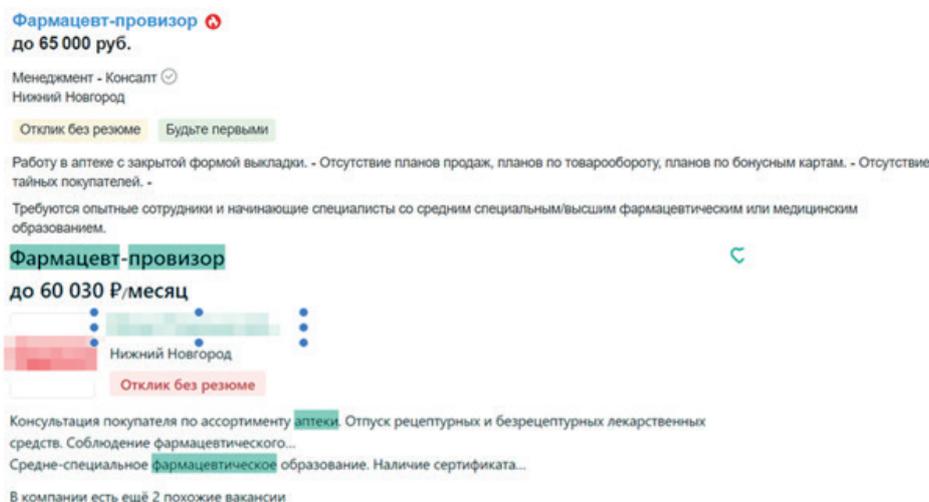


Рисунок 3. Примеры вакансий «фармацевт-провизор» с сайтов hh.ru и Superjob.ru

Можно сделать вывод о невозможности абсолютного соответствия требования работодателей по ряду причин:

- ВУЗ – инертная структура, изменения происходят медленно;
- Работодатели приходят и уходят, а ВУЗ – продолжает существовать;
- ВУЗ – хранитель профессиональных знаний;
- В процессе обучения формируется ядро профессиональных компетенций;
- ВУЗ – не просто провайдер образовательных услуг, «которому заплатили»;
- Студенты приходят и уходят – ВУЗ остается;
- Работодатели влияют на дискриминацию профессии провизора на фармацевтическом рынке труда.

При этом остается открытым вопрос о методах и объемах взаимодействия между ВУЗом и работодателями и способах совершенствования в процессе обучения «мягких навыков», которые так ценятся работодателями в настоящее время [2] и развития личностных качеств фармацевтических работников, наиболее важных для работодателей.

Аптечные сети, как работодатели, желают принимать на работу компетентных специалистов, владеющих современными «мягкими навыками» фармации¹: коммуникабельностью, ответственностью и доброжелательностью [3] (рис. 4) и обязательными «жесткими навыками», прописанными в профессиональных стандартах.

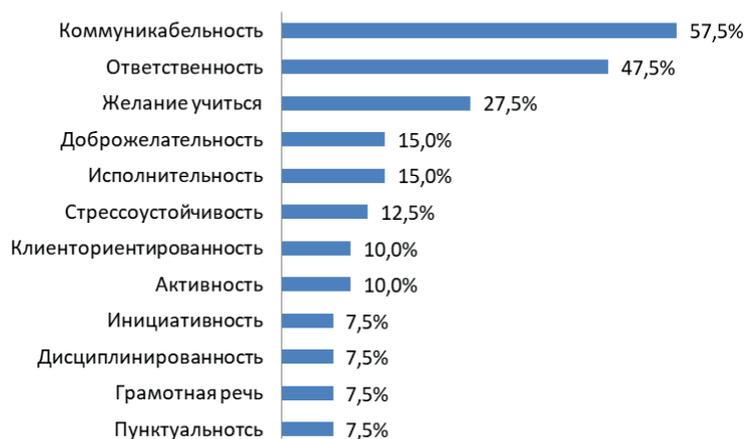


Рисунок 4. Личностные качества фармацевтических работников, наиболее ценные для работодателей

Качество профессиональных стандартов является основой практикоориентированности системы фармацевтического образования и призвано обеспечить партнерские отношения между фармацевтическим бизнесом и фармацевтическими организациями [4]. Это происходит за счет соответствия образовательных результатов требованиям профессиональных стандартов. В этом плане, объединение всех профессиональных стандартов в один не представляется

¹ Проведен анализ требований к кандидатам на фармацевтические должности, указанных в объявлениях о предложении работы аптеками и аптечными сетями. Всего было проанализировано 60 объявлений о предложении работы, электронных информационных порталах о трудоустройстве и подборе персонала HeadHunter (hh.ru), Superjob (Superjob.ru)

возможным, уже по той причине, что сроки обучения провизора и фармацевта отличаются на три года и более – образовательные результаты будут разные (рис. 5). Также возникает вопрос преемственности и степени попредметного соответствия между средним и высшим фармацевтическим образованием, что, несомненно, является поводом для проведения дальнейших исследований.

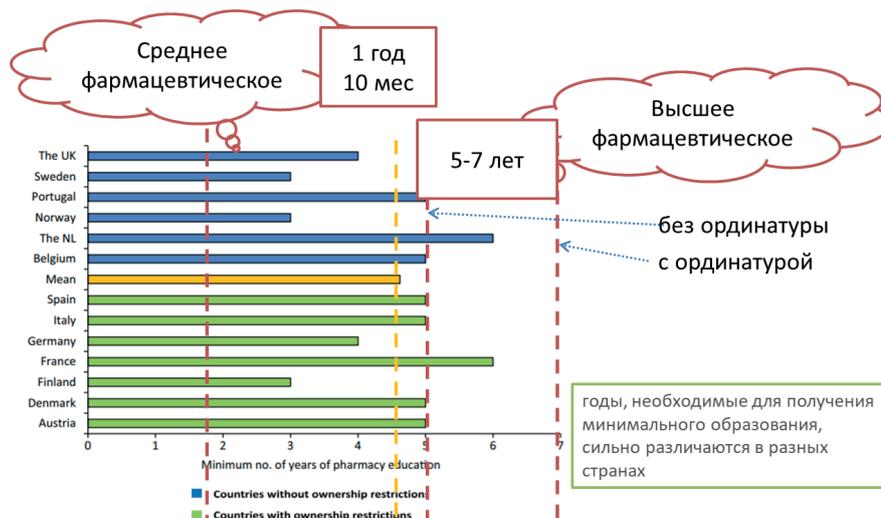


Рисунок 5. Минимальная продолжительность фармацевтического образования в некоторых западноевропейских странах и сравнение с продолжительностью обучения в России (за основу взята иллюстрация Garattini L., Padula A.

From pharmacy faculty to pharmacy shop: still a logical pathway in Europe? *Drugs Ther Perspect.* 2018; 34 (2): 85–8.)

Провизор учится 5 лет (7 лет с учетом ординатуры), а фармацевт по новому ФГОС – менее двух лет: срок обучения фармацевта в соответствии с Приказом Министерства просвещения Российской Федерации от 13.07.2021 № 449 «Об утверждении ФГОС СПО по специальности 33.02.01 Фармация» на базе среднего общего образования (11 классов) в настоящее время составляет 1 год 10 месяцев (ранее было 2 года 10 месяцев).

По сравнению со сроками фармацевтического образования в других странах, это, соответственно, очень маленький (на фармацевта) и очень большой (на провизора) сроки. Поэтому возникает дисбаланс как с рекомендациями ВОЗ в области подготовки фармацевтических специалистов, так и дисбаланс между средним и высшим фармацевтическим образованием в сторону ущемления прав работников с высшим. Это тоже негативно влияющий фактор на качество фармацевтического образования.

Заключение.

1. Качество образования по специальности «Фармация» находится под влиянием многих факторов, в том числе, зависящих от внешних, по отношению к образовательной организации.
2. Абсолютное соответствия между выпускников требованиями работодателей на фармацевтическом рынке в сложившихся условиях не может быть достигнуто.
3. Необходимо совершенствовать у студентов «мягкие навыки», которые ценятся работодателями и личностные качества фармацевтических работников, наиболее важные для работодателей.
4. Работники с высшим фармацевтическим образованием дискредитированы на фармацевтическом рынке, что является проблемой фармацевтической отрасли в целом, а не образовательной организации и обучающихся. Качество образования по специальности «Фармация» может являться предметом для дальнейших исследований.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 14.33.00 Среднее профессиональное образование. Педагогика среднего профессионального образования
- 14.33.01 Общие вопросы
- 76.00.00 Медицина и здравоохранение

ЛИТЕРАТУРА.

1. Коберник О. Желаящих стать провизором становится меньше // Фармацевтический Вестник. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/articles/Jelaushih-stat-provizorom-stanovitsya-menshe.html> (Дата обращения 01.12.2022)
2. Сорокопуд Ю. В., Амчиславская Е. Ю., Ярославцева А. В. Soft Skills («мягкие навыки») и их роль в подготовке современных специалистов // Мир науки, культуры, образования. N 1(86). 2021. С. 194-196.
3. Шаленкова Е. В. Исследование критических деловых качеств, необходимых в практической профессиональной деятельности фармацевтических специалистов // 50-я ежегодная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных по итогам летней производственной практики, Нижний Новгород, 11–12 октября 2017 года. Нижний Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия, 2017. С. 141-144.
4. Азимица Е. В. Профессиональные стандарты как основа практикоориентированности системы образования // Национальная концепция качества: подготовка управленческих кадров : сборник тезисов докладов национальной научно-

практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 02–06 октября 2020 года. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный экономический университет, 2020. С. 347-351.

5. Garattini L., Padula A. From pharmacy faculty to pharmacy shop: still a logical pathway in Europe? // *Drugs Ther Perspect.* 2018. Vol. 34(2). P. 85-88.

SUMMARY

TRENDS IN PHARMACEUTICAL REALITY AND THE QUALITY OF PHARMACEUTICAL EDUCATION.

Lidzhikova A.S., student of the 5th year of the Faculty of Pharmacy

Supervisors: **Shalencova E.V.**, Phd of Pharmacy, Associate Professor of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Methodologist of Secondary Vocational Education,

Spitskaya I.V., Phd of Pharmacy, Head of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department

FSBEI HE PRMU MOH Russia

10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

E-mail: shalencova@yandex.ru

The article analyzes the quality of pharmaceutical education and the difficulties that arise in the way of its provision.

Keywords: *Pharmacist, specialty «Pharmacy», quality of education, employers' requirement.*

REFERENCES

1. Kobernik. O. Wishing to become a pharmacist becomes less // *Pharmaceutical Herald.* Available at: <https://pharmvestnik.ru/content/articles/Jelaushih-stat-provizorom-stanovitsya-menshe.html> (Accessed: 01.12.2022). (In Russ).

2. Sorokopud Y. V., Amchislavskaya E. Y., Yaroslavtseva A. V. Soft Skills and their role in the training of modern specialists // *World of Science, Culture, Education.* N 1(86). 2021. P. 194-196. (In Russ).

3. Shalencova E. V. The study of critical business qualities required in the practical professional activity of pharmaceutical specialists // 50th annual scientific and practical conference of students and young scientists following the results of summer work experience, Nizhny Novgorod, October 11–12, 2017. Nizhny Novgorod: Nizhny Novgorod State Medical Academy, 2017. P. 141-144. (In Russ).

4. Azimina E. V. Professional standards as the basis of practice-oriented education system // National concept of quality: training of managerial personnel: collection of abstracts of reports of the national scientific and practical conference with international participation, St. Petersburg, October 02–06, 2020. St. Petersburg: St. Petersburg State University of Economics, 2020. P. 347-351. (In Russ).

5. Garattini L., Padula A. From pharmacy faculty to pharmacy shop: still a logical pathway in Europe? // *Drugs Ther Perspect.* 2018. Vol. 34(2). P. 85-88.

УДК 615.15

ИЗМЕНЕНИЕ КОМПЕТЕНЦИЙ И СВЯЗАННАЯ С НИМ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ ПРАВОВОГО ПОЛЯ ВЫПУСКНИКА СРЕДНЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ» В СВЯЗИ С ВСТУПЛЕНИЕМ В СИЛУ НОВОГО ФГОС СПО

Лиджикова А.С., студ. 5 курса фармацевтического факультета

Руководители: **Шаленкова Е.В.**, к.фарм.н, доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии, методист среднего профессионального образования,

Спицкая И.В., к.фарм.н, заведующий кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1, Российская Федерация

E-mail: shalencova@yandex.ru

В статье анализируются компетенции выпускника среднего профессионального образования.

Ключевые слова: *фармацевт, специальность «Фармация», среднее профессиональное образование, компетенции выпускника, требования работодателя к выпускникам среднего профессионального образования.*

Требования последнего, «нового» ФГОС СПО, утвержденного Приказом Минпросвещения России от 13.07.2021 № 449 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта среднего профессионального образования по специальности 33.02.01 Фармация» несколько отличаются от «старого» ФГОС СПО, утвержденного Приказом Минобрнауки России от 12.05.2014 № 501 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта среднего профессионального образования по специальности 33.02.01 Фармация». Наиболее значимое изменение – сокращение сроков обучения для получения специальности. Изменение сроков обучения при переходе от одного стандарта к другому представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Изменение сроков обучения в «новом» ФГОС СПО по специальности «Фармация» по сравнению со старым

Сроки получения образования	Было (Приказ Минобрнауки России от 12.05.2014 № 501)	Стало (Приказ Минпросвещения России от 13.07.2021 № 449)	Величина сокращения срока
На базе основного общего образования (5–9 классы)	3 года 10 месяцев	2 года 10 месяцев	- 1 год
На базе среднего общего образования (10–11 классы)	2 года 10 месяцев	1 год 10 месяцев	- 1 год

Уменьшение сроков обучения при переходе от одного стандарта к другому включает в себя и изменение набора компетенций, которые получает обучающийся в ходе образовательного процесса. Таким образом, целью данного исследования является анализ, каким образом выпускник «нового» ФГОС СПО встраивается в существующее нормативно-правовое и трудовое поле. Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи.

1. Провести анализ причин, которые вызвали сокращение сроков обучения;
2. Сравнить компетенции «нового» и «старого» ФГОС, проанализировать изменения;
3. Проанализировать соответствие компетенций выпускника по «новому» ФГОС действующему профессиональному стандарту, лицензионным требованиям и другим нормативно-правовым актам в области фармацевтического персонала;
4. Проанализировать профессиональные компетенции выпускника СПО с точки зрения важности для работодателя и современных исследований в области компетенций
5. Сделать выводы о перспективах и ограничениях профессионального развития выпускников «нового» ФГОС СПО в современном трудовом и нормативном поле.

Материалы и методы. Для достижения целей исследования использовался контент- анализ нормативно-правовых актов и научной литературы, а также метод экспертного опроса с использованием электронных анкет. Экспертами были специалисты отделов кадров, отделов обучения и развития, территориальные менеджеры аптечных организаций Нижнего Новгорода и нижегородской области в количестве 29 человек.

Результаты и обсуждение.

Важнейшие из причин, которые вызвали сокращение сроков обучения это:

1. Ситуация на трудовом фармацевтическом рынке: нехватка фармацевтических работников, продолжающийся рост аптечных сетей, связанный с открытием новых аптек; в связи с чем фармацевтические обязанности выполняют работника без права фармацевтической деятельности. При этом соответствие количества и компетентности выпускников учебных заведений требованиям трудового рынка является показателем качества образования. В этом плане качество фармацевтического образования является недостаточно соответствующим. Сокращение сроков обучения призвано повысить привлекательность профессии фармацевта и увеличить (ускорить) выпуск на трудовой рынок специалистов.

2. Введение требований об обязательной регистрации фармацевтических работников в ФРМР – Федеральный реестр медицинских работников, являющейся подсистемой ЕГИС (единой государственной информационной системы). Регистрация фармацевтических работников является новым лицензионным требованием². В связи с прозрачностью данной электронной системы для проверяющих организаций, становится видна недостаточная укомплектованность аптек фармацевтическими работниками, если она существует. Нужно отметить, что с 01.03.2023 предусмотрено не только введение персонифицированного учета лиц, участвующих в осуществлении фармацевтической деятельности, но и студентов колледжей и вузов, получающих фармацевтическое образование³. Поэтому первичное внесение информации о выпускнике будет осуществляться уже образовательной организацией на основании информации, содержащейся в ФИС ГИА (федеральная информационная система государственной итоговой аттестации) и приема. Поэтому у этих выпускников не будет возникать проблем, при первичной аккредитации, связанных с несоответствием должности и специальности.

3. Обновление нормативно-правовых актов, регулирующих среднее профессиональное образование: создание «Федерального проекта «Молодые профессионалы», Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», «Стратегия развития системы подготовки рабочих кадров и формирования прикладных квалификаций в РФ на период до 2030 года», которые затронули в том числе, среднее фармацевтическое образование.

Сравнение общепрофессиональных компетенций «нового» и «старого» ФГОС представлено в таблице 2.

² Согласно Постановлению правительства от 29.11.2022 № 2164 «О внесении изменений в Положение о лицензировании фармацевтической деятельности»

³ Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

Таблица 2 – Общепрофессиональные компетенции (далее ОК) выпускника в соответствии со «новым» и «старым» ФГОС

Область компетенций	Было (Приказ Минобрнауки России от 12.05.2014 № 501) Для фармацевта базовой подготовки	Было (Приказ Минобрнауки России от 12.05.2014 № 501) Для фармацевта углубленной подготовки	Стало (Приказ Минпросвещения России от 13.07.2021 № 449)
В области решения задач профессиональной деятельности	ОК 1 Понимать сущность и социальную значимость своей будущей профессии, проявлять к ней устойчивый интерес	ОК 1 Понимать сущность и социальную значимость своей будущей профессии, проявлять к ней устойчивый интерес.	ОК 01. Выбирать способы решения задач профессиональной деятельности, применительно к различным контекстам;
	ОК 2 Организовывать собственную деятельность, выбирать типовые методы и способы выполнения профессиональных задач, оценивать их эффективность и качество.		-
	ОК 4 Осуществлять поиск и использование информации, необходимой для эффективного выполнения профессиональных задач, профессионального и личного развития.		ОК 02. Осуществлять поиск, анализ и интерпретацию информации, необходимой для выполнения задач профессиональной деятельности;
	ОК 8 Самостоятельно определять задачи профессионального и личного развития, заниматься самообразованием, осознанно планировать повышение своей квалификации.		ОК 03. Планировать и реализовывать собственное профессиональное и личностное развитие;
	ОК 9 Ориентироваться в условиях частой смены технологий в профессиональной деятельности	ОК 9 Быть готовым к смене технологий в профессиональной деятельности.	
В области работы в группе/ коллективе	ОК 3 Принимать решения в стандартных и нестандартных ситуациях и нести за них ответственность.	ОК 3 Решать проблемы, оценивать риски и принимать решения в нестандартных ситуациях.	
	ОК 6 Работать в коллективе и команде, эффективно общаться с коллегами, руководством, потребителями.	ОК 6 Работать в коллективе и команде, эффективно общаться с коллегами, руководством, потребителями.	ОК 04. Работать в коллективе и команде, эффективно взаимодействовать с коллегами, руководством, клиентами;
	ОК 7 Брать на себя ответственность за работу членов команды (подчиненных), результат выполнения заданий.	ОК 7 Ставить цели, мотивировать деятельность подчиненных, организовывать и контролировать их работу с принятием на себя ответственности за результат выполнения заданий.	
В области коммуникаций	ОК 8 Использовать информационно-коммуникационные деятельности.	ОК 4 Осуществлять поиск, анализ и оценку информации, необходимой для постановки и решения профессиональных задач, профессионального и личного развития.	ОК 05. Осуществлять устную и письменную коммуникацию на государственном языке Российской Федерации с учетом особенностей социального и культурного контекста;
		ОК 5 Использовать информационно-коммуникационные профессиональной деятельности.	ОК 09. Использовать информационные технологии в профессиональной деятельности;
			ОК 10. Пользоваться профессиональной документацией на государственном и иностранном языках;
В области соблюдения гражданских обязанностей	ОК 10 Бережно относиться к историческому наследию и культурным традициям народа, уважать социальные, культурные и религиозные различия.		ОК 06. Проявлять гражданско-патриотическую позицию, демонстрировать осознанное поведение на основе традиционных общечеловеческих ценностей, применять стандарты антикоррупционного поведения;
	ОК 11 Быть готовым брать на себя нравственные обязательства по отношению к природе, обществу и человеку.		ОК 07. Содействовать сохранению окружающей среды, ресурсосбережению, эффективно действовать в чрезвычайных ситуациях;
В области сохранения собственного здоровья	ОК 12 Вести здоровый образ жизни, заниматься физической культурой и спортом для укрепления здоровья, достижения жизненных и профессиональных целей.		ОК 08. Использовать средства физической культуры для сохранения и укрепления здоровья в процессе профессиональной деятельности и поддержания необходимого уровня физической подготовленности;

Область компетенций	Было (Приказ Минобрнауки России от 12.05.2014 № 501) Для фармацевта базовой подготовки	Было (Приказ Минобрнауки России от 12.05.2014 № 501) Для фармацевта углубленной подготовки	Стало (Приказ Минпросвещения России от 13.07.2021 № 449)
В области финансовой грамотности			ОК 11. Использовать знания по финансовой грамотности, планировать предпринима-тельскую деятельность в профессиональной сфере;
Оказание первой помощи			ОК 12. Оказывать первую помощь до оказания медицинской помощи гражданам при несчастных случаях, травмах, отравлениях и других состояниях и заболеваниях, угрожающих их жизни и здоровью.

Таким образом, из ОК исключены блоки компетенций, связанных с:

- руководством коллективом («брать на себя ответственность за работу членов команды (подчиненных), результат выполнения заданий», «ставить цели, мотивировать деятельность подчиненных, организовывать и контролировать их работу с принятием на себя ответственности за результат выполнения заданий»;
- самоорганизацией («организовывать собственную деятельность, выбирать типовые методы и способы выполнения профессиональных задач, оценивать их эффективность и качество».

Такая же тенденция просматривается при сравнительном анализе профессиональных компетенций.

Сравнение профессиональных компетенций (далее ПК) «нового» и «старого» ФГОС приведено в таблице 3.

Таблица 3 – Профессиональные компетенции выпускника в соответствии со «новым» и «старым» ФГОС

Область компетенций	Было (Приказ Минобрнауки России от 12.05.2014 № 501) Для фармацевта базовой подготовки	Было (Приказ Минобрнауки России от 12.05.2014 № 501) Для фармацевта углубленной подготовки	Стало (Приказ Минпросвещения России от 13.07.2021 № 449)
Реализация лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента.	ПК 1.1. Организовывать прием, хранение лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и товаров аптечного ассортимента в соответствии с требованиями нормативно-правовой базы.		ПК 1.9. Организовывать и осуществлять прием, хранение лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и товаров аптечного ассортимента в соответствии с требованиями нормативно-правовой базы;
	ПК 1.2. Отпускать лекарственные средства населению, в том числе по льготным рецептам и требованиям учреждений здравоохранения.		ПК 1.4. Осуществлять розничную торговлю и отпуск лекарственных препаратов населению, в том числе по льготным рецептам и требованиям медицинских организаций;
	ПК 1.3. Продавать изделия медицинского назначения и другие товары аптечного ассортимента.		ПК 1.5. Осуществлять розничную торговлю медицинскими изделиями и другими товарами аптечного ассортимента;
	ПК 1.4. Участвовать в оформлении торгового зала.		ПК 1.2. Осуществлять мероприятия по оформлению торгового зала;
	ПК 1.5. Информировать население, медицинских работников учреждений здравоохранения о товарах аптечного ассортимента.		ПК 1.3. Оказывать информационно-консультативную помощь потребителям, медицинским работникам по выбору лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента;
	ПК 1.6. Соблюдать правила санитарно-гигиенического режима, охраны труда, техники безопасности и противопожарной безопасности.		ПК 1.11. Соблюдать правила санитарно-гигиенического режима, охраны труда, техники безопасности и противопожарной безопасности, порядок действия при чрезвычайных ситуациях.
	ПК 1.7. Оказывать первую медицинскую помощь.		
	ПК 1.8. Оформлять документы первичного учета		ПК 1.7. Оформлять первичную учетно-отчетную документацию;
Изготовление лекарственных форм и проведение обязательных видов внутриаптечного контроля.	ПК 2.1. Изготавливать лекарственные формы для здравоохранения. ПК 2.2. Изготавливать внутриаптечную заготовку и фасовать лекарственные средства для последующей реализации. ПК 2.3. Владеть обязательными видами внутриаптечного контроля лекарственных средств. ПК 2.4. Соблюдать правила санитарно-гигиенического режима, охраны труда, техники безопасности и противопожарной безопасности. ПК 2.5. Оформлять документы первичного учета.		

Область компетенций	Было (Приказ Минобрнауки России от 12.05.2014 № 501) Для фармацевта базовой подготовки	Было (Приказ Минобрнауки России от 12.05.2014 № 501) Для фармацевта углубленной подготовки	Стало (Приказ Минпросвещения России от 13.07.2021 № 449)
Организация деятельности структурных подразделений аптеки и руководство аптечной организацией в сельской местности (при отсутствии специалиста с высшим образованием)	ПК 3.1. Анализировать спрос на товары аптечного ассортимента.		
	ПК 3.2. Организовывать работу структурных подразделений аптеки и осуществлять руководство аптечной организацией.		ПК 1.1. Организовывать подготовку помещений фармацевтической организации для осуществления фармацевтической деятельности;
	ПК 3.3. Оформлять заявки поставщикам на товары аптечного ассортимента.		ПК 1.8. Оформлять заявки поставщикам и осуществлять прием товаров аптечного ассортимента;
	ПК 3.4. Участвовать в формировании ценовой политики.		ПК 1.10. Осуществлять мероприятия по формированию ценовой политики;
	ПК 3.5. Участвовать в организации оптовой торговли.		ПК 1.6. Осуществлять оптовую торговлю лекарственными средствами и другими товарами аптечного ассортимента;
	ПК 3.6. Оформлять первичную учетно-отчетную документацию.		
Организация и управление фармацевтической деятельностью.		<p>ПК 4.1. Планировать и организовывать деятельность структурных подразделений фармацевтических организаций.</p> <p>ПК 4.2. Осуществлять руководство, контроль и анализ деятельности аптечных организаций в сельской местности.</p> <p>ПК 4.3. Проводить маркетинговые исследования спроса и прогнозировать продажи товаров аптечного ассортимента.</p> <p>ПК 4.4. Осуществлять коммерческую деятельность.</p> <p>ПК 4.5. Участвовать в продвижении товаров аптечного ассортимента на фармацевтическом рынке.</p>	
Консультирование и информирование потребителей фармацевтических услуг.		<p>ПК 5.1. Оказывать консультативную помощь населению по надлежащему использованию и хранению лекарственных средств и других товаров аптечного ассортимента в домашних условиях.</p> <p>ПК 5.2. Информировать учреждения здравоохранения об имеющихся в аптеке лекарственных средствах и товарах аптечного ассортимента.</p> <p>ПК 5.3. Информировать потребителей фармацевтических услуг по вопросам применения средств альтернативной медицины.</p>	ПК 1.3. Оказывать информационно-консультативную помощь потребителям, медицинским работникам по выбору лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента;

Из ПК исключены:

- блок «компетенции по организации деятельности структурных подразделений аптеки и руководство аптечной организацией в сельской местности (при отсутствии специалиста с высшим образованием)»;
- блок «компетенции по организации и управлению фармацевтической деятельностью».

Если посчитать каждую ПК за единицу, то из 27 ПК было исключено 10, что составляет более 30% от общего числа ПК.

Обобщенные трудовые функции профессионального стандарта «Фармацевт» полностью следуют профессиональным компетенциям, формируемым в «новом» ФГОС СПО (Розничная торговля лекарственными препаратами и их отпуск, изготовление лекарственных препаратов в условиях аптечных организаций, Оптовая торговля лекарственными средствами).

Таким образом, у фармацевтов исключены компетенции по управлению коллективом и организации фармацевтической деятельности, и оставлены только компетенции по составлению заявок. Учитывая, что Постановление Правительства № 547 от 31.03.2022 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности» не предъявляет требований к образованию и квалификации руководителя. Поэтому возникает вопрос, могут ли выпускники по «новому» ФГОС СПО занимать руководящие должности (например, должность заведующих аптеками), не имея сформированных компетенций.

Для решения вопроса о правомерности назначения выпускников по «новому» ФГОС интересны требования к должностям фармацевтических работников со средним фармацевтическим образованием⁴. В квалификационных требованиях к медицинским и фармацевтическим работникам со средним медицинским и фармацевтическим образованием присутствуют только должности «фармацевт», «старший фармацевт», «младший фармацевт», должности руководителей (например, такие как «заведующий аптекой») отсутствуют.

Должности руководителей аптек присутствуют только в Квалификационных требованиях к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием⁵.

Таким образом, формально занимать должность руководителя аптеки, среди работников, имеющих право фармацевтической деятельности, могут только фармацевтические работники с высшим образованием – провизоры.

Выпускник «нового» ФГОС СПО не имеет права занимать должность руководителя аптеки в соответствии с профстандартом «Фармацевт», ФГОС СПО, квалификационными требованиями, но имеет по лицензионным требованиям. Лицензионные требования (Постановление Правительства) стоят выше в иерархии нормативных документов выше, чем квалификационные требования и профстандарты (Приказы Минздрава). Поэтому, даже не имея соответствующих компетенций и образования, выпускник «нового» ФГОС СПО имеет формальное право занимать должность руководителя аптеки.

Решение о назначении на должность руководителя аптеки выпускника «нового» ФГОС СПО (без соответствующих компетенций) остается на усмотрения работодателя. Это, по нашему мнению, не в полной мере соответствует его полномочиям. Но интересно было узнать позицию работодателя, для этого был проведен опрос приняли или не приняли бы они выпускника и по какой причине.

Опрос представителей работодателей показал, что 85,1% из них не приняли бы на работу выпускника «со с студенческой скамьи», в основном по причине отсутствия у них опыта работы, а не по причине отсутствия управленческих компетенций. Остальные 14,9% приняли бы, «если только больше некого и аптека маленькая». Однако, остается открытым вопрос о прохождении таким выпускником повторной аккредитации по специальности среднего профессионального образования «Фармация», если он занимает должность «заведующий аптекой»: будет ли соответствовать его специальности занимаемой должности.

Если говорить о карьерном росте выпускника «нового» ФГОС, то в аптечной организации он ограничен в основном, должностями фармацевта. Если говорить широко о профессии фармацевта, например, в свете концепции «Фармацевт-семь звезд», то станет заметно насколько уменьшены компетенции фармацевта [1]. В России, уровень подготовки зарубежного фармацевта более соответствует квалификации «провизор» [2].

Анализ профессиональных компетенции выпускника «нового» ФГОС СПО с точки зрения важности для работодателей в области компетенций показал, что для работодателей на первом месте компетенции, связанные с реализацией лекарственных препаратов (Таблица 4):

Таблица 4 – Анализ профессиональных компетенции выпускника «нового» ФГОС СПО с точки зрения важности для работодателей

Баллы	Профессиональные компетенции
86.4	ПК 1.3. Оказывать информационно-консультативную помощь потребителям, медицинским работникам по выбору лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента;
84.5	ПК 1.7. Оформлять первичную учетно-отчетную документацию;
83.7	ПК 1.5. Осуществлять розничную торговлю медицинскими изделиями и другими товарами аптечного ассортимента;
83.6	ПК 1.4. Осуществлять розничную торговлю и отпуск лекарственных препаратов населению, в том числе по льготным рецептам и требованиям медицинских организаций;
74.6	ПК 1.2. Осуществлять мероприятия по оформлению торгового зала;
73.9	ПК 1.9. Организовывать и осуществлять прием, хранение лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и товаров аптечного ассортимента в соответствии с требованиями нормативно-правовой базы;
62.4	ПК 1.11. Соблюдать правила санитарно-гигиенического режима, охраны труда, техники безопасности и противопожарной безопасности, порядок действия при чрезвычайных ситуациях.
42.1	ПК 1.10. Осуществлять мероприятия по формированию ценовой политики;
37.3	ПК 1.8. Оформлять заявки поставщикам и осуществлять прием товаров аптечного ассортимента;
34.5	ПК 1.1. Организовывать подготовку помещений фармацевтической организации для осуществления фармацевтической деятельности;
21.3	ПК 1.6. Осуществлять оптовую торговлю лекарственными средствами и другими товарами аптечного ассортимента;

⁴ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 февраля 2016 г. N 83н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам со средним медицинским и фармацевтическим образованием»

⁵ Приказ Минздрава РФ от 8 октября 2015 г. N 707н «Квалификационными требованиями к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки "Здравоохранение и медицинские науки"»

Анализ литературных источников показывает, что удовлетворенность работодателей фармацевтическими выпускниками в целом, и выпускниками организаций среднего профессионального образования колеблется в широком диапазоне: Москва и Московская область – от 45⁶ до 40⁷ баллов из 100 возможных (исследование проводилось различными фармацевтическими образовательными организациями); 85 баллов – Кировская область, 95 баллов – Витебская область⁸. Аналогичный разброс наблюдается и в медицинской образовательной отрасли. Учитывая, что около значительная персонала аптечных организаций, консультирующих потребителей, представлена лицами, не имеющих права фармацевтической деятельности, вопрос о причинах такого разброса, причинах низких показателей, компетентность работодателей в области оценивания сформированности профессиональных компетенций выпускников, критерии, по которым работодатели оценивают выпускников, метод оценивания, могут являться темами дальнейших исследований. И это очень важные темы, так как при ежегодном обновлении основной профессиональной образовательной программы СПО, образовательная организация должна гибко реагировать на изменения ситуации на фармацевтическом рынке труда, ориентируясь на текущие потребности работодателей⁹.

Проанализировать удовлетворенность работодателей профессиональными качествами выпускников «нового» ФГОС СПО в настоящий момент не представляется возможным, так как первый выпуск этой категории обучающихся будет весной 2024 года.

Заключение.

1. Причинами, которые вызвали сокращение сроков обучения для получения среднего фармацевтического образования, являются: нехватка фармацевтического персонала на трудовом рынке; требования процесса цифровизации экономики, формирование единого экономического пространства для стран ЕАЭС; появление федерального регистра медицинских работников; создание программы развития СПО в России;

2. Сравнение формируемых компетенций у выпускников «старого» и «нового» ФГОС СПО показал, что формируемые ПК теперь сокращены более чем на 30% за счет управленческих компетенций;

3. Компетенции выпускника по «новому» ФГОС не в полной мере соответствуют действующему профессиональному стандарту, лицензионным требованиям и другим нормативно-правовым актам в области фармацевтического персонала. При этом специалисты и неспециалисты формально находятся в равных условиях для занятия должности руководителя аптеки благодаря отсутствию требования к образованию и стажу в действующих лицензионных требованиях. Но это больше глобальная проблема фармацевтического сообщества. Назначение его на должность руководителя аптеки выпускника «нового» ФГОС СПО находится на усмотрении работодателя. Встает вопрос о том, что Но 80% представителей работодателей не примут выпускника на должность заведующей аптекой по причине отсутствия опыта работы.

4. Для работодателей на первом месте находятся компетенции, связанные с реализацией лекарственных препаратов. ПК 1.3. «Оказывать информационно-консультативную помощь потребителям, медицинским работникам по выбору лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента» занимает лидирующую позицию среди ПК выпускника «нового» ФГОС СПО. Отсутствие управленческих компетенций у выпускника не так важно работодателю при назначении его на должность руководителя аптеки; назначению больше препятствует отсутствие опыта работы; а также возможное отсутствие коммуникабельности [3].

6. Карьера выпускника вначале ограничена должностью фармацевта в связи с отсутствием опыта. Дальнейшая карьерная траектория зависит от амбициозности выпускника и желания развиваться [4]. При этом анализ современных требований работодателей к деловым качествам работников показывает, что они не хотели бы видеть эти качества в выпускниках.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

14.33.00 Среднее профессиональное образование. Педагогика среднего профессионального образования

14.33.01 Общие вопросы

76.00.00 Медицина и здравоохранение

ЛИТЕРАТУРА

1. Развитие фармацевтической практики: фокус на пациента. URL: <https://www.fip.org/file/1722>. (Дата обращения 14.02.2023).

2. Буденкова Е. А., Литвинова Т. М. Анализ зарубежного опыта подготовки кадров для фармацевтической отрасли в Евросоюзе // Ремеднум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2020. N 7-8. С. 79-83.

⁶ Пак Т.В. Мониторинг оценки уровня профессиональных компетенций выпускников фармацевтических факультетов работодателями (РУДН). По материалам конференции XII Ежегодной межвузовской межрегиональной научной конференции «Актуальные вопросы развития российской фармации» – Ильинские чтения, 06 декабря – 07 декабря 2022 г., г. Санкт-Петербург

⁷ Результаты мониторинга удовлетворенности работодателей качеством подготовки выпускников по специальностям СПО, реализуемым в ГАПОУ «РБМК» за 2021 год и определение требований регионального рынка труда к содержанию образовательной программы на 2022-2023 уч.г – Электронный ресурс. – <https://rbmed03.ru/wp-content/uploads/2022/10/Результаты-мониторинга-работодателей-по-удовлетворенности-качеством-образования-2022.pdf>. – Дата обращения 14.02.2022.

⁸ Пастыный А.Т., Конева Н.Ю., и др. «Оценка работодателями качества образовательных услуг, оказываемых ВГМУ в системе подготовки молодых специалистов для практического здравоохранения» Вестник Витебского государственного медицинского университета. Вып. 15. – № 4. – 2016. – С.116-121.

⁹ Федеральный закон от 29 декабря 2012 г. N 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации»

3. Шаленкова Е. В., Петрова С. В. Современное понимание карьеры молодыми фармацевтическими специалистами // Наука, образование и инновации : сборник статей по итогам международной научно-практической конференции, Казань, 12 июля 2017 г. Стерлитамак : АМИ. 2017. Т. 3. С. 70-74.

4. Быстрова К. С., Шаленкова Е. В. Анализ деловых качеств фармацевтического специалиста // Медицинские этюды : Сборник тезисов Научной Сессии молодых учёных и студентов, Нижний Новгород, 21–22 марта 2018 года. Нижний Новгород : Приволжский исследовательский медицинский университет, 2018. С. 269-270.

SUMMARY

CHANGES IN COMPETENCIES AND RELATED UNCERTAINTY IN THE LEGAL FIELD OF GRADUATES OF COLLRIDGE-EDUCATED PHARMACIST IN CONNECTION WITH THE NEW FEDERAL STATE EDUCATIONAL STANDARD

Lidzhikova A.S., student of the 5th year of the Faculty of Pharmacy

Supervisors: **Shalencova E.V.**, Phd of Pharmacy, Associate Professor of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Methodologist of Secondary Vocational Education,

Spitskaya I.V., Phd of Pharmacy, Head of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology Department

FSBEI HE PRMU MOH Russia

10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

E-mail: shalencova@yandex.ru

The article analyzes the competencies of a graduate of secondary vocational education.

Keywords: *pharmacist, specialty «Pharmacy», secondary vocational education, graduate's competences, employer's requirements to graduates of secondary vocational education.*

REFERENCES

1. Development of pharmaceutical practice: a focus on the patient. Available at: <https://www.fip.org/file/1722>. Accessed: 14.02.2023. (In Russ).

2. Budenkova E. A., Litvinova T. M. Analysis of foreign experience in training personnel for the pharmaceutical industry in the European Union // Remedium. Journal on the Russian market of drugs and medical technology. 2020. N 7-8. P. 79-83. (In Russ).

3. Shalencova E. V., Petrova S. V. Modern understanding of career by young pharmaceutical professionals // Science, education and innovation: a collection of articles on the results of the international scientific and practical conference, Kazan, July 12, 2017. Sterlitamak: AMI. 2017. Vol. 3. P. 70-7. (In Russ).

4. Bystrova K. S., Shalencova E. V. Analysis of the business qualities of a pharmaceutical specialist // Medical studies: Collection of abstracts of the Scientific Session of young scientists and students, Nizhny Novgorod, March 21–22, 2018. Nizhny Novgorod : Privolzhsky Research Medical University, 2018. P. 269-270. (In Russ).

УДК 615.1

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНЦЕПЦИЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С COVID-19 В РАМКАХ ГЛОБАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Майстренко М.А.¹, ассистент кафедры управления и экономики фармации (ORCID: 0000-0002-8074-8005)

Руководитель: **Немятых О.Д.**², д.фарм.н., профессор кафедры управления и экономики фармации

¹Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, Российская Федерация

²Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: marina.maistrenko777@gmail.com

В работе представлены результаты оценки концепций фармакотерапии педиатрических пациентов с COVID-19 в международной практике. Проведен анализ ассортимента лекарственных препаратов и стратегий лечения в разрезе этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии. Подчеркнута актуальность исследований в области оценки эффективности отдельных схем лечения, а также анализа отсроченных последствий перенесенной в детском возрасте патологии в условиях применения различных подходов фармакотерапии.

Ключевые слова: *COVID-19, педиатрия, лекарственное обеспечение.*

Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV2, ознаменовала новую веху развития здравоохранения, новый этап развития и совершенствования медицинской помощи. Несмотря на то, что заболевание в детском возрасте протекает преимущественно в легкой и бессимптомной форме, отсроченные проявления инфекционной патологии в педиатрии вызывают особую настороженность. На сегодняшний день неоспоримым представляется тот факт, что в детской практике значительно осложняют течение COVID-19 хронические заболевания. Более того, анализ клинических случаев, данных исследований российских и зарубежных авторов позволяет заключить, что у детей до года и подростков повышен риск тяжелого течения инфекционной патологии.

Целью работы было провести сравнительную оценку концепций терапии педиатрических пациентов с COVID-19 в рамках глобальной клинической практики.

Материалы и методы. Материалами для исследования служили рекомендации ВОЗ, а также клинические рекомендации систем здравоохранения отдельных государств в области терапии детей с COVID-19, в том числе России, Великобритании, США, Республики Беларусь, Республики Казахстан.

Результаты и их обсуждение. Основными направлениями терапии COVID-19 у детей являются этиотропное (подавление активности вируса), патогенетическое (обеспечивающее коррекцию иммунного ответа) и симптоматическое (облегчающее общее самочувствие пациента) лечение [1].

К сожалению, на сегодняшний день отсутствует доказательная база в отношении противовирусных препаратов, используемых в условиях прогрессирования патологии у детей, что нашло соответствующее отражение в многовекторности подходов к фармакотерапии в рамках международной практики.

Ремдесивир является единственным препаратом, одобренным FDA к применению в педиатрической практике в возрасте старше 28 дней и весом более 3 кг. При этом ремдесивир разрешен к применению в педиатрической практике в США и Беларуси в противовес рекомендациям ВОЗ. Примечательно, что ученые из Китая считают лекарственный препарат недостаточно изученным, а британские педиатры подняли возрастной порог приема ремдесвира до 12-17 лет. В России ремдесивир под торговым наименованием ремдеформ рекомендован для лечения детей старше 12 лет и весом более 40 кг в условиях стационарного лечения новой коронавирусной инфекции с 2021 г. [1-5]

Паксловид, представляющий собой комбинацию нирматрелвира с ритоновиром, разрешен к применению в педиатрической практике в качестве этиотропной терапии у пациентов с высоким риском тяжелого течения заболевания в возрасте старше 12 лет и массой тела не менее 40 кг. Применение данного препарата при легкой и средней степени тяжести у лиц с высоким риском тяжелого течения заболевания рекомендовано Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), Королевским колледжем педиатрии и детского здоровья (RCHCH), Национальным институтом здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE), Министерством здравоохранения Республики Беларусь [2-5].

Умифеновир и рекомбинантный интерферон α -2 β рекомендован для профилактики и лечения COVID-19 у детей российскими инфекционистами. Стоит отметить, что тактика фармакотерапии, базирующаяся на использовании интерферона, противоречит рекомендациям ВОЗ и CDC, отстаивающими категорическую позицию в условиях отсутствия доказательной базы применения обозначенного препарата [1-3].

Внутривенные иммуноглобулины рекомендованы к применению при развитии мультисистемного воспалительного синдрома в России, Китае и США. Препараты, как правило, применяют в случае тяжелого и критического течения заболевания у педиатрических пациентов в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и глюкокортикостероидами. Обращает на себя внимание тот факт, что молнупиравир противопоказан к применению в педиатрической практике из-за потенциального влияния на рост костей и хрящей [1,3,4].

В настоящее время из группы рекомбинантных моноклональных антител человека класса IGG1 к SARS-COV-2 в педиатрической практике в России и Великобритании используется сотровимаб. Также в российских рекомендациях представлены комбинации бамланивимаб + этесевимаб; казиривимаб + имдевимаб. Позиция ВОЗ и США противоположна, комбинированные препараты отнесены к неэффективным в случае подвариантов Omicron [1-3].

Интересно, что в конце 2022 года выведен на глобальный рынок эвуселд, представляющий комбинацию тиксагевимаба и цилгавимаба. Препарат является единственным вариантом рекомбинантных моноклональных антител человека против SARS-CoV-2, который может быть рекомендован для использования в качестве доконтактной профилактики. Национальный институт здравоохранения США его рекомендует пациентам старше 12 лет и массой тела не менее 40 кг в том случае, когда общая частота нечувствительных субвариантов составляет $\leq 90\%$. Концепция ВОЗ в отношении эвуселда реализована нивелированием позиции рекомендациями 2023 года по причине неэффективности в отношении новых штаммов вируса. Следует отметить, что данные препараты не зарегистрированы на территории Российской Федерации, а их применение возможно лишь в случае наличия разрешения на временное обращение [2,3].

Варианты тактики этиотропной терапии представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика подходов к этиотропной терапии детей с COVID-19 [1-6]

МНН / группировочное наименование	Возраст ребенка	Вес ребенка	Режим дозирования	Путь введения	Курс приема
интерферон альфа-2b	менее 12 мес	-	1 капля/доза (500 МЕ) x 5 раз/сут.	интраназально	5-7 дней
	1–3 года	-	2 капли/дозы (500 МЕ) x 3–4 раз/сут.		
	3–14 лет	-	2 капли/дозы (500 МЕ) x 4–5 раз/сут.		
	старше 15 лет	-	3 капли/дозы (500 МЕ) x 5–6 раз/сут.		
	менее 7 лет	-	150 000 МЕ 2 раза/сут.	ректально	
	старше 7 лет	-	500 000 МЕ 2 раза/сут.		
умифеновир	2–6 лет	-	50 мг 4 раз/сут.	перорально	5-7 дней
	6–12 лет	-	100 мг 4 раз/сут.		
	старше 12 лет	-	200 мг 4 раз/сут.		
иммуноглобулин человека нормальный	-	-	0,3-2 г/кг/массы тела (до максимальной общей дозы 100 г)	внутривенно	однократно
нирматрелвир+ ритонавир	старше 12 лет	не менее 40 кг	300/100 мг 2 раз/день	перорально	5 дней
ремдесивир	старше 28 дней	3,5-40 кг	нагрузочная доза 5 мг/кг в 1-й день, затем по 2,5 мг/кг	внутривенно капельно	5-10 дней
		более 40 кг	нагрузочная доза 200 мг в 1-й день, затем 100 мг		
сотровимаб	старше 12 лет	более 40 кг	500 мг/8мл/1 флакон + 0,9% раствор натрия хлорида 100 мл	внутривенно капельно	однократно
бамланивимаб+ этесевимаб	старше 12 лет	более 40 кг	700 мг/20 мл/1 флакон + 1400 мг/40 мл/2 флакона + 0,9% раствор натрия хлорида 250 мл	внутривенно капельно	однократно
казиривимаб+ имдевимаб	старше 12 лет	более 40 кг	300мг/2,5мл/2 флакона + 300мг/2,5мл/2 флакона	внутривенно инфузионно	однократно

Наряду и этиотропным лечением, важную роль в лимитировании звеньев COVID-19 у детей играет сбалансированная патогенетическая терапия. Глюкокортикостероиды применяются в случаях прогрессирующей дыхательной недостаточности, а также при развитии МСВС. Среди глюкокортикостероидных препаратов клиницисты предпочтение отдают дексаметазону, однако в качестве альтернативы допускается применение метилпреднизолона. Примечательно, что в Китае и Беларуси возможно использование гидрокортизона. Применение преднизолона в клиническом протоколе лечения детей с COVID-19 разрешено после приема дексаметазона и метилпреднизолона для сокращения дозы и полной отмены данной группы препаратов [1-6].

Среди препаратов моноклональных антител, применяемых для терапии COVID-19 у детей, выделяют блокаторы рецепторов ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО-альфа, анти-IFN γ . Терапию ингибиторами рецепторов ИЛ-6 в сочетании с глюкокортикостероидами назначают при риске развития тяжелого поражения легких у госпитализированных детей. Так, тоцилизумаб и сарилумаб рекомендованы к применению как взаимозаменяемые препараты. При этом стоит учитывать возрастной порог применения, а именно: в России, США и Беларуси терапия данными препаратами возможна у пациентов старше двух лет, а в Великобритании – старше одного года. В Казахстане режим дозирования тоцилизумаба определяется массой пациента [1,3-6].

Обращает на себя внимание тот факт, что в педиатрической практике недостаточно изучено применение блокаторов ИЛ-1 β , анти-IFN γ , моноклональных антител к ФНО- α . Так, по данным Национального института здравоохранения США и Министерства здравоохранения Республики Казахстан применение анакинры и инфликсимаба допускается у пациентов с МСВС. В российских рекомендациях обозначена возможность применения канакинумаба в дозе 4-8 мг/кг внутривенно однократно, а также анакинры в сочетании с иммуноглобулином человека нормальным в течение 48 часов [1,3,6].

Ингибиторы JAK-киназ (барицитиниб, тофацитиниб) допускаются к применению у пациентов старше 2 лет, нуждающихся в респираторной поддержке, в случае недостаточной эффективности глюкокортикостероидов. В отличие от ингибиторов JAK-киназ, ингибиторы тирозинкиназы Брутона (акалабрутиниб, ибрутиниб) не рекомендованы к применению у детей [1,2].

Антикоагулянтная терапия обусловлена развитием гиперкоагуляции, которая отмечается у пациентов с COVID-19. Поэтому назначение прямых парентеральных антикоагулянтов показано всем детям с факторами, предрасполагающими к развитию тромботических осложнений. В педиатрической практике применение антикоагулянтов возможно в профилактических и лечебных дозах под контролем АЧТВ. С антитромботической целью при инфекции COVID-19 при-

меняют нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, а также антикоагулянты прямого и непрямого действия для приема внутрь. Приоритет выбора антикоагулянта у детей принадлежит эноксапарину натрия, далтепарину натрия, надропарину кальция. Дозировка и кратность назначения препаратов варьирует в зависимости от возраста, веса пациента, а также от цели назначения (профилактическая или лечебная). В российской практике предпочтение отдается далтепарину натрия (фрагмин). При тяжелой почечной недостаточности предпочтительно введение гепарина натрия. В США профилактическая антикоагулянтная терапия рекомендована госпитализированным детям с COVID-19 в возрасте старше 12 лет, а при высоком риске развития МСВС профилактический прием эноксапарина натрия показан детям старше 2 месяцев [1-6].

Антибактериальные препараты у детей с COVID-19 назначают на фоне присоединения бактериальных инфекций с учетом результатов бактериологических исследований. Стоит отметить, что преобладающая часть вариантов стратегий антибактериальной терапии определяет амоксициллин как препарат первой линии для терапии бактериальной пневмонии. Кроме того, в международной клинической практике допускается применение пенициллинов, цефалоспоринов и макролидов. Иные антибактериальные препараты применяются в сложных случаях, когда у пациента присутствует риск развития аллергической реакции, применение препарата ограничено возрастом пациента, либо в анамнезе регистрируются тяжелые хронические заболевания [1-6].

При COVID-19 поражение сердца возникает, как правило, при тяжелых, критических формах и мультисистемном воспалительном синдроме в 0,5 % случаев. Тем не менее, при терапии педиатрических пациентов с новой коронавирусной инфекцией назначение препаратов, которые могут привести к удлинению скорректированного QT-интервала и риску развития жизнеугрожающих аритмий (некоторые антиаритмические, антибактериальные, антипсихотические, противорвотные, противогрибковые, сосудорасширяющие препараты, анестетики) требует глубокого и всестороннего обоснования [1].

В области симптоматического лечения педиатрических пациентов с COVID-19 согласованность международных подходов отсутствует. Так, в качестве препарата первой линии при гипертермии у детей применяют парацетамол в соответствующих возрасту ребенка дозах. Однако, ацетилсалициловая кислота и нимесулид у детей с COVID-19 выходят за рамки российских рекомендаций. Напротив, в Казахстане аспирин рекомендован к применению у детей с повышенной температурой тела при мультисистемном воспалительном синдроме. Метамизол натрия противопоказан к использованию из-за высокого риска развития агранулоцитоза. В отношении ибупрофена позиция клиницистов неоднозначна, а именно: в России и Беларуси применение препарата в педиатрической практике разрешено, в Великобритании – запрещено [1-6].

Противокашлевые и отхаркивающие препараты (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин, бромгексин) применяются только при наличии у ребенка вязкой, трудноотделяемой мокроты. При наличии синдрома бронхиальной обструкции в стандартных дозах салбутамол в форме спейсера рекомендован к применению в России, Великобритании и Беларуси. Комбинация фенотерола с ипратропия бромидом при аналогичных показаниях рекомендована к применению только в России [1,4,5].

Результаты исследований, посвященных применению препаратов витамина Д для ускорения выздоровления педиатрических пациентов с COVID-19 носят фрагментарный характер, системные исследования в этой области сегодня отсутствуют [3].

Заключение. Таким образом, анализ российских и зарубежных подходов к терапии пациентов с COVID-19 в педиатрии позволяет заключить, что единая стратегия, базирующаяся на принципах доказательной медицины, на сегодняшний день в клинической медицине отсутствует, что, в свою очередь, подчеркивает актуальность исследований в области оценки эффективности отдельных схем лечения, а также анализа отсроченных последствий перенесенной в детском возрасте патологии в условиях применения различных подходов фармакотерапии.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75. Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / Османов И. М., Алексеева Е. И., Мазанкова Л. Н., Захарова И. Н. [и др.]; под редакцией А. И. Хрипуна. Москва: ГБУ НИИОЗММ ДЗМ, 2021. 92 с.
2. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 13 January 2023, WHO/2019-nCoV/therapeutics/2023.1//World Health Organization. Available at <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/365584/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1-eng.pdf?sequence=1> (Accessed: 20.01.2023)
3. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.//National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (Accessed: 13.01.2023)
4. COVID-19 – guidance for management of children admitted to hospital and for treatment of non-hospitalised children at risk of severe disease.// British Paediatric Allergy, Immunity and Infection Group. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/covid-19-management-children-hospital-and-non-hospitalised> (Accessed: 13.01.2023)
5. Об утверждении рекомендаций (временных) об особенностях оказания медицинской помощи пациентам в возрасте до 18 лет с инфекцией COVID-19: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.06.2022 № 858

// Министерство здравоохранения Республики Беларусь. URL: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D0%B7_%D0%9C%D0%97_2022_858.pdf (Дата обращения: 28.01.2023)

6. Министерство здравоохранения Республики Казахстан Клинический протокол диагностики и лечения коронавирусные инфекции COVID-19 у детей. Министерства здравоохранения Республики Казахстан // ЮРИСТ URL: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=36043894 (Дата обращения: 28.01.2023)

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CONCEPTS OF THERAPY FOR CHILDREN WITH COVID-19 IN THE FRAMEWORK OF GLOBAL CLINICAL PRACTICE

Maistrenko M.A.¹, Assistant of the Department of Pharmacy Management and Economics
(ORCID: 0000-0002-8074-8005)

Supervisor: **Nemyatykh O.D.**², Doctor of Pharmaceutical Sciences,
Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy

¹Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
9 Vysokovolt'naya str., Ryazan, 390026, Russian Federation

²St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: marina.maistrenko777@gmail.com

The work presents the results of the evaluation of the concepts of pharmacotherapy of pediatric patients with COVID-19 in international practice. The analysis of the range of drugs and treatment strategies in the context of etiologic, pathogenetic and symptomatic therapy is carried out. The relevance of research in the field of evaluating the effectiveness of individual treatment regimens, as well as the analysis of delayed consequences of pathology suffered in childhood under the conditions of using various approaches of pharmacotherapy is emphasized.

Keywords: COVID-19, children, drug provision.

REFERENCES

1. Clinical protocol for the treatment of children with a new coronavirus infection (COVID-19) who are hospitalized in medical organizations of the state healthcare system of Moscow / Osmanov I. M., Alekseeva E. I., Mazankova L. N., Zakharova I. N. [and etc.]; Edited by A. I. Khripun. Moscow: GBU NII OZMM DZM, 2021. 92 p. (in Russ)
2. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 13 January 2023, WHO/2019-nCoV/therapeutics/2023.1//World Health Organization. Available at <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/365584/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1-eng.pdf?sequence=1> (Accessed: 20.01.2023).
3. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.// National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (Accessed: 20.01.2023)
4. COVID-19 – guidance for management of children admitted to hospital and for treatment of non-hospitalised children at risk of severe disease.// British Paediatric Allergy, Immunity and Infection Group. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/covid-19-management-children-hospital-and-non-hospitalised> (Accessed: 20.01.2023)
5. dated June 24, 2022 No. 858 «On approval of (temporary) recommendations on the specifics of providing medical care to patients under the age of 18 with COVID-19 infection» // Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D0%B7_%D0%9C%D0%97_2022_858.pdf (Accessed: 20.01.2023). (in Russ)
6. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of COVID-19 coronavirus infections in children. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan // Lawyer. Available at: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=36043894 (Accessed: 20.01.2023) (in Russ)

УДК 339.138

РЕГУЛИРОВАНИЕ ИНТЕРНЕТ-РЕКЛАМЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БАД В РОССИИ И ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАНАХ

Махлакова А.А., студ. 3 курса (ORCID: 0009-0007-0510-4836)

Руководитель: **Халимова А.А.**, ст. преподаватель каф. экономики и управления (ORCID: 0000-0003-1875-062X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anna.maklakova@spcru.ru

В данной статье рассмотрены вопросы регулирования рекламы и продвижения лекарственных препаратов и биологически активных добавок в интернете в России и некоторых зарубежных странах. Выяснено, что, несмотря на принятые

изменения в законе «О рекламе», касающиеся интернет-рекламы, регулирование охватывает не все каналы продвижения, а многие интернет-площадки, такие как ВКонтакте и Дзен, имеют дополнительные ограничения.

Ключевые слова: *регулирование рекламы, российский фармацевтический рынок, фармацевтический маркетинг, Интернет, социальные сети, США, Китай, Аргентина.*

Реклама лекарственных препаратов (ЛП) и биологически активных добавок (БАД) все прочнее проникает в медийное пространство. По данным Яндекса в 2022 году пользователи вводили более 14 миллионов запросов, связанных с ЛП, в месяц [3]. Интернет становится частью повседневной жизни, поэтому все чаще потребители изучают информацию о ЛП и БАДах с помощью поисковой системы (рис. 1). По результатам опроса на Яндекс Взгляде, почти половина пользователей предпочитает покупать лекарства в интернете из-за удобства сравнения цен между аптеками [3]. Для фармацевтических компаний Интернет является одной из самых эффективных рекламных площадок. Интернет позволяет рекламодателям анализировать тренды в потребительском поведении. Для успешного запуска рекламной кампании необходимо учитывать все нюансы регулирования рекламы ЛП и БАД в Интернете. Для отслеживания мировых тенденций в продвижении товаров на фармацевтическом рынке можно рассмотреть опыт зарубежных стран.

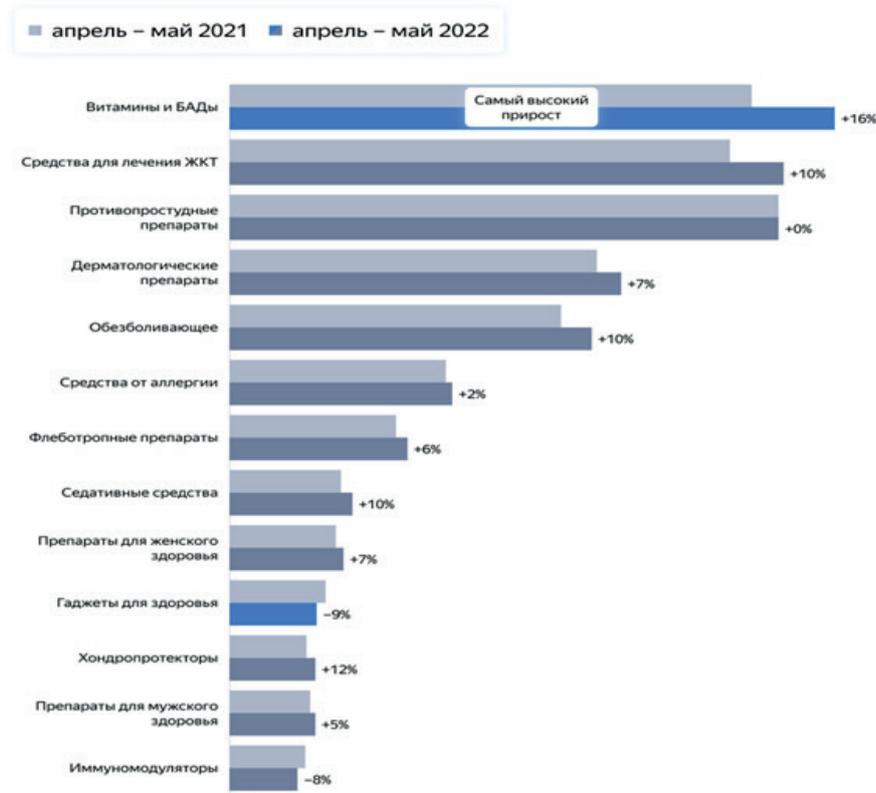


Рисунок 1. Прирост количества запросов по категориям товаров [3]

Цель работы: изучение регулирования интернет-рекламы ЛП и БАД в России и в ряде зарубежных стран.

Задачи работы: изучить основные нормативно-правовые требования к рекламе ЛП и БАД в России; рассмотреть изменения в Федеральном законе «О рекламе»; рассмотреть мировые тенденции в регулировании интернет-рекламы; изучить интернет-площадки и их основные требования к рекламе ЛП и БАД; рассмотреть пример рекламы в одной из самых популярных социальных сетей в России.

Вся реклама в интернете подчиняется Федеральному закону «О рекламе» от 13.03.2006 N 38-ФЗ [1]. Для рекламы ЛП и БАД выдвигаются особые требования, изложенные в статьях 24 и 25 соответственно. Стоит отметить, что для потребителей не разрешена реклама рецептурных лекарственных средств. Ограничения распространяются на все каналы продвижения рекламы. К основным интернет-каналам продвижения можно отнести: контекстную рекламу; таргетированную рекламу; поисковую оптимизацию сайта по ключевым запросам; продвижение в социальных сетях и размещение статей на веб-ресурсах. До 2022 года реклама ЛП и БАД в интернете регулировалась только с помощью закона «О рекламе» и правил площадок, на которых она размещалась. Но в эпоху цифровизации появилась необходимость в дополнительных требованиях, предъявляемых к интернет-рекламе.

В начале сентября 2022 года вступили в силу изменения в законе «О рекламе». Теперь рекламодатели, рекламодатели и операторы рекламных систем (ОРС) обязаны вносить в единый реестр интернет-рекламы (ЕРИР):

- информацию об объекте рекламирования;
- о формах, средствах и стоимости распространения рекламы в интернете;
- о типе рекламной кампании;
- и другие параметры.

Сбором, учетом и хранением информации об интернет-рекламе занимается Роскомнадзор. Полученные сведения хранятся не менее 5 лет. Федеральной антимонопольной службе (ФАС) и Федеральной налоговой службе (ФНС) предоставлен доступ к ЕРИР. Нововведения позволяют ФАС оперативнее реагировать на ненадлежащую рекламу, делают информацию о расходах доступной для всех участников рынка и облегчают ФНС проверку налогов.

В законе «О рекламе» появились не только дополнительные требования, но и новые термины:

1. ОРД – оператор рекламных данных. В его обязанности входит передача информации в ЕРИР. Статус ОРД могут получить такие операторы, как Яндекс, VK, Сбер, МТС, Озон и др.;

2. ОРС – оператор рекламной системы. Например, к ОРС относится ВКонтакте;

3. Креатив – рекламное сообщение;

4. Токен – уникальный числовой идентификатор, который содержит информацию о рекламодателе. Он добавляется к URL-адресу. По нему появляется возможность отследить рекламу в интернете. [2]

Также распространение рекламы в интернете не будет допускаться без маркировки. Маркировка подразумевает указание обозначения «реклама», присвоение токена и информации о производителе. Данные требования касаются только той рекламы, которая направлена на потребителей в России.

Новое регулирование вызвало много вопросов у всех участников цепочки интернет-рекламы. Ассоциация коммуникационных агентств России (АКАР) и Ассоциация развития интерактивной рекламы (АРИР) совместно с Роскомнадзором подготовили «Руководство для рекламодателей по подготовке к маркировке интернет рекламы и вступлению в силу изменений в закон «О рекламе» с 1 сентября 2022 года», в котором представлена схема взаимодействий при размещении интернет-рекламы (рис. 2). [10]

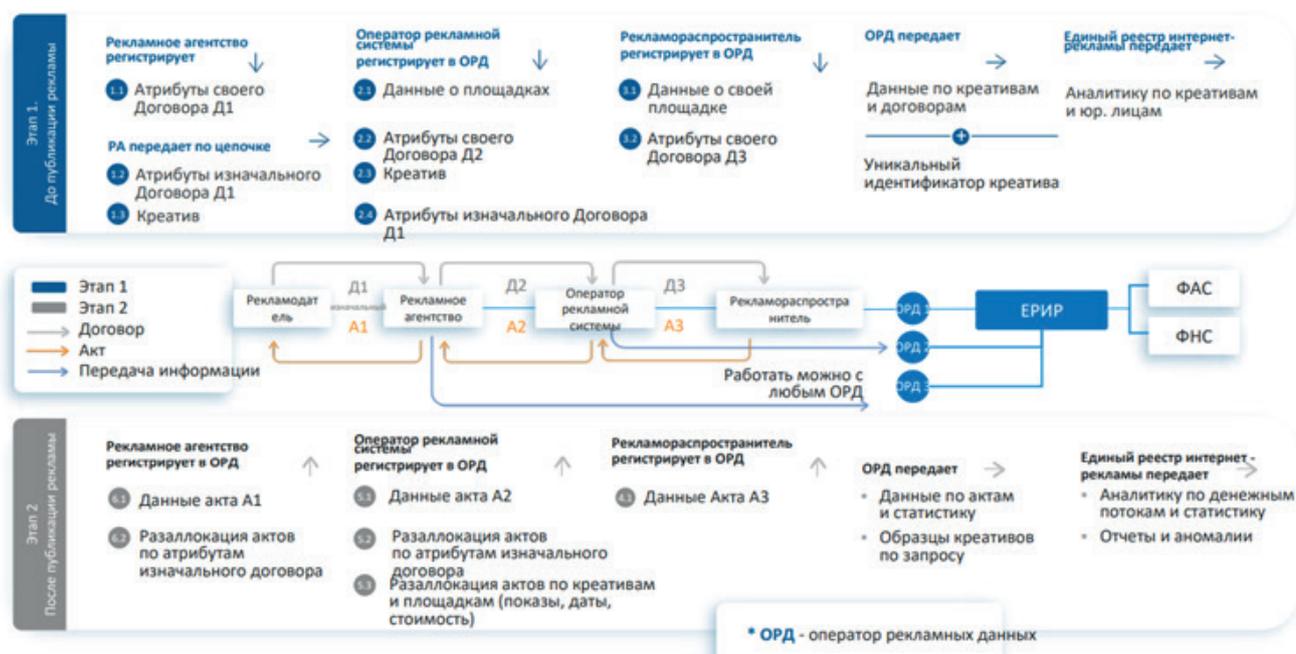


Рисунок 2. Взаимодействие всех участников цепочки интернет-рекламы [10]

При несоблюдении требований предусмотрен штраф от ФАС в размере от 100 тысяч до 500 тысяч рублей для организаций, а для ИП штраф составляет от 4000 до 20000 рублей. Также ФАС может вынести предупреждение для компании. При своевременном устранении нарушения можно избежать штрафа. Такой порядок наложения санкций напоминает систему в Соединенных Штатах Америки (США). При нарушении требований к рекламе, которые установлены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration, FDA), будет отправлено письмо с требованием приостановить или исправить рекламное сообщение. Но письмо может прийти уже после прекращения показа рекламы. В связи с этим FDA советует фармацевтическим компаниям создавать архивы веб-сайтов. В таких ситуациях с помощью веб-архива можно легко опровергнуть или объяснить предполагаемое нарушение, так как рекламу ЛП и БАД не обязательно отправлять на проверку перед ее размещением, поэтому пользователи могут увидеть рекламу раньше FDA.

В отличие от России и многих других стран, в США разрешена реклама рецептурных ЛП для широкой публики. Реклама рецептурных лекарственных средств и БАД должна соответствовать нормативным стандартам FDA. Федеральная торговая комиссия (The Federal Trade Commission, FTC) отвечает за регулирование рекламы безрецептурных лекарств. Интернет-реклама также подчиняется данным нормативным требованиям, но они никак не регулируют рекламу в Интернете и социальных сетях напрямую. Чтобы закрыть пробелы в регулировании интернет-рекламы, были выпущены специальные руководства от FDA. В них даются рекомендации по продвижению фармацевтических продуктов и ответы на популярные вопросы от заинтересованных сторон (например, от рекламных агентств, потребителей и фармацевтических компаний). [14]

В России информацию о рецептурных препаратах нельзя размещать на рекламных площадках, которые предназначены для обычных потребителей. При открытии страницы с информацией о рецептурном препарате можно заметить всплывающее окно, где нужно указать, что пользователь является врачом или фармацевтическим работником. Механизм проверки/подтверждения статуса посетителя должен быть на специализированных врачебных порталах и на официальном сайте компании. На порталах для врачей возможно размещение прямой рекламы в виде видеороликов и баннеров. [11]

В Интернете существуют множество сайтов, на которых размещаются отзывы о ЛП, в том числе и рецептурных. Это можно назвать слепой зоной для законодательного регулирования рекламы, так как у компаний появляется возможность покупать положительные отзывы об их препаратах, так как отзыв не является рекламой. Основываясь на отзывах, потребитель может начать заниматься «самолечением», что приведет к отрицательному воздействию на здоровье населения. Даже если отзыв не заказан фармацевтической компанией, а написан обычным потребителем без специального образования в фармацевтической области, нельзя быть уверенным в корректности предоставляемой информации.

Для рассмотрения мировых тенденций можно привести в пример особенности регулирования интернет-рекламы в Аргентине и Китае. В Аргентине онлайн-реклама безрецептурных лекарственных средств должна соответствовать Приложениям I и II к Постановлению Агентства по лекарственным средствам, пищевым продуктам и медицинским технологиям No 4,980/05. Согласно этому постановлению, интернет и социальные сети не могут быть использованы в качестве механизма прямой продажи. Что касается рецептурных препаратов, то продвижение через веб-страницы или любым другим способом через Интернет может быть адресовано только медицинским работникам при условии соблюдения требований, изложенных в Постановлении Министерства здравоохранения No627/07. [13]

В Китае, согласно временным мерам по управлению, интернет-реклама может иметь различные форматы, такие как текст, изображения, аудио, видео или другие формы на веб-сайтах, веб-страницах или в приложениях (таких как WeChat). В дополнение ко всем ограничениям, касающимся рекламы в целом, к интернет-рекламе применяются несколько дополнительных требований. Например, интернет-реклама не может мешать людям нормально пользоваться сетью. Всплывающие окна должны быть четко обозначены знаком закрытия, чтобы можно было быстро закрыть его. Рекламодатели не могут обманом заставить пользователей нажать на рекламный контент. Запрещается прикреплять рекламу или рекламную ссылку к электронным письмам, отправляемым рекламодателями или их агентами, без предварительного разрешения получателя. Также запрещено публиковать в интернете рекламу лекарств, отпускаемых по рецепту. Фармацевтическая реклама в интернете также требует разрешения Национального управления по лекарственным средствам, с учетом ограничений, применимых к рекламе лекарств. [15]

Интернет-реклама должна подчиняться не только требованиям Федерального закона, но и правилам интернет-площадки, на которой будет размещен креатив. У каждой площадки есть раздел «Справка» с подробными условиями работы, рекомендациями и требованиями к оформлению креативов. К примеру, рассмотрим требования к рекламным публикациям Яндекс. Компания Яндекс имеет право отклонить любой рекламный материал, даже не объяснив причину. Рекламные материалы не должны вызывать неприятные эмоции (например тревогу и отторжение); нагнетать страх, навязывать комплексы неполноценности и т.д. Показы публикаций с рекламой лекарственных средств и БАД ограничены только тематической площадкой, то есть реклама основана на интересах посетителей и привязана к контексту страницы. В публикации о лекарственных средствах необходимо разместить пометку «Есть противопоказания. Посоветуйтесь с врачом», которая должна занимать не менее 5% рекламной площади. Она может быть как в текстовом виде, так и в виде картинки. При рекламе БАД необходимо разместить пометку «БАД. Не является лекарством», которая должна занимать не менее 10% рекламной площади [12]. По данным Яндекса наиболее высокий процент онлайн продаж приходится на БАДы и витамины, поэтому следует уделять должное внимание к регулированию их рекламы. (рис. 3).

При размещении статьи в Дзене (до сентября 2022 года – Яндекс.Дзен) разрешено только упоминание действующего вещества в составе лекарства. Материал не должен содержать торговое название, марку препарата, конкретные дозировки и схемы приема препарата. В Дзене запрещены материалы, которые рекомендуют отказаться от похода к врачу или призывают лечиться самостоятельно. Публикации не должны ставить под угрозу жизнь и здоровье аудитории. Публикации с упоминанием БАД разрешены. Модерация имеет право не принять изображения, которые могут шокировать или вызвать негативные эмоции. Также в рекламе нельзя использовать картинки, изображающие болезни, медицинские процедуры и операции. [4]

Реклама в социальных сетях позволяет проще взаимодействовать с покупателями и завоевывать их доверие. После блокировки зарубежных социальных сетей ежемесячная аудитория ВКонтакте в России составила рекордные 73,4 миллиона человек (по данным пресс-службы ВКонтакте) [8]. Такое увеличение посещаемости площадки привлекает рекламодателей. Реклама лекарственных средств и БАД в этой социальной сети должна сопровождаться дисклеймером. Необходимо отправлять документы и ссылку на рекламный материал в Поддержку для согласования рекламы. Существует два типа рекламы: официальная (таргетированная) и неофициальная (реклама в сообществах). Рекламные объявления отображаются среди нерекламных постов в новостной ленте. Таргетированная реклама показывается определенным пользователям. Такая реклама повышает узнаваемость препарата, нежели его продажи. В социальной сети ВКонтакте при рекламе ЛП обязателен таргетинг от 18 лет. Пример таргетированной рекламы капсул Нурофена (рис. 4).

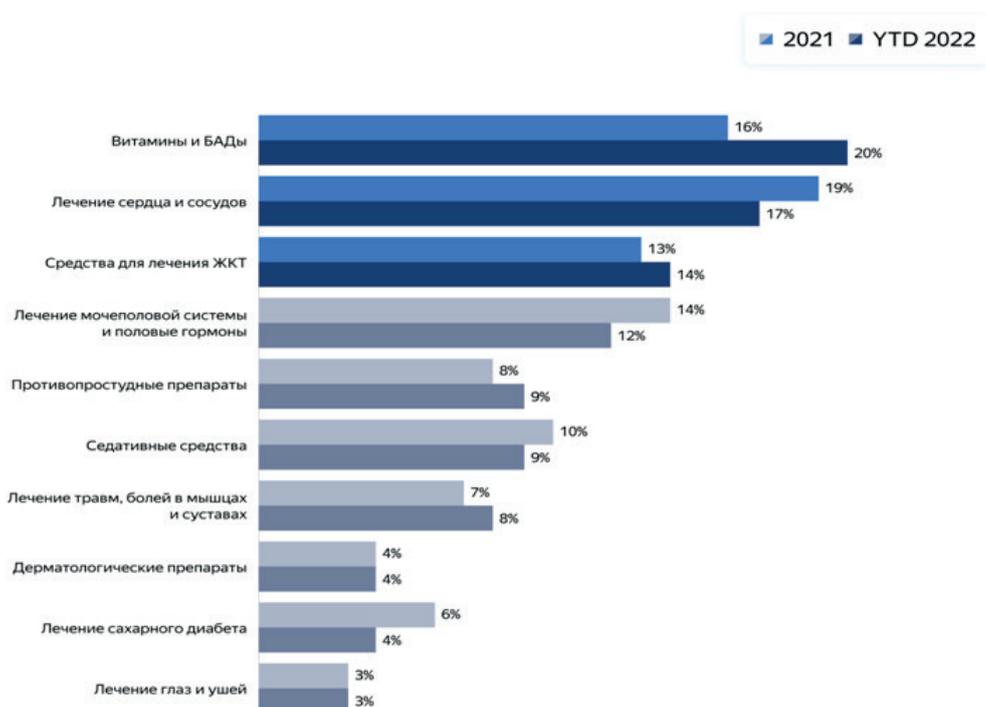


Рисунок 3. Распределение онлайн-продаж за 2021-2022 год [3]

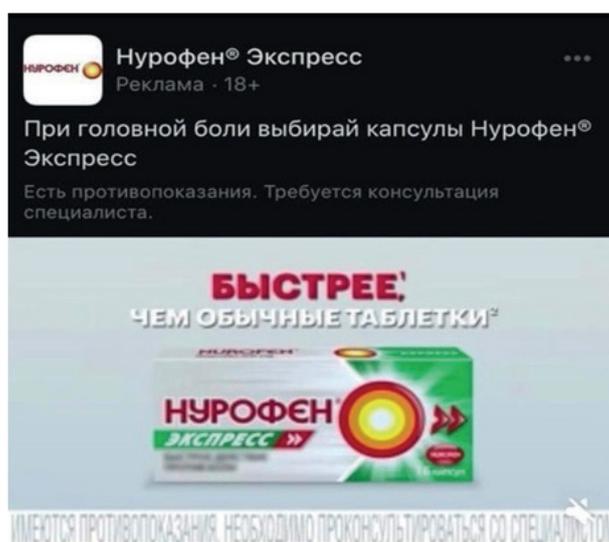


Рисунок 4. Пример рекламы лекарства в социальной сети ВКонтакте

Реклама была размещена в виде поста с видеороликом до 10 секунд. Это один из самых популярных форматов рекламы. Также популярны баннеры с постом, в котором упоминается сам препарат и его свойства. На рисунке 4 можно заметить, что указано возрастное ограничение, есть пометка, что пост является рекламой. Имеется дисклеймер, который предупреждает, что у средства есть противопоказания и требуется консультация специалиста.

В неофициальной рекламе существенную роль играет сообщество, в котором планируется размещение рекламы. Если паблик имеет достаточно лояльную аудиторию, то к рекламе могут относиться как к рекомендации от самого сообщества. Ниже приведен пример рекламы БАДа в сообществе (рис. 5). Тематика сообщества носит медицинский характер, что повышает заинтересованность аудитории в данном препарате.

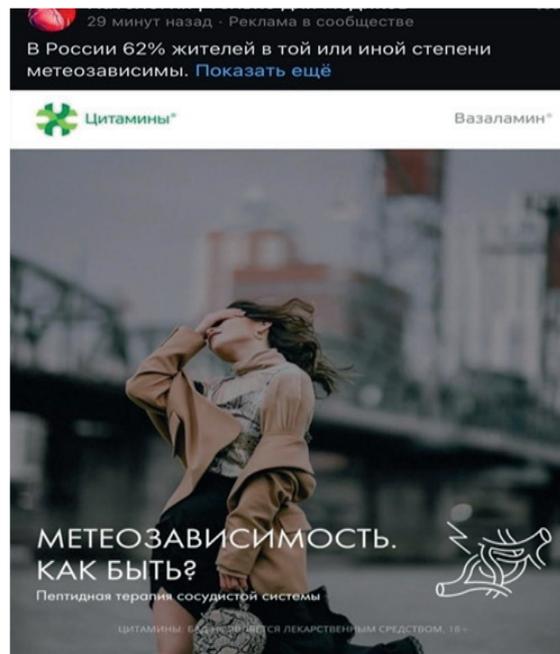


Рисунок 5. Пример рекламы БАДа в социальной сети ВКонтакте

Реклама БАДа интегрирована в статью о метеозависимости, где упоминается БАД и его помощь в борьбе с симптомами метеозависимости. Видимый текст рекламы сокращен до 48 символов, это одно из требований ВКонтакте, поэтому для просмотра полного текста необходимо нажать на «Показать еще». Сверху располагается метка «Реклама в сообществе». В конце статьи имеется ссылка на официальный сайт фармацевтической компании и дисклеймер «БАД не является лекарством. Для лиц старше 18 лет». При выборе сообщества для рекламы необходимо изучить целевую аудиторию, ее активность и охват постов [9].

Telegram обновил правила своей рекламной платформы. Если ЛП прошли соответствующую сертификацию, то их разрешено рекламировать. Примером запрещенных рекламных продуктов служат пищевые добавки и БАДы, которые применяются с целью снижения или набора веса, а также средства для беременных. Но только крупные рекламодатели могут воспользоваться платформой Telegram. [7]

В Кодексе надлежащей практики Ассоциации международных фармацевтических производителей (АИРМ), который задает высокие этические стандарты деятельности фармацевтических компаний имеются общие положения продвижения фармацевтических продуктов в сети Интернет. В пунктах 2.5.3 и 2.5.4 говорится, что:

2.5.3 «Привлечение фармацевтической компанией рекламных агентств, а также иных лиц для продвижения фармацевтических продуктов в сети Интернет не снимает с фармацевтической компании ответственности за нарушение положений настоящего Кодекса.

2.5.4 Действие настоящего Кодекса распространяется на продвижение фармацевтических продуктов на территории Российской Федерации на любых веб-сайтах независимо от места осуществления хостинга и зоны доменного имени, а также местонахождения и внутренних политик фармацевтической компании, продвигающей фармацевтический продукт» [6]

Кодекс учитывает изменения в законодательном регулировании, опыт Ассоциации по рассмотрению этических споров, а также общие тенденции этического регулирования в мире.

Заключение. Фармацевтические компании во всех странах в значительной степени полагаются на Интернет для продвижения своей продукции. Из-за отсутствия конкретных правил регулирующие органы подходили к деятельности в Интернете с точки зрения общих принципов рекламы, адаптируя их к онлайн среде. При этом следует отметить, что развивается не только интернет-реклама, но и её регулирование. Рекламодателям и рекламодателям приходится адаптироваться к изменениям в законе «О рекламе». Тем не менее, ряд вопросов о контроле рекламы и иных способов продвижения в сети лекарственных средств (особенно рецептурных), остается без должного регулирования, что влечет за собой риск увеличения количества нарушений со стороны рекламодателя и рекламодателя, а так же фактов самолечения со стороны пациентов. Учитывая возросшую важность интернет-рекламы и продвижения, следует ожидать, что будут происходить изменения в нормативно-правовом регулировании.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.00.00 Экономика и экономические науки

06.81.55 Сбыт продукции, маркетинг

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон «О рекламе» от 13.03.2006 N 38-ФЗ // СПС КонсультантПлюс. URL:https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_58968/ (Дата обращения 30.01.2023)

2. О порядке учета интернет-рекламы // Роскомнадзор. Федеральная служба по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. URL: <https://rkn.gov.ru/news/rsoc/news74492.htm> (Дата обращения 30.01.2023)
3. Как пользователи Яндекса в 2022 году ищут лекарственные препараты в интернете // Yandex.ru. URL : <https://yandex.ru/adv/solutions/practicums/kak-polzovateli-yandexa-v-2022-godu-ishchut-lekarstvennye-preparaty-v-internete> (Дата обращения 30.01.2023)
4. Требования к контенту // Dzen.ru. URL: <https://dzen.ru/help/requirements/rules.html#pharmacy> (Дата обращения 30.01.2023)
5. Зеленина Д. Д. Внедрение digital-инструментов в фармацевтический маркетинг под влиянием COVID-19 / Д. Д. Зеленина, Д. А. Копылова // Молодая фармация – потенциал будущего : Сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 апреля 2022 года. Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. С. 1058-1063..
6. КОДЕКС надлежащей практики Ассоциации международных фармацевтических производителей (AIPM) // АМФП. Ассоциация международных фармацевтических производителей. URL: https://aipm.org/Ethics/AIPM_Code_of_Practice_2022_en-rus_v2.pdf (Дата обращения 30.01.2023)
7. Telegram Info // Telegram. URL: <https://t.me/tginfo/3368> (Дата обращения 30.01.2023)
8. ВКонтakte подвела итоги первого квартала 2022 года: количество российских пользователей в месяц – 73,4 млн, ежедневных просмотров VKVideo – 2,45 млрд. // Vk.com URL: <https://vk.com/press/q1-2022-results> (Дата обращения 30.01.2023)
9. Ограничения рекламы медицинских товаров и услуг // Vk.com. URL: <https://vk.com/faq10042> (Дата обращения 30.01.2023)
10. Руководство для рекламодателей по подготовке к маркировке интернет рекламы и вступлению в силу изменений в закон «О рекламе» с 1 сентября 2022 года // АКАР, АРИР. White paper. Июль 2022. URL: https://interactivead.ru/wp-content/uploads/2022/07/arir22_wp_about_advertising.pdf (Дата обращения 30.01.2023)
11. Шарловский К. Продвижение Rx-препаратов в Интернете. О чем молчит рекламное законодательство // Cljournal.ru Конкуренция и право : журнал. 2021. N 4. URL: <https://cljournal.ru/vybor/231/> (Дата обращения 30.01.2023)
12. Требование к рекламным публикациям // Yandex.ru URL: <https://yandex.ru/support/promopages/requirements/adv-rules.html> (Дата обращения 30.01.2023)
13. The Agency of Medicines, Food, and Medical Technology (ANMAT) // ANMAT. URL: <https://www.argentina.gob.ar/anmat> (Дата обращения 25.02.2023)
14. Prescription Drug Advertising. Questions and answers. // FDA. URL: <https://www.fda.gov/drugs/prescription-drug-advertising/prescription-drug-advertising-questions-and-answers> (Дата обращения 25.02.2023)
15. National Medical Products Administration (NMPA) // NMPA. URL: <http://english.nmpa.gov.cn/> (Дата обращения 25.02.2023)

SUMMARY

REGULATION OF INTERNET ADVERTISING OF MEDICINAL PRODUCTS AND DIETARY SUPPLEMENTS IN RUSSIA AND FOREIGN COUNTRIES

Maklakova A.A., 3rd year student (ORCID: 0009-0007-0510-4836)

Academic advise: Khalimova A.A., Assistant Professor of the Department of Economics and Management (ORCID 0000-0003-1875-062X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: anna.maklakova@spcpcu.ru

This article discusses the regulation of advertising and promotion of medicines and dietary supplements on the Internet in Russia and some foreign countries. It was found that, despite the changes adopted in the law «On Advertising» concerning Internet advertising, the regulation does not cover all promotion channels, and many Internet sites such as VKontakte and Dzen have additional restrictions.

Keywords: *advertising regulation, Russian pharmaceutical market, pharmaceutical marketing, Internet, social networks, USA, China, Argentina.*

REFERENCES

1. Federal Law «On Advertising» dated 13.03.2006 N 38-FZ // SPS ConsultantPlus. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_58968/ (accessed 30.01.2023) (In Russ)
2. About the accounting procedure for Internet advertising // Roskomnadzor. The federal service for supervision of communications, information technology and mass media. URL: <https://rkn.gov.ru/news/rsoc/news74492.htm> (accessed 30.01.2023) (In Russ)

3. How Yandex users are looking for medicines on the Internet in 2022 // Yandex.ru. <https://yandex.ru/adv/solutions/practicums/kak-polzovately-yandexa-v-2022-godu-ishchut-lekarstvennye-preparaty-v-internete> (accessed 30.01.2023) (In Russ)
4. Content requirements // Dzen.ru URL:<https://dzen.ru/help/requirements/rules.html#pharmacy> (accessed 30.01.2023) (In Russ)
5. Zelenina, D. D. Introduction of digital tools in pharmaceutical marketing under the influence of COVID-19 // D. D. Zelenina, D. A. Kopylova // Young pharmacy – the potential of the future : A collection of materials of the XII All-Russian Scientific conference of students and postgraduates with international participation, St. Petersburg, March 14 – April 18, 2022. Saint Petersburg: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. P. 1058-1063. (In Russ)
6. CODE of Good Practice of the Association of International Pharmaceutical Manufacturers (AIPM) // AIPM. Association of International Pharmaceutical Manufactures. URL: https://aipm.org/Ethics/AIPM_Code_of_Practice_2022_en-rus_v2.pdf (accessed 30.01.2023) (In Russ)
7. Telegram Info//Telegram. URL: <https://t.me/tginfo/3368> (date of application 30.01.2023) (In Russ)
8. The press service of VKonatk. VKontakte summed up the results of the first quarter of 2022 : amount of Russian users per month – 73.4 mln., daily views of VKBideo – 2.45 bn. // URL: <https://vk.com/press/q1-2022-results> (accessed 30.01.2023) (In Russ)
9. VKontakte advertising. Restrictions on advertising of medical products and services // Vk.com. URL: <https://vk.com/faq10042> (accessed 30.01.2023) (In Russ)
10. Guidelines for advertisers on preparing for the labeling of online advertising and the entry into force of amendments to the law «On Advertising» from September 1, 2022 // AKAR, ARIR White paper. July 2022. URL:https://interactivead.ru/wp-content/uploads/2022/07/arir22_wp_about_advertising.pdf (accessed 30.01.2023) (In Russ)
11. Sharlovsky K. Promotion of Rx drugs on the Internet. What advertising legislation is silent about// Cljournal.ru Competition and Law: journal. N 4, 2021 URL: <https://cljournal.ru/vybor/231/> (accessed 30.01.2023) (In Russ)
12. Yandex advertising publication requirement // Yandex.ru. URL:<https://yandex.ru/support/promopages/requirements/adv-rules.html> (accessed 30.01.2023) (In Russ)
13. The Agency of Medicines, Food, and Medical Technology (ANMAT) // ANMAT. URL: <https://www.argentina.gob.ar/anmat> (accessed 25.02.2023)
14. Prescription Drug Advertising. Questions and answers. // FDA. URL: <https://www.fda.gov/drugs/prescription-drug-advertising/prescription-drug-advertising-questions-and-answers> (accessed 25.02.2023)
15. National Medical Products Administration (NMPA) // NMPA. URL: <http://english.nmpa.gov.cn/> (accessed 25.02.2023)

УДК 331.108

ВЫЯВЛЕНИЕ МОТИВАЦИОННЫХ ТИПОВ БУДУЩИХ СОТРУДНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Малащенко Е.В., студ. 4 курса

Руководитель: Сафронова Ж.С., к. пед. н., доцент (Author ID: 430717, ORCID: 0000-0003-2231-5655)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: ekaterina.malashchenko@spspu.ru

В статье описаны значение и роль типов мотивации будущих сотрудников фармацевтических и биотехнологических компаний. Показаны результаты эмпирического исследования мотивационных типов студентов бакалавриата 4 курса Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета. Выявлены главные характеристики мотивации, что может стать основой для развития принципов работы с персоналом фармацевтических и биотехнологических компаний.

Ключевые слова: *мотивация, мотивационный тип, фармацевтическое предприятие, биотехнологическая компания, сотрудники.*

В настоящее время фармацевтическая отрасль является одной из ключевых отраслей в экономической сфере России. Именно фармацевтика выступает в качестве необходимой составляющей национальной и политической безопасности государства, а также высокодоходный и быстроразвивающийся сегмент экономики. Согласно аналитическим данным, передовыми странами являются те, в которых высокоразвиты рынки образования, медицинских услуг и фармацевтика, то есть все рынки, имеющие социальную направленность [1]. Фармацевтическая отрасль имеет социальную значимость: ее функционирование влияет как на здоровье отдельного человека, так и на здравоохранение в целом. Поэтому одной из главных задач является организация эффективного профессионального развития сотрудников, поскольку от персонала зависит деятельность и продуктивность фармацевтического предприятия.

В теории исследование и анализ мотивационных профилей очень востребованы для различных компаний. Однако практика показывает недостаточное внимание к выявлению типов мотивации сотрудников фармацевтических и биотехнологических компаний, исследований по данной тематике не было обнаружено. Это создает определенные трудности в работе с персоналом, так как не позволяет сформировать продуманную систему мотивации, учитывающую

все нюансы стимулирования на предприятии. Фармацевтические организации характеризуются специфическим видом деятельности и условиями труда, что должно отражаться на всей системе стимулирования, учитывающей определенные мотивационные типы сотрудников, которые имеют собственные потребности, не всегда совпадающие с представлениями работодателя о них.

Если мотивация является деятельностью, имеющей целью активизировать трудовой коллектив и каждого работающего в организации и побудить сотрудников эффективно трудиться для выполнения целей, сформулированных в планах организации, то стимулирование – это процесс внешнего воздействия на человека посредством значимых для него потребностей, побуждающий его к определенным действиям. Для эффективного применения системы мотивации нужно уметь определять категории сотрудников по мотивационным типам и адресно применять, имеющиеся в арсенале руководителя меры мотивации и стимулирования к различным типам работников [2]. Начинать данный процесс нужно с начала привлечения, отбора и приема персонала на фармацевтические и биотехнологические предприятия.

Методология исследования. Было проведено пилотное исследование, целью которого являлось выявление мотивационных типов будущих сотрудников фармацевтических и биотехнологических компаний. В качестве метода исследования выбран социологический опрос-анкетирование по методике «Мотуре В.И. Герчикова» имеющий достаточную валидность и надежность, положительно зарекомендовавшей себя в практике менеджмента. В методику также были включены вопросы о направлении подготовки и гендерном признаке. Анализ и обработка результатов проведены с помощью Google-Forms. В опросе приняли участие студенты 4 курса Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, которые обучаются на направлениях химической технологии и биотехнологии. Выборка имела случайный характер и составила 64 студента, которые планируют в дальнейшем связать свою жизнь с фармацевтической отраслью и стать сотрудниками фармацевтических и биотехнологических компаний. Количество ответов студентов, обучающихся на направлении «Биотехнология» составило 19 человек, на направлении «Химическая технология» – 45 человек. Количество мужчин, принявших участие в опросе – 10 человек, количество женщин – 54 человека.

В. И. Герчиков, разработал типологическую концепцию трудовой мотивации, связывающую трудовое поведение сотрудника (активное, конструктивное, пассивное, деструктивное) и тип его мотивации (на достижение или на избегание) [4]. Выделяют 5 мотивационных типов: инструментальный, профессиональный, патриотический, хозяйский и люмпенизированный, каждый из которых имеет характерные черты.

Таблица – Доминирующие мотивы мотивационных типов

Мотивационный тип	Доминирующие мотивы
Инструментальный	Интересует цена и оплата труда, обоснованность цены за свою трудовую деятельность; желание обеспечить собственную жизнь самостоятельно
Профессиональный	Интересует содержание работы, творчество и разнообразие, возможность развития и самосовершенствования; считает важным признание профессиональных навыков
Патриотический	Важна причастность к трудовой деятельности и коллективу, всеобщее признание; необходима идея, которая будет продвигать процесс
Хозяйский	Ответственность за собственные действия и поступки; самостоятельность; важна свобода действий и отсутствие контроля
Люмпенизированный	Отсутствие предпочтений и стремлений к обучению, повышению квалификации; избегание ответственности; низкая активность; стремление к минимизации усилий

Задачей опроса-анкетирования является определение соотношения мотивационных типов по направлениям подготовки «Химическая технология» и «Биотехнология», а также по гендерному признаку.

Результаты исследования. Анализ ответов респондентов показал следующее. Если рассматривать «Биотехнологию», то 12 человек (63,2%) соответствуют инструментальному мотивационному типу, 5 человек профессиональному (26,2%), 1 человек – профессиональному и люмпенизированному, 1 человек – инструментальному и хозяйскому. Стоит отметить следующие результаты. Во-первых, среди респондентов, обучающихся на направлении «Биотехнология» отсутствуют те студенты, которые соответствовали бы патриотическому, хозяйскому и люмпенизированному типам. Также были выявлены студенты, чьи результаты показывали наличие двух мотивационных типов.

Что касается направления «Химическая технология», результаты оказались следующими: 26 человек (57,8%) соответствуют инструментальному мотивационному типу, 14 человек профессиональному (31,1%), 3 человека профессиональному и инструментальному (6,7%), 2 человека – профессиональному и хозяйскому (4,4%). В данном случае также отсутствуют студенты с патриотическим, хозяйским и люмпенизированным типами. Аналогично выявлены студенты с двумя мотивационными типами. Однако они не соответствуют наборам типов, которые были получены у биотехнологов.

По данным, представленным на рисунке 1, можно сделать вывод о том, что среди химиков-технологов и биотехнологов наиболее распространены инструментальный и профессиональный мотивационные типы, т.е. им важен заработок, цена труда, а также возможность самореализации в профессиональной деятельности и признание их профессиональных навыков.

Мотивационные типы студентов по направлениям подготовки

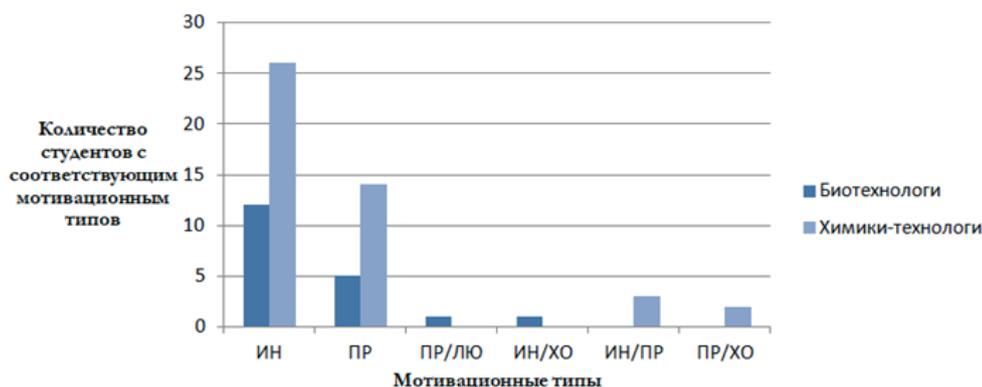


Рисунок 1. Мотивационные типы студентов по направлениям подготовки

Анализ результатов опроса позволил выявить особенности мотивационных типов в зависимости от гендерного признака (рис. 2).

У мужчин: 5 человек (50%) соответствуют инструментальному типу, а другие 5 (50%) – профессиональному. У девушек: 33 человека (61,1%) соответствует инструментальному типу, 14 человек (25,9%) – профессиональному, 1 человек (1,9%) – профессиональному и люмпенизированному, 1 человек (1,9%) – инструментальному и хозяйскому, 3 человека (5,5%) – профессиональному и инструментальному, 2 человека (3,7%) – профессиональному и хозяйскому.

Мотивационные типы студентов по гендерному признаку

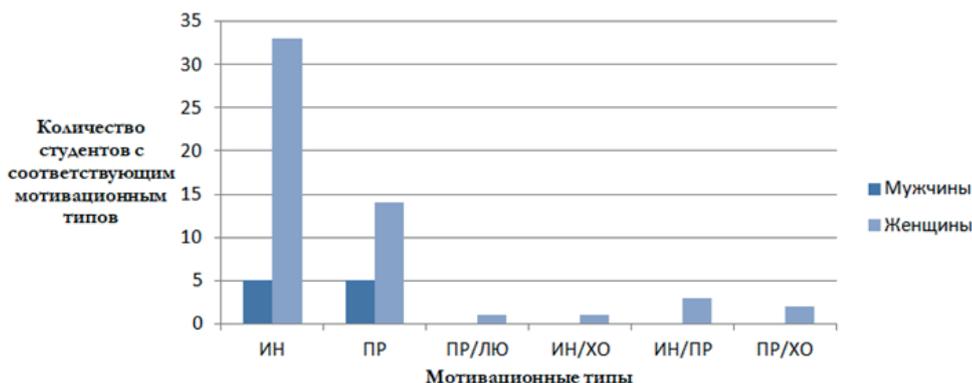


Рисунок 2. Мотивационные типы студентов по гендерному признаку

Как можно заметить, среди мужчин присутствуют четко выраженные мотивационные типы: инструментальный и профессиональный. Однако среди девушек есть 7 человек, которые соответствуют двум каким-либо мотивационным типам одновременно.

Также среди мужчин и женщин не было выявлено патриотического, хозяйского и люмпенизированного типов.

Заключение. На основании проведенного опроса-анкетирования можно сделать вывод о том, что будущие сотрудники фармацевтических компаний относятся, в большинстве своем, к инструментальному и профессиональному типам. Большинству студентов 4 курса важна заработная плата, возможность обеспечения самостоятельной жизни и собственных потребностей, которые лежат за пределами профессиональной деятельности, а также важны профессиональный рост и развитие, применение знаний на практике и содержание работы.

В ходе исследования было выявлено отсутствие таких мотивационных типов, как патриотический, хозяйский и люмпенизированный (в однозначном виде). Тот факт, что среди студентов-респондентов 4 курса нет люмпенизированного мотивационного типа, говорит о заинтересованности и, так называемой, мотивации на достижение различными путями.

При разработке мероприятий по организации труда персонала учитываются множество различных факторов, одним из которых является внутренняя мотивация к трудовой деятельности. Во время планирования профессионального развития руководство должно принимать во внимание индивидуальные особенности и качества каждого работника, включая мотивационный тип личности, который показывает доминирующие мотивы сотрудников, побуждающие их работать. В зависимости от преобладающего мотивационного типа есть возможность выбрать соответствующее направление для профессионального развития работника, что позволит улучшить качество его работы и его физическое и эмоциональное состояние.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.00.00. Экономика и экономические науки

06.81.65. Кадры предприятия. Организация труда. Условия труда. Оплата труда. Заработная плата на предприятии

ЛИТЕРАТУРА

1. Терелецкова Е. В., Габдрахманова, Н. С. Мотивация управленческого персонала фармацевтической отрасли // Экономика и управление: научно-практический журнал. 2020. N 1 (151). С. 66-69.
2. Чиркова Ю. Д., Лазарева Л. А. Определение мотивационных типов специалистов сестринского дела // Символ науки: международный научный журнал. 2015. N 6. С. 319-322.
3. Помаскина А. Ю. Особенности управления профессиональным развитием сотрудников различных мотивационных типов // Молодой ученый. 2021. N 4 (346). С. 203-205.
4. Харченко В. С. Мотивация и мотивационные профили сотрудников современных организаций // Социологическая наука и социальная практика. 2021. Т. 9. N 1. С. 156-171.
5. Афанасьева Т. Г. Результаты анализа системы мотивации персонала аптечной организации // Инновации и инвестиции. 2019. N 4. С. 112-115.

SUMMARY

IDENTIFICATION OF MOTIVATIONAL TYPES
FUTURE EMPLOYEES OF PHARMACEUTICAL ENTERPRISESMalashchenko E.V., stud. 4th yearsSupervisor: **Safronova Zh.S.**, Candidate of Sciences in Pedagogy, Associate Professor

(Author ID: 430717, ORCID: 0000-0003-2231-5655)

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popov St. 14, Russian Federation

E-mail: ekaterina.malashchenko@spcpu.ru

The article describes the meaning and role of motivation types of future employees of pharmaceutical and biotechnology companies. The results of empirical study of motivational types of 4th year undergraduate students of St. Petersburg University of Chemistry and Pharmacy are shown. The main characteristics of motivation are revealed, which can be the basis for the development of principles of working with personnel of pharmaceutical and biotechnology companies.

Keywords: *motivation, motivational type, pharmaceutical company, biotechnology company, employees.*

REFERENCES

1. Tereletska E. V., Gabdrakhmanova, N. S. Motivation of managerial staff in the pharmaceutical industry // Scientific and Practical Journal. 2020. N 1 (151). P. 66-69. (in Russ)
2. Chirkova Y. D., Lazareva L. A. Determination of motivational types of nursing professionals // International Scientific Journal. 2015. N 6. P. 319-322. (in Russ)
3. Pomaskina A. Peculiarities of managing professional development of employees of different motivational types // Young scientist. 2021. N 4 (346). P. 203-205. (in Russ)
4. Kharchenko V. S. Motivation and motivational profiles of employees in modern organisations // Sociological Science and Social Practice. 2021. Vol. 9. N 1. C. 156-171. (in Russ)
5. Afanasyeva T. G. Results of the analysis of the staff motivation system of a pharmacy organization // Innovations and investments. 2019. N 4. P. 112-115. (in Russ)

УДК 61:615.1

ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
О СИСТЕМЕ МАРКИРОВКИ «ЧЕСТНЫЙ ЗНАК»

Мальгина К.С., студ. 5 курса

Руководитель: **Новокрещенова И.Г.**, д.м.н., проф. (ORCID: 0000-0002-8814-2331, ResearcherID: AAD-4246-2021)

Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского

410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, Российская Федерация

E-mail: kristina.malyginaa@yandex.ru

В статье представлены результаты анкетирования посетителей аптек города Саратова и Саратовской области, проведенного с целью изучения отношения населения к введению Data Matrix кода в обязательную маркировку лекарственных препаратов. На основе полученных данных была проанализирована информированность респондентов о существовании Data Matrix кода и системе «Честный ЗНАК», об использовании специально разработанного для потребителей приложения «Честный ЗНАК».

Ключевые слова: лекарственные препараты, система маркировки, потребители, Data Matrix код, Честный ЗНАК, прослеживаемость товаров.

В целях препятствия обращения недоброкачественных, фальсифицированных и контрафактных лекарственных препаратов, ООО «Центр Развития Перспективных Технологий» (ООО «ЦРПТ») разработал федеральную государственную информационную систему мониторинга движения лекарственных препаратов (ФГИС МДЛП), в которой с использованием Data Matrix кода осуществляется прослеживание движения препаратов по всей цепочке поставок: от производителя до конечного потребителя. Согласно Постановлению Правительства РФ от 14.12.2018 N 1556, с 1 июля 2020 года нанесение Data Matrix кода и передача в ФГИС МДЛП сведений обо всех операциях, производимых с лекарственными препаратами, – являются обязательными [1]. Благодаря внедрению системы прослеживаемости, потребитель может самостоятельно проверить качество лекарственных препаратов, а также сообщить об обнаруженных нарушениях в соответствующий контрольный орган через специально разработанное приложение «Честный ЗНАК» [2].

Цель. Изучение информированности и заинтересованности потребителей в системе маркировки «Честный ЗНАК».

Материалы и методы. Проведен опрос населения методом анонимного анкетирования (с использованием Google-формы) с помощью специально разработанной анкеты (21 вопрос) и статистическая обработка результатов, включая расчет абсолютных и относительных показателей, ошибок среднего, оценки достоверности различия средних и относительных величин с помощью критерия Стьюдента, подтверждение статистической значимости различий относительных показателей расчетом непараметрического критерия Пирсона.

В анкетировании принял участие 151 посетитель аптек г. Саратова и Саратовской области с октября 2022 года по февраль 2023 года. Среди опрошенных преобладали лица женского пола (68,2%), средний возраст респондентов составил $37,70 \pm 1,18$ лет. Доля лиц, имеющих высшее образование, составила 58,3%, среднее профессиональное образование – 41,7%.

Результаты и обсуждение. Замечали нанесенный на упаковку лекарственных препаратов Data Matrix код 51,0% опрошенных, 33,1% не замечали и 15,9% затруднились ответить. О системе маркировки «Честный ЗНАК» знают чуть большее число респондентов (53,6%), не знают – 37,7% и 8,6% затруднились ответить. Среди респондентов, которые знают о системе «Честный ЗНАК» (81 респондент), замечали Data Matrix код на упаковках лекарственных препаратов 58 респондентов, 13 не замечали и 11 затруднились ответить. Можно предположить, что данная категория товаров либо не интересна потребителям, либо они недостаточно о ней информированы. При расчете непараметрического критерия Пирсона, связи между полом, возрастом, уровнем образования и информированностью респондентов о наличии на упаковке лекарственных препаратов Data Matrix кода и о системе «Честный ЗНАК» не установлено. Из респондентов, которые не знали о системе «Честный ЗНАК» или затруднились ответить (70 респондентов), 68,6% указали, что им было бы интересно отсканировать и проверить качество товаров аптечного ассортимента.

Система «Честный ЗНАК» является инструментом общественного контроля, который заключается в возможности потребителей защитить собственные права. Для этой цели ООО «ЦРПТ» разработал специальное мобильное приложение «Честный ЗНАК». Среди респондентов, которые знают о системе «Честный ЗНАК» (81 респондент), приложением не пользуются 44 респондента, у 37 респондентов есть приложение.

На данный момент с помощью приложения можно отсканировать товары следующих категорий: молочная продукция, лекарства, упакованная вода, обувь, товары легкой промышленности, духи и туалетная вода, табак, шины и покрышки, шубы, фотоаппараты и лампы-вспышки. Также можно сканировать товары, для которых пока проводится эксперимент, т.е. обязательная маркировка еще не введена: велосипеды, антисептики, медицинские изделия, БАДы к пище, пиво и слабоалкогольные напитки. Респонденты, у которых есть приложение, чаще всего сканировали такие товарные категории, как лекарства (28 респондентов) и молочная продукция (23 респондента) (рисунок).



Рисунок. Сканируемые товарные категории (количество респондентов)

Большинство опрошенных не выявляли недоброкачественных товаров с помощью приложения: из 37 респондентов выявляли 6 респондентов, ими было обнаружено 6 недоброкачественных товаров в категории молочная продукция, 3 – в категории лекарства и один товар в категории обувь.

Наличие дополнительного функционала в приложении повышает заинтересованность потребителя в нем. Функция «Поиск лекарств» позволяет потребителю найти необходимый лекарственный препарат. Информация об аптеках, в которых он есть в наличии, отображается на карте, данные обновляются раз в сутки. Функцией «Поиск лекарств» пользуются 12 респондентов из 37, имеющих приложение. Как и среди респондентов, которые знают о системе «Честный ЗНАК» (81 респондент), так и среди не знающих и затруднившихся ответить (70 респондентов), большинство заинтересовалось данной функцией – 56,8% и 65,7% соответственно.

С помощью функции «Будильник лекарств» можно создать напоминание о приеме препарата, дополнительно «Будильник» сообщит об истечении его срока годности. Функцией «Будильник лекарств» пользуются 4 респондента из 37, имеющих приложение. Среди респондентов, которые знают о системе «Честный ЗНАК» (81 респондент) заинтересовались всего 45,7%, не интересна данная функция 49,4% опрошенных. Среди не знающих о системе и затруднившихся ответить (70 респондентов), заинтересовались функцией чуть больше людей – 55,7%. Можно сделать вывод, что данная функция интересует потребителей меньше, чем функция «Поиск лекарств».

Для привлечения потребителей в период с 10 января по 30 января и с 21 ноября по 25 декабря 2022 года в приложении «Честный ЗНАК» проводились акции с денежными призами. Потребителям предлагалось отсканировать определенное количество товаров с маркировкой за все время акции, разместить пост в социальных сетях с хэштегом #честныйзнака и подписаться на социальные сети «Честного ЗНАКА». Была выявлена низкая заинтересованность в проводимых в приложении акциях, в них участвовало всего 3 респондента из 37, имеющих приложение.

О системе «Честный ЗНАК» респонденты чаще всего узнавали в процессе осуществления профессиональной деятельности – 29 респондентов, 27 опрошенных узнали о системе от знакомых или друзей и 15 – благодаря рекламе в СМИ (интернет, телевидение, радио). Меньше всего узнавали о системе от работников магазинов и аптек (8 респондентов) и благодаря наружной рекламе (2 респондента).

Большинство респондентов не заметило существенных изменений после введения Data Matrix кода в обязательную маркировку лекарственных препаратов: перебои в поставках лекарственных препаратов не заметили 52,3% респондентов, время покупки лекарственных препаратов не изменилось для 62,9% опрошенных.

Считают достоверными данные, полученные при сканировании Data Matrix кода 47,0% опрошенных, 46,4% затрудняются ответить и 6,6% не доверяют полученным данным. Респонденты, которые знают о системе «Честный ЗНАК» (81 респондент), чаще отмечали, что доверяют полученным данным – 66,7%, а незнающие респонденты (70 респондентов) в большинстве затруднились ответить на данный вопрос – 68,6%. Данное различие подтверждено на основании расчета критерия Пирсона ($\chi^2 = 30,100$, $p = 0,000005$).

Наиболее важной функцией Data Matrix кода по мнению респондентов считается препятствие обращению фальсифицированных, контрафактных и недоброкачественных лекарственных препаратов (103 респондента).

При оценивании потребителями положительных сторон введения Data Matrix кода в обязательную маркировку лекарственных препаратов по 5-ти бальной шкале, где 1 – самая незначительная сторона, а 5 – самая значительная, были получены следующие данные: наиболее значимой является гарантия подлинности лекарственных препаратов ($3,76 \pm 0,12$ баллов), наименее – облегчение и ускорение отзыва недоброкачественных лекарственных препаратов ($3,31 \pm 0,12$) (табл. 1).

Таблица 1 – Оценка положительных сторон введения Data Matrix кода потребителями (средний балл)

Положительные стороны	Оценка
Гарантия подлинности лекарственного препарата	$3,76 \pm 0,12$
Повышение доступности доброкачественных лекарств на рынке	$3,69 \pm 0,11$
Лёгкое и быстрое использование: любой покупатель может отсканировать код Data Matrix на упаковке товара, и результаты будут доступны моментально	$3,60 \pm 0,12$
Внедрение современных технологий в процесс продаж	$3,38 \pm 0,12$
Облегчение и ускорение отзыва недоброкачественных лекарственных препаратов	$3,31 \pm 0,12$

При сравнении ответов потребителей с высшим и средним профессиональным образованием было установлено различие между значимостью таких критериев как внедрение современных технологий в процесс продаж и облегчение отзыва недоброкачественных лекарственных препаратов, однако, при определении достоверности различий между оценками респондентов с помощью критерия Стьюдента существенного различия установлено не было, это означает, что они считают данные стороны равноценно важными (табл. 2).

Таблица 2 – Сравнение оценок положительных сторон потребителями с высшим и средним образованием (средний балл)

Положительные стороны	Оценка	
	Высшее образование	Среднее профессиональное образование
Гарантия подлинности лекарственного препарата	$3,82 \pm 0,15$	$3,68 \pm 0,18$
Повышение доступности доброкачественных лекарств на рынке	$3,73 \pm 0,13$	$3,63 \pm 0,18$

Положительные стороны	Оценка	
	Высшее образование	Среднее профессиональное образование
Лёгкое и быстрое использование: любой покупатель может отсканировать код Data Matrix на упаковке товара, и результаты будут доступны моментально	3,66±0,16	3,51±0,19
Внедрение современных технологий в процесс продаж	3,39±0,16	3,37±0,19
Облегчение и ускорение отзыва недоброкачественных лекарственных препаратов	3,42±0,15	3,16±0,19

При оценивании потребителями отрицательных сторон, наиболее негативной отмечают задержку поставок лекарственных препаратов (2,78±0,11), наименее – увеличение затрат времени на покупку лекарственных препаратов (2,19±0,09) (табл. 3).

Таблица 3 – Оценка отрицательных сторон введения Data Matrix кода потребителями (средний балл)

Отрицательные стороны	Оценка
Задержки поставок лекарственных препаратов	2,78±0,11
Усложнение работы фармацевтических работников	2,59±0,11
Сбои при покупке лекарственных препаратов	2,50±0,11
Возникновение конфликтов с фармацевтическими работниками из-за ошибок в работе системы Честный ЗНАК	2,25±0,11
Увеличение затрат времени на покупку лекарственных препаратов	2,19±0,09

При определении достоверности различий между оценками отрицательных сторон существенного отличия выявлено не было, только между оценкой таких сторон как задержки поставок и возникновение конфликтов значение t-критерия Стьюдента составило 3,375, поэтому можно говорить о том, что наиболее значимыми отрицательными сторонами являются задержки поставок лекарственных препаратов, усложнение работы фармацевтических работников и сбои при покупке лекарственных препаратов, наименее значимыми – возникновение конфликтов с фармацевтическими работниками и увеличение затрат времени на покупку лекарственных препаратов.

В целом, отношение населения к введению Data Matrix кода положительное (ответы «положительное» и «скорее положительное, чем отрицательное» дали 31,1% и 55,6% респондентов соответственно). Отрицательный ответ (отрицательное и скорее отрицательное, чем положительное) дали 3,3% и 9,9% соответственно.

Заключение. По результатам проведенного анкетирования посетителей аптеки можно сделать вывод о том, что большинство респондентов относятся к введению Data Matrix кода положительно. Это связано с тем, что наличие Data Matrix кода на упаковках товаров препятствует обращению недоброкачественных, фальсифицированных и контрафактных лекарственных препаратов, а благодаря приложению «Честный ЗНАК» потребители самостоятельно могут подтвердить качество покупаемых товаров. Однако, была выявлена достаточно низкая осведомленность респондентов как о самой системе, так и о наличии Data Matrix кода на упаковках лекарственных препаратов. Приложение «Честный ЗНАК» и его функционал также не используются большинством респондентов, однако, можно сделать вывод о достаточно высоком проценте заинтересованности в системе и его дополнительных функциях. Так как большинство опрошенных узнает о системе в ходе осуществления своей профессиональной деятельности и от знакомых, можно предположить, что рекламная кампания системы «Честный ЗНАК» недостаточно активна и эффективна, а работники магазинов и аптек не заинтересованы в информировании о ней своих потребителей.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Положения о системе мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения: Постановление Правительства РФ N 1556 от 14.12.2018 // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314167/ (Дата обращения 10.03.2023)

2. Шейн Я., Продченко У., Пономарева К. Система «Честный знак» как гарантия качества приобретаемой продукции // Роль технического регулирования и стандартизации в эпоху цифровой экономики : сборник статей участников III Международной научно-практической конференции молодых ученых (Екатеринбург, 25 ноября 2021 г.). Екатеринбург: Издательский дом Ажур, 2021. С. 239-242.

SUMMARY

CONSUMERS AWARENESS ABOUT THE «CHESTNY ZNAK» LABELING SYSTEM

Malygina K.S., 5th year student

Supervisor: Novokreshchenova I.G., Ph.D., Prof. (ORCID: 0000-0002-8814-2331, ResearcherID: AAD-4246-2021)

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky
410012, Saratov, st. Bolshaya Kazachya, 112, Russian Federation

E-mail: kristina.malyginaa@yandex.ru

This article presents the results of a survey of visitors to a pharmacy in the city of Saratov and the Saratov region, conducted to study consumers attitude to introduction of the Data Matrix code in the mandatory labeling of medicines. Based on the data obtained, we analyzed awareness of respondents about the existence of the Data Matrix code and the «Chestny ZNAK» system, and their use of the «Chestny ZNAK» application specially developed for consumers.

Keywords: *drugs, labeling system, labeling, consumers, Data Matrix code, Chestny ZNAK, traceability of goods.*

REFERENCES

1. On approval of the Regulation on the system of monitoring the movement of medicines for medical use: Decree of the Government of the Russian Federation N 1556 of 14.12.2018 // ConsultantPlus: website. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314167/ (accessed 10.03.2023) (In Russ)

2. Sheyn Ya., Prodchenko U., Ponomareva K. The «Honest Mark» system as a guarantee of quality of purchased products // The Role of Technical Regulation and Standardization in the Era of the Digital Economy : digest of participants articles of III International Scientific and Practical Conference of Young Scientists (Yekaterinburg, November 25, 2021). – Yekaterinburg: Publishing House Azhur., 2021. P. 239-242 (in Russ).

УДК 331.108

АКТУАЛЬНОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ КАДРОВОГО РЕЗЕРВА
ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Матюшенкова Е.А., бак. 3 года обучения

Руководитель: Сафронова Ж.С., к. пед. н., доцент (Author ID: 430717, ORCID: 0000-0003-2231-5655)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: ekaterina.matyushenkova@spcru.ru

Передовые технологии подразумевают использование современных подходов и решений, которые заключаются в совершенствовании системы кадров как ключевого механизма движения кадров на производстве. Автор проводит научно-теоретический анализ понятия «кадровый резерв», демонстрирует актуальность формирования кадрового резерва на производственном фармацевтическом предприятии, выявляет особенности его формирования в конкретных условиях, делает вывод о необходимости разработки отлаженной системы кадрового резерва для производственного фармацевтического предприятия.

Ключевые слова: *кадровый резерв, ключевые сотрудники, руководители, производственное фармацевтическое предприятие, подготовка персонала, развитие кадров.*

Фармацевтическая промышленность непосредственно связана с обращением лекарственных средств и призвана обеспечивать здоровье людей. Цена ошибки в реализации данной цели высока, поэтому производственным фармацевтическим предприятиям важно иметь высококвалифицированный персонал, обладающий целым рядом эксклюзивных компетенций. Высококвалифицированные и перспективные в профессиональном плане исполнители являются ключевым преимуществом компании. Кадровый резерв позволяет рационально использовать человеческие ресурсы, помогает совершенствовать фармацевтический менеджмент и позволяет укрепить позиции на рынке. С каждым годом актуальность формирования кадрового резерва возрастает, так как на промышленных фармацевтических предприятиях есть существенный дефицит квалифицированных сотрудников, обладающих необходимыми компетенциями, особенно это очевидно с ростом производственных мощностей и развитием отрасли. Следует отметить, что при этом возрастают затраты времени и средств на создание отлаженной кадровой системы всего предприятия.

Методология исследования. Методологической базой исследования явились работы И.М. Алиева, О.Ю. Иванова, О.Е. Стекловой, М.Б. Дюжевой, Н.И. Роговской и др.

Цель статьи: исследование актуальности формирования кадрового резерва на производственном фармацевтическом предприятии. **Задачи:** провести теоретический анализ понятия «кадровый резерв»; показать преимущества формирования кадрового резерва для производственного фармацевтического предприятия; продемонстрировать на конкретных примерах направления работы с кадровым резервом производственных фармацевтических компаний; сделать выводы. **Методы исследования:** анализ документов, контент-анализ, синтез и обобщение.

На первом этапе исследования проводилась работа с определением понятия «кадровый резерв», результаты приведены ниже (таблица 1).

Таблица 1 – Понятие «кадровый резерв» в исследованиях ученых

№ п/п	Определение	Авторы
1.	Развитие и перспективы всего предприятия.	Э.М. Абдулхаирова, С.Э. Бекирова [1]
2.	Потенциально активная и подготовленная часть персонала организации, способная замещать вышестоящие должности.	И.М. Алиев [3]
3.	Группа работников: потенциально способных к руководящей деятельности; отвечающих требованиям, предъявляемым должностью того или иного ранга; подвергшихся отбору и прошедших систематическую целевую квалификационную подготовку.	В.Г. Васильев [5]
4.	Специально сформированный и соответствующим образом подготовленный коллектив работников, обладающих необходимыми знаниями, умениями, навыками и практическим опытом для выполнения определенных должностных обязанностей и имеющих способности к обучению.	Л.Х. Джабраилова, Ш.А. Магомадов, З.О. Магомедова [7]
5.	Группа руководителей и специалистов, обладающих способностью к управленческой деятельности, подвергшихся отбору и прошедших необходимую подготовку для замещения очередных должностей.	М.Б. Дюжева, Н.И. Роговская [10]
6.	Группа сотрудников, которые потенциально способны руководить деятельностью, были отобраны и прошли целевую квалификационную подготовку.	О.Ю. Иванов, О.Е. Стеклова [11]
7.	Группа руководителей и специалистов, обладающих способностью к управленческой деятельности, отвечающих требованиям к должностям кадрового резерва	Н.Н. Опарина [14]
8.	Набор сотрудников, которые обладают потенциалом развития, и они способны быть объектом перемещения на горизонтальные и вертикальные позиции.	А.К. Солтанов [15]

Авторы научных исследований вариативно трактуют данный термин, вкладывая в него смысл, определяемый методологическими подходами. Но при этом, линией пересечения являются такие понятия, как «развитие», «перспективы» и «персонал». Можно сказать, что понятие «кадровый резерв» многогранно и уникально. Его формирование способствует расширению возможностей для развития предприятия, обеспечения его конкурентоспособности и перспективы. Кадровый резерв можно рассматривать и как часть процесса управления карьерой, и как часть кадровой политики и как основу развития персонала, его совершенствования. В состав кадрового резерва должны входить лучшие сотрудники организации, показавшие высокие результаты при оценке деятельности, а также потенциальные сотрудники, имеющие уникальные компетенции. Кадровый резерв может формироваться как внешний и как внутренний ресурс предприятия. Следует отметить, что в условиях современного мира невозможно избежать конкуренции и сложности при найме подготовленных кадров.

На втором этапе исследования проведен анализ литературы, который позволил выявить основные функции кадрового резерва:

1. Борьба с текучестью кадров как метод своевременного устранения недостатка предприятия в сотрудниках;
2. Обеспечение необходимой финансовой и организационной стабильности на предприятии;
3. Выстраивание доверительных взаимоотношений в коллективе;
4. Поддержание мотивации персонала последующим профессиональным ростом;
5. Поддержка молодых специалистов возможностью продвижения по карьерной лестнице;
6. Снижение финансово-экономических и кадровых рисков;
7. Своевременное выполнение планов деятельности и др.

Создание единой системы кадрового резерва позволяет решить сразу пул задач, так как вышеперечисленные аспекты необходимы для поддержания стабильности прогрессивного производства, что определяет актуальность и целесообразность рассматриваемого вопроса.

Третий этап исследования – контент-анализ информации сайтов промышленных фармацевтических предприятий, который позволил выделить основные направления работы с кадровым резервом. Результат анализа приведен в таблице 2.

Таблица 2 – Организация работы с кадровым резервом на производственных фармацевтических предприятиях

Наименование предприятия	Цели кадрового резерва	Особенности формирования
АО Вертекс	- наличие компетентных, подготовленных специалистов, готовых к продвижению на ключевые для организации должности; - гарантия кадровой безопасности бизнеса и уверенности в завтрашнем дне	Поэтапная программа формирования кадрового резерва предприятия, начиная от определения ключевых (целевых) должностей для подготовки резерва и заканчивая планированием дальнейшей работы с резервом. Для подготовки отобранных специалистов перед ротацией сотрудники центра обучения и развития персонала проводят семинары, нацеленные на развитие коммуникативных, деловых и личностных качеств.

Наименование предприятия	Цели кадрового резерва	Особенности формирования
STADA	<ul style="list-style-type: none"> - обеспечение кандидатами для более оперативного замещения вакантных должностей различного уровня; - обеспечение потребности компании в более эффективном поиске и отборе участников программ стажировок и практик 	Формируется база резюме потенциальных кандидатов, которые могут быть приглашены для замещения вакантных должностей, а также база резюме потенциальных участников программ стажировок и практик.
Фармсинтез	<ul style="list-style-type: none"> - формирование профессиональных навыков у соискателей; - формирование понятия о задачах и должностных обязанностях, нормах корпоративной культуры и правилах внутреннего трудового распорядка компании 	Проводится стажировка, по окончании которой работник-стажер проходит первичную аттестацию с целью проверки знаний и навыков, приобретенных за период стажировки. Далее ценные специалисты пополняют кадровый резерв компании и получают лучшие условия для карьерного роста.
Р-Фарм	<ul style="list-style-type: none"> - создание эффективной модели мотивации молодежи, начиная со школы; - развитие научно-образовательного потенциала; - повышение уровня информированности молодежи о перспективах отрасли 	Группа компаний «Р-Фарм» уделяет особое внимание развитию образовательных и профориентационных проектов, активно поддерживает крупнейшие образовательные проекты, участвует в оснащении образовательных учреждений современным учебным оборудованием, организует практики и стажировки, помогает в разработке образовательных стандартов по ряду профильных дисциплин.
Протек	<ul style="list-style-type: none"> - обеспечение квалифицированными специалистами 	На базе предприятия есть Школа кадрового резерва. Проводится серьезная оценка и отбор поступивших заявок и дальнейшее обучение резервистов.
БИОСАД	<ul style="list-style-type: none"> - привлечение молодежи к научной деятельности; - обучение сотрудников; - обеспечение компании высококвалифицированными кадрами; - ознакомление с траекториями развития будущей карьеры 	Разработаны следующие инициативы, составляющие кадровый резерв: учебные программы на базе ведущих вузов страны, стипендиальная программа, стажировки, различные уроки и лекции.
Solofharm	<ul style="list-style-type: none"> - пополнение запасных сотрудников во избежание текучки кадров 	Запись в резерв компании осуществляется при отсутствии желаемой вакансии (временно нет свободных мест).
КРКА	<ul style="list-style-type: none"> - предоставление равных возможностей для развития; - предоставление талантливым сотрудникам интересной работы и возможности расти в профессиональной сфере 	Одним из направлений кадрового резерва является международная школа лидерства в Словении, в которой по специальным программам обучаются высокопотенциальные сотрудники, составляющие резерв компании.
Биннофарм Групп	<ul style="list-style-type: none"> - погружение в профессию, с возможностью принятия участия в разработке (на стадии нахождения в резерве); - повышение квалификации для студентов; - возможность трудоустройства для бакалавров и магистров 	Проводятся стажировки, которые позволяют формировать кадровый резерв из числа наиболее заинтересованных молодых специалистов с высоким потенциалом.
Промомед	<ul style="list-style-type: none"> - создание основы для партнерских отношений и развития долгосрочного, эффективного и взаимовыгодного сотрудничества в области подготовки высококвалифицированных кадров для отечественной фармацевтической промышленности; - повышение квалификации персонала. 	Компания активно развивает сотрудничество с ведущими российскими университетами, которые работают в области химии и фармацевтической промышленности. Далее они набирают кадры с хорошими фундаментальными знаниями базовых наук – химии, процессов и аппаратов.
Pfizer	<ul style="list-style-type: none"> - формирование пула талантов; - объединение сотрудников, ставших лучшими в рамках своей функции, а также тех, кто демонстрирует гибкость, интерес к новому и желание развиваться в кросс-функциональных проектах 	В компании существует несколько программ на корпоративном и локальном уровнях, призванных помогать сотрудникам поддерживать оптимальную физическую и психологическую форму.

Отдельные фармацевтические предприятия проводят активную работу как с внутренним, так и внешним кадровым резервом, разрабатывают направление «работа с талантами» – развитие талантливой молодежи. Особенности формирования кадрового резерва фармацевтических предприятий достаточно разнообразны и индивидуальны, включают краткосрочные и долгосрочные проекты и мероприятия. Практически во всех передовых компаниях присутствует оценка результативности функционирования системы кадров с последующим её усовершенствованием. Существует целая система работы в данном направлении, включающая разработку программ и методов. Важно, что одной из главных целей развития кадровых резервов является стремление ориентировать интерес резервистов на конкретные предприятия, под собственные цели и планы развития, формирование лояльности и приверженности компании потенциальных сотрудников.

Заключение. В производственной фармацевтической компании, которая делает ставку на развитие кадрового резерва, развитие талантов, в качестве одной из ключевых ценностей в управлении персоналом, опирается на лояльность сотрудников компании, измеряемую, в том числе, и через стаж работы в компании, существуют реальные преимущества в покрытии потребности в высококвалифицированном персонале. Объективная оценка персонала должна быть условием включения в кадровый резерв – незаменимым инструментом в управлении профессиональным развитием кадров, управления карьерой, компетенциями сотрудников. Методы и подходы к управлению кадровым резервом должны отражать требования деятельности компании, иметь целостный, системный характер, а не носить разовый характер.

Разработка кадрового резерва – это актуальная, многоаспектная задача работы с кадрами на предприятии. В состав кадрового резерва должны входить лучшие сотрудники, имеющие положительные рекомендации от ведущих специалистов компании, которые показали наилучшие результаты при оценке их деятельности.

Чтобы добиться лучших результатов, перед управленцами стоит задача разработки стратегии по внедрению отлаженной системы кадрового резерва предприятия, которая может включать в себя следующие этапы: отбор кандидатов по заданным критериям (профессиональным и личностным), в том числе аттестационный отбор; проведение семинаров; организация курсов по профподготовке (индивидуальной и групповой); постоянное обновление базы данных; отслеживание уровня текучести кадров, при необходимости погашения данной текучести в кратчайший срок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхаирова Э. М., Бекирова С. Э. Разработка программы и порядок формирования кадрового резерва на предприятии // Научный вестник: Финансы, банки, инвестиции. 2020. N 4. С.148-156.
2. Алешина А. Н., Шабанов С. В. Правильная организация корпоративного обучения как условие его эффективности // Управление развитием персонала. 2013. N 4. С. 296-303.
3. Алиев И. М. Кадровый резерв как стратегический инструмент развития бизнеса // Известия Санкт-Петербургского государственного экономического университета. 2016. N 3. С.87-91.
4. Бурмистрова Н. О. Оптимизация и повышение эффективности систем адаптации, оценки и развития персонала. Внутрикorporативная программа подготовки ключевых специалистов. Санкт-Петербург: Лань, 2022. 104 с.
5. Васильев В. Г. Формирование стратегического кадрового резерва компании // Труды Международного симпозиума «Надежность и качество». 2011. Т.1. С. 171-173.
6. Галустов В. У., Киселева Н. Н. Сущность и содержание анализа трудовых ресурсов предприятия в современных условиях // Актуальные проблемы экономики, социологии и права. 2016. N 4. С. 14-16.
7. Джабраилова А. Х., Магомедов Ш. А., Магомедова З. О. Концепция, цели, принципы и этапы формирования кадрового резерва // Журнал прикладных исследований. 2022. N 8. С. 248-255.
8. Козлова О. А., Сычева М. Н. Инновационные методы обучения персонала: зарубежный и отечественный опыт. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. N 6. С. 160-164.
9. Данилова Н. И. Формирование кадрового резерва в управлении человеческими ресурсами // Социология и право. 2011. N 3(9). С.30-35.
10. Дюжева М. Б., Роговская Н. И. Особенности формирования кадрового резерва // Наука о человеке: гуманитарные исследования. 2016. N 1. С.220-225.
11. Иванов Ю. О., Стеклова О. Е. Кадровый резерв – основа кадрового потенциала организации // Вестник Ульяновского государственного технического университета. 2017. N 4. С. 62-64.
12. Камардина И. С., Поворина Е. В. Работа с кадровым резервом в интересах повышения эффективности деятельности организации // Новое поколение. 2017. N 13. С. 218-223.
13. Климов Н. А., Чиркова Л. А. Стратегическое управление персоналом в организациях // Международный журнал прикладных наук и технологий «Integral» 2019. N 2. С. 54-59.
14. Опарина Н. Н. Основные стратегии управления кадровым резервом // Управление персоналом. 2009. N 7. С. 44-47.
15. Солтанов А. К. Формирование механизма управления кадровым резервом предприятия нефтегазового сектора // Вестник науки. 2020. N 1. С. 171-173.
16. Струганова Е. В. Взаимосвязь управления карьерой и кадровым резервом организации // Science Time. 2020. N 1(73) С. 48-52.

SUMMARY

THE RELEVANCE OF THE FORMATION OF THE PERSONNEL RESERVE OF A MANUFACTURING PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

Matyushenkova E.A., bach. 3 years of study

Scientific supervisor: **Safronova Zh.S.**, Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor
(Author ID: 430717, ORCID: 0000-0003-2231-5655)

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: ekaterina.matyushenkova@spcpu.ru

Advanced technologies imply the use of modern approaches and solutions, which consist in improving the personnel system as a key mechanism for the movement of personnel in production. The author conducts a scientific and theoretical analysis of

the concept of «personnel reserve», demonstrates the relevance of the formation of a personnel reserve at a manufacturing pharmaceutical enterprise, reveals the features of its formation in specific conditions, and concludes that it is necessary to develop a well-functioning system of personnel reserve for a manufacturing pharmaceutical enterprise.

Keywords: *personnel reserve, key employees, managers, manufacturing pharmaceutical enterprise, personnel training, personnel development.*

REFERENCES

1. Abdulkhairova E. M., Bekirova S. E. Development of the program and the procedure for the formation of a personnel reserve at the enterprise // Scientific Bulletin: Finance, banks, investments. 2020. N 4. P.148-156. (in Russ).
2. Aleshina A. N., Shabanov S. V. Proper organization of corporate training as a condition for its effectiveness // Personnel Development Management. 2013. N 4. P. 296-303. (in Russ).
3. Aliev I. M. Personnel reserve as a strategic tool for business development // Bulletin of the St. Petersburg State University of Economics. 2016. N 3. P. 87-91. (in Russ).
4. Burmistrova N. O. Optimization and improvement of the efficiency of personnel adaptation, evaluation and development systems. Internal corporate training program for key specialists. – St. Petersburg: Lan, 2022. 104 p. (in Russ).
5. Vasiliev V. G. Formation of the strategic personnel reserve of the company // Proceedings of the International Symposium “Reliability and Quality”. 2011. Vol. 1 P. 171-173. (in Russ).
6. Galustov V. U., Kiseleva N. N. The essence and content of the analysis of the labor resources of the enterprise in modern conditions // Actual problems of economics, sociology and law. 2016. N 4. P. 14-16. (in Russ).
7. Dzhabrailova L. Kh., Magomadov Sh. A., Magomedova Z. O. Concept, goals, principles and stages of personnel reserve formation // Journal of Applied Research. 2022. N 8. P. 248-255. (in Russ).
8. Kozlova O. A., Sycheva M. N. Innovative methods of personnel training: foreign and domestic experience. // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2018. N 6 P. 160-164. (in Russ).
9. Danilova N. I. Formation of a personnel reserve in human resource management // Sociology and Law. 2011. N 3(9). P. 30-35. (in Russ).
10. Dyuzheva M. B., Rogovskaya N. I. Peculiarities of personnel reserve formation // Human Science: Humanitarian Researches. 2016. N 1. P. 220-225. (in Russ).
11. Ivanov Yu. O., Steklova O. E. Personnel reserve – the basis of the organization’s personnel potential // Bulletin of the Ulyanovsk State Technical University. 2017. N 4. P. 62-64. (in Russ).
12. Kamardina I. S., Povorina E. V. Work with the personnel reserve in the interests of improving the efficiency of the organization // New generation. 2017. N 13. P. 218-223. (in Russ).
13. Klimov N. A., Chirkova L. L. Strategic personnel management in organizations // International Journal of Applied Sciences and Technologies «Integral». 2019. N 2. P. 54-59. (in Russ).
14. Oparina N. N. The main strategies for managing the personnel reserve // Personnel management. 2009. N 7. P. 44-47. (in Russ).
15. Soltanov A. K. Formation of a mechanism for managing the personnel reserve of an oil and gas sector enterprise. // Vestnik nauki. 2020. N 1. P. 171-173. (in Russ).
16. Struganova E. V. The relationship between career management and the organization’s personnel reserve // Science Time. 2020. N 1(73) P. 48-52. (in Russ).

УДК 61:615.15

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОРГАНИЗАЦИОННОЙ КУЛЬТУРЫ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЛОЯЛЬНОСТИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

Минейчева П.И., студ. 5 курса

Руководитель: Стрелкова Е.В., ст. преподаватель (ORCID: 0000-0003-4454-1813)

Ярославский государственный медицинский университет

150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, Российская Федерация

E-mail: pmineycheva7@gmail.ru

В условиях рыночной экономики перед любой организацией постоянно возникает проблема повышения эффективности ее деятельности. Присутствие на фармацевтическом рынке большого количества аптечных организаций обостряет их борьбу за лояльность потребителей. Одним из инструментов, с помощью которого можно повысить конкурентоспособность аптеки и сохранить клиентов, является корпоративная культура. В статье представлены результаты проведенного изучения отношения потребителей к корпоративной культуре аптечных организаций и оценке ее значения.

Ключевые слова: *корпоративная культура, элементы корпоративной культуры, ценности, аптечные организации, потребители товаров аптечного ассортимента, лояльность.*

Актуальность темы данного исследования обусловлена тем, что сегодняшние рыночные отношения диктуют аптечным организациям (АО) необходимость разрабатывать и внедрять систему ценностей, называемую корпоративной (или организационной) культурой [1]. Ее создание и реализация способствует повышению результативности работы АО.

Кроме того, корпоративная культура (КК) способна придать организации особенный и неповторимый облик, что непосредственно влияет на конкурентоспособность аптеки, выделяя ее на рынке [4].

Цель исследования: выявить используемые современными АО элементы КК и оценить их значимость для формирования приверженности потребителей различных возрастных категорий. Для выполнения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. На основе анализа литературных данных выявить элементы КК.
2. Установить наличие элементов внешней КК в деятельности АО г. Ярославля.
3. Проанализировать отношение потребителей к корпоративной культуре АО.

Материалы и методы. В ходе проведения исследования были использованы следующие методы:

- наблюдение;
- анкетирование;
- логический;
- сравнительный анализ.

Результаты и обсуждение. Повседневная деятельность сотрудников аптечных организаций подразумевает выполнение различных видов работ, связанных с их должностными обязательствами и направленные на достижение целей организации. Эта деятельность осуществляется в соответствии с различными законодательными актами. Но существуют привычки и стереотипы поведения сотрудников и руководства организации, которые проявляются неформально и создают корпоративную культуру.

Корпоративная культура является ключевым фактором, определяющим успех и стабильность компании. Стиль руководства, психологический климат в коллективе, сложившийся имидж организации – это все не может не влиять на результаты работы любого предприятия [2].

Корпоративная культура играет очень важную роль в управлении организацией. Она является ключевым фактором и определяет стабильность и успех компании.

Так же она помогает связать сотрудников воедино, повысить лояльность персонала к компании, увеличивает производительность труда.

Корпоративная культура как раз таки тот инструмент, с помощью которого можно повысить конкурентоспособность аптеки и привлечь как новых, так в будущем и постоянных посетителей [3].

Однако, не все элементы, составляющие корпоративную культуру, могут увидеть и оценить обычные люди, зашедшие в аптеку.

Выделяют такой тип корпоративной культуры, как «внешняя» – это, к примеру:

- адрес-код;
- правила поведения персонала;
- интерьер помещений;
- оформление торгового зала и витрин.

То есть все то, что можно увидеть и оценить невооруженным глазом.

Все элементы внешней корпоративной культуры непосредственно влияют на посетителей аптек, даже если они сами того не подозревают.

Правильно оформленный торговый зал, грамотная выкладка товаров на витринах, наличие рекламных постеров и стендов, опрятно одетые в брендированные халаты сотрудники – все это, небольшая составляющая корпоративной культуры, которая направлена на привлечение и удержание клиентов и на запоминание своей организации, как «бренда».

Анализ литературных данных показал, что существует множество трактовок понятия «корпоративная культура». Подходы к выделению ее составных частей также различны. На основе логического анализа был составлен перечень элементов внешней КК аптечной организации:

- Внешний вид персонала, индивидуальный стиль;
- Личный бренд аптеки (отличительный знак, логотип, название);
- Стиль общения персонала, эмоциональная атмосфера;
- Оформление торгового зала и витрин;
- Клиентоориентированность (наличие скидок, бонусов, клубных карт для постоянных клиентов);
- Наличие веб-сайта;
- Имидж аптеки во внешней среде;
- Миссия и цели аптеки;
- Слоган, девиз аптеки;
- История аптеки.

Анализ влияния корпоративной культуры на работу аптечных организаций показал, что она затрагивает не только сотрудников аптеки и организацию в целом, но и посетителей. С точки зрения сотрудников, корпоративная культура направлена на их объединение, а со стороны посетителей направлена на то, чтобы объединенные и сплоченные сотрудники грамотно выполняли свою работу, а также направлена на обеспечение для потребителей товаров аптечного ассортимента всех необходимых условий, связанных с их требованиями и предпочтениями для осуществления покупки.

В связи с этим дальнейшее исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе методом наблюдения были выявлены элементы КК, используемые различными аптечными сетями г. Ярославля. Установлено, что все вышеперечисленные составные КК встречаются в 100% АО.

На следующем этапе было проведено анкетирование посетителей АО. Для выполнения условия репрезентативности необходимое для участия в опросе количество респондентов было определено по формуле бесповторной выборки:

$$n = \frac{N * t^2 * D}{t^2 * D + N * \Delta^2}$$

где n – объем выборки;

t – коэффициент достоверности, равный 1,95;

Δ – предельная ошибка выборки (0,1);

D – дисперсия выборки (0,25);

N – объем генеральной совокупности (593,4 тысяч человек на 01.01.2022).

Таким образом, в данном исследовании приняли участие 95 человек различных возрастных категорий:

1. 1-ая категория – это молодые потребители в возрасте от 16 до 35 лет (40 респондентов), что составило 42% от общего числа участников опроса;

2. 2-ая категория – более взрослые до 80 лет (55 респондентов), что составило 58% от общего числа участников опроса.

Респондентам было предложено оценить по 10-балльной шкале разные элементы корпоративной культуры, где 10 баллов – наименее важный, 1 балл – наиболее важный.

После проведения анкетирования и выборки правильно заполненных анкет была обработана вся полученная информация в порядке:

1. Рассчитывалась сумма баллов по каждому показателю – для этого надо было сложить все баллы, поставленные каждым респондентом тому или иному элементу;

2. Рассчитывался средний балл каждого элемента – для этого сумма баллов делилась на общее число участников опроса;

3. Ориентируясь на средний балл, рассчитывался ранг для каждого элемента корпоративной культуры – для этого учитывался тот факт, что чем меньше сумма баллов, тем выше ранг, который выражает значимость этих элементов для респондентов.

Для большей наглядности полученные данные были упорядочены и представлены в Таблице.

Таблица – Результаты анкетирования посетителей АО

№	Элементы корпоративной культуры	Сумма баллов	Средний балл	Ранг
1	Клиентоориентированность (наличие скидок, бонусов, клубных карт для постоянных клиентов)	80	1,14	1
2	Имидж аптеки во внешней среде	180	2,57	2
3	Стиль общения персонала, эмоциональная атмосфера	190	2,71	3
4	Оформление торгового зала и витрин	370	5,29	4,5
5	Наличие веб-сайта	370	5,29	4,5
6	Внешний вид персонала, индивидуальный стиль	380	5,43	6
7	Личный бренд аптеки (отличительный знак, логотип, название)	390	5,57	7
8	Миссия и цели аптеки	560	8	8
9	Слоган, девиз аптеки	630	9	9
10	История аптеки	700	10	10

Проанализировав результаты анкетирования, был сделан вывод о том, что наиболее важными для посетителей аптек являются такие элементы корпоративной культуры, как:

1. Клиентоориентированность (наличие скидок, бонусов, клубных карт для постоянных клиентов);
2. Имидж аптеки во внешней среде;
3. Стиль общения персонала, эмоциональная атмосфера;
4. Оформление торгового зала и витрин (интерьер);
5. Наличие веб-сайта;
6. Внешний вид персонала, индивидуальный стиль;
7. Личный бренд аптеки (отличительный знак, логотип, название).

Данный рейтинг составлен в порядке значимости составных КК для опрашиваемых от наиболее до наименее существенного.

Причем более важным элементом, который большинство респондентов всех возрастных категорий поставило на первое место, оказался – «клиентоориентированность». Это говорит о том, что для людей играет большую роль то, насколько аптека обеспокоена их финансовым положением, и, в принципе, насколько она учитывает возможности и ресурсы потенциальных потребителей. Этот элемент лежит в основе формирования программ лояльности аптечных организаций для удержания клиентов. Данные исследования подтверждают тот факт, насколько это действительно важно для потребителей.

«Имидж во внешней среде» стоит на втором месте по значимости, что говорит о том, что, для формирования общего представления об аптеке и о ее работе в целом, для опрошиваемых было важно мнение со стороны, и насколько та или иная аптека была оценена другими посетителями. Потребители товаров аптечного ассортимента становятся более лояльнее к тем АО, общественный рейтинг которых значительно выше, по сравнению с конкурентами.

На 10 баллов больше набрал элемент «стиль общения персонала, эмоциональная атмосфера» и занял третье место в рейтинге. Респонденты разных возрастных групп отмечают его, как важный, так как именно контакт «провизор-посетитель» формирует в дальнейшем мнение о работе аптеки, потому что, несмотря на все многообразие составляющих КК, лицом организации являются ее сотрудники. Компетентное и грамотное обслуживание создает у потребителя положительное впечатление и желание вернуться снова.

Дальше с небольшой разницей между собой идут такие элементы, как: «оформление торгового зала и витрин», «наличие веб-сайта», «внешний вид персонала, индивидуальный стиль», «личный бренд аптеки». Такое расположение говорит о том, что для посетителей немаловажным является внешний вид аптеки, насколько она правильно и грамотно оформлена. Тут могут быть использованы приемы мерчандайзинга по выкладке товаров на витрины, приемы маркетинга и целевой рекламы, и все то, что потребители ТАА непосредственного могут наглядно ощутить, увидеть и воспринять, т.е. все, что бессознательно может обратить на себя внимание. «Наличие веб-сайта» тоже стал немаловажным элементом, т.к. на сегодняшний день почти каждый имеет доступ в сеть Интернет и может спокойно, а самое главное быстро и без лишних затрат выбрать нужный товар, оформить заказ онлайн с доставкой на дом или в аптеку, а также проследить за всеми актуальными акциями и скидками.

Для более детального анализа отношения посетителей к организационной культуре аптек были проанализированы результаты опроса по каждой категории респондентов. Внутри каждой был создан свой рейтинг элементов КК, формирующих лояльность потребителей товаров аптечного ассортимента к АО.

В зависимости от возраста опрошенных позиции того или иного элемента существенно различались, что определялось отличающимися моральными устоями и приверженностями у обеих групп, но были и такие, которые стояли примерно на одном уровне.

За основу для сравнения были взяты данные по критерию «средний балл» элементов корпоративной культуры, которые представлены в виде диаграммы для большей упорядоченности и наглядности. Стоит отметить, что чем меньше занимает каждое поле конкретного элемента, тем важнее оно для опрошиваемых.

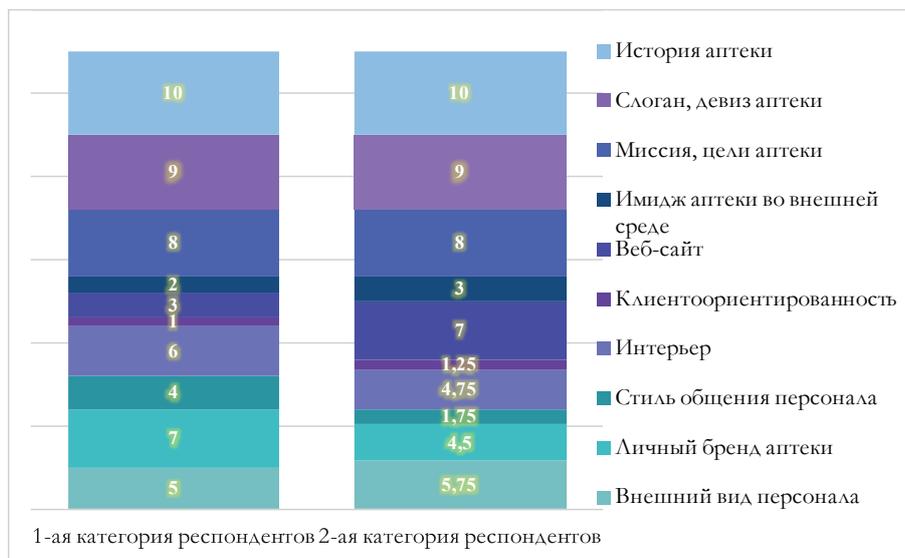


Рисунок. Сравнительная характеристика элементов корпоративной культуры по критерию «средний балл»

Такой элемент, как «клиентоориентированность» занял лидирующую позицию у двух категорий респондентов. На второе место более молодая группа поставила «имидж аптеки во внешней среде». У 2-ой категории респондентов данный элемент поставлен на третьем месте. Значительно сильной разности в значимости по этому критерию у респондентов не наблюдается, так как для всех посетителей аптек важно уже сложившееся мнение о той или иной аптеке, и конечно, это мнение должно быть положительным.

По элементу «наличие веб-сайта» были выявлены существенные отличия. Респонденты 1-ой категории поставили его на третье место, а вот у 2-ой стоит на седьмом. Данный факт говорит о том, что молодое население, привыкшее к быстрому темпу жизни и стремящееся минимизировать затраты, выбирает более простой и быстрый путь поиска ассортимента аптеки, различных акций. Для них совершить покупку онлайн приоритетнее, в силу большей осведомленности в сети Интернет, по сравнению с более взрослой категорией, которые в свою очередь не считают данный элемент настолько значимым и для которых, за счет богатого жизненного опыта, формирующего четкие ценности и стандарты, а также их приверженности уже устоявшимся принципам и взглядам, важнее личное присутствие и общение с сотрудниками аптек.

Данное рассуждение подкрепляется тем, что элемент «стиль общения персонала, эмоциональная атмосфера» стоит у 2-ой категории респондентов на втором месте по значимости.

«Имидж во внешней среде» является одним из наиболее важных и показательных элементов, и складывается из многих факторов, влияющих на эффективную работу организации. Это может быть и месторасположение аптеки, и цены на товары аптечного ассортимента, и, конечно, это влияние корпоративной культуры, которая придает неповторимый облик аптеке, делает ее запоминающейся и более конкурентноспособной.

Такие элементы, как «оформление торгового зала и витрин» и «внешний вид персонала, индивидуальный стиль» значительно не отличаются у респондентов 1-ой и 2-ой категорий, и стоят на пятом/шестом месте. Можно сделать вывод, что данные составляющие корпоративной культуры аптек имеют среднее влияние на посетителей, то есть нельзя сказать, что они совсем незначительны, так как все-таки приемы мерчандайзинга и опрятный внешний вид персонала способствуют к покупке. С другой же стороны респонденты могут и сами не догадываться о том, насколько сильно данные элементы влияют на них, например, с помощью приемов скрытого мерчандайзинга.

Элемент «личный бренд аптеки» отличается по значимости у двух категорий респондентов. В то время, как у более молодых опрошенных данный элемент стоит на 7 месте, у взрослых – на 4. Такое расположение по важности может говорить о том, что 2-ая категория респондентов больше нацелена на конкретное, физическое видение работы аптеки: запоминающаяся вывеска с названием, запоминающийся логотип, заставляет посетителей вспомнить о данной аптеке и прийти туда снова.

Наименее же важными для всех категорий респондентов оказались такие элементы, как: «миссия и цели аптеки», «слоган, девиз аптеки», «история аптеки». Такие показатели говорят о том, что на сегодняшний день большинство людей обращает внимание, все-таки, на те элементы корпоративной культуры, которые являются «видимыми» для них, и которые они могут ощутить и оценить, нежели те элементы, которые направлены на сплоченность сотрудников и на улучшение деятельности организации, которые как раз и приводят к тем составляющим, которые оказались важны для респондентов.

Заключение. В ходе проведенного исследования были выявлены элементы КК, используемые в своей деятельности АО г. Ярославля и проведена оценка их значимости для клиентов аптек. Установлена взаимосвязь между возрастом потребителей и их отношением к отдельным элементам КК. Правильно и грамотно используя эти сведения, каждая аптека может определить для себя наиболее значимые элементы и разрабатывать меры по повышению лояльности потребителей к своей деятельности.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

82.00.00 Организация и управление

82.17.25 Управление персоналом

82.33.10. Миссия. Видение цели

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершова К. Н. Соотношение понятий организационной и корпоративной культуры // Экономика и бизнес: теория и практика. 2021. N 10-1(80). С. 128-131.
2. Горбач П. П., Ковалевская Н. И. Современный подход к разработке фирменного стиля бренда (на примере сети аптек «Квэрк») // Труды БГТУ. Сер. 4. Принт- и медиа-технологии: научный журнал. 2022. N 2 (261). С. 90–98.
3. Рахимова Е. Формирование корпоративной культуры в аптеке // Iq-provision.ru. URL: <https://iq-provision.ru/articles/formirovanie-korporativnoj-kultury-v-apteke> (Дата обращения: 21.02.2023).
4. Стасенко Т. Организационная культура фармацевтического заведения: наука о развитии / Т. Стасенко, Т. Артюх // thePharma.media 2021. Режим доступа: <https://thepharma.media/business/26696-organizacionnaya-kultura-farmaceuticeskogo-zavedeniya-nauka-o-razviti-14092021> (Дата обращения: 25.02.2023).

SUMMARY

THE STUDY OF THE INFLUENCE OF THE ORGANIZATIONAL CULTURE OF PHARMACY ORGANIZATIONS ON THE FORMATION OF CONSUMERS LOYALTY

Mineycheva P.I., 5th year student

Supervisor: Strelkova E.V., art. teacher (ORCID: 0000-0003-4454-1813)

Yaroslavl State Medical University

5, Revolutionary St., Yaroslavl, 150000, Russian Federation

E-mail: pmineycheva7@gmail.ru

In the conditions market economy organizations constantly faces the problem of increasing the efficiency of its activities. The presence on the pharmaceutical market of a large number of pharmacy organizations exacerbates their struggle for consumer loyalty. One of the tools with which you can increase the competitiveness of the pharmacy and retain customers is the corporate culture. The article presents the results of a study of consumer attitudes towards the corporate culture of pharmacy organizations and an assessment of its significance.

Keywords: corporate culture, elements of corporate culture, values, pharmacy organizations, consumers of pharmacy products, loyalty.

REFERENCES

1. Ershova, K. N. Correlation between the concepts of organizational and corporate culture // Economy and business: theory and practice. 2021. N 10-1(80). P. 128-131. (In Russ)
2. Gorbach P. P. A modern approach to the development of brand corporate identity (on the example of the network of pharmacies «Querks») // Proceedings of BSTU. Issue 4, Print- and Mediatechnologies: scientific journal. 2022. N 2(261). P. 90-98. (In Russ)
3. Rakhimova E. Forming a corporate culture in a pharmacy // Iq-provision.ru. (In Russ) Available at: <https://iq-provision.ru/articles/formirovanie-korporativnoj-kultury-v-apteke> (Accessed: 21.02.2023).
4. Stasenko T. Organizational culture of a pharmaceutical institution: the science of development / T. Stasenko, T. Artyukh // thePharma.media 2021. Available at: <https://thepharma.media/business/26696-organizacionnaya-kultura-farmaceuticeskogozavedeniya-nauka-o-razvitii-14092021> (Accessed: 25.02.2023).

УДК 614.27.007

ИТ-ТЕХНОЛОГИИ В СИСТЕМЕ ОКАЗАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ В УСЛОВИЯХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Мотыгулина А.И., асп. 1 года обучения (ORCID: 0000-0002-7932-4352)

Руководитель: Тухбатуллина Р.Г., д. фарм. наук, проф. (ORCID: 0000-0002-5316-8902)

Казанский государственный медицинский университет

420012, г. Казань, ул. Бутлерова д.49, Российская Федерация

E-mail: mleisi20@mail.ru

В статье описана модель внедрения ИТ-технологий в систему оказания фармацевтической и медицинской помощи населению, информационная модель взаимодействия субъектов сферы оказания медицинской и фармацевтической помощи населению при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), гриппе и (COVID-19).

Ключевые слова: *фармацевтическая помощь, медицинская помощь, лекарственные средства, ИТ-технологии, информационная модель, ОРВИ, грипп, коронавирусная инфекция.*

Возникновение глобальной пандемии COVID-19 показало, что для повышения качества медицинских и фармацевтических услуг населению необходимо широкомасштабное внедрение информационных технологий, способствующих предоставлению актуальной фармацевтической информации и оперативного предоставления медицинских услуг в области диагностики и лечения населения в лечебных учреждениях [1,4]. Одним из решений этой проблемы является разработка информационной модели взаимодействия субъектов сферы оказания медицинской и фармацевтической помощи населению с целью повышения её доступности и качества при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), гриппе и (COVID-19), что и явилось целью данной работы.

Задачи:

1. Подтвердить актуальность внедрения ИТ-технологий в систему оказания медицинской и фармацевтической помощи населению.
2. Разработать информационную модель взаимодействия субъектов сферы оказания амбулаторной медицинской и фармацевтической помощи населению в едином информационном пространстве.

Материалы и методы. В качестве источников информации была использована научная литература, литературные источники. В работе были применены структурно-функциональный подход, системный подход, концепция общественного здоровья.

Результаты и обсуждение. Президент Российской Федерации В. В. Путин 21 апреля 2021 года выступил с посланием Федеральному собранию, в котором указал на необходимость использования компьютерных информационных технологий в учреждениях здравоохранения. Президент отметил важность ускорения применения искусственного интеллекта для развития системы здравоохранения на новой технологической базе, при этом не ослабляя внимания к острым повседневным проблемам. В период борьбы с острыми респираторными вирусными инфекциями, в том числе и с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, эти вопросы становятся особенно актуальными [3].

Острые респираторные вирусные инфекции и грипп занимают значимое место в структуре заболеваемости человечества, а их сезонные вспышки лишь подтверждают это. В сезонность ОРВИ и гриппа болеет большое количество людей. Так, по данным Официального сайта Федеральной службы государственной статистики «Здравоохранение в России – 2021 г.» видно, что заболеваемость данными заболеваниями ежегодно увеличивается (рис. 1).

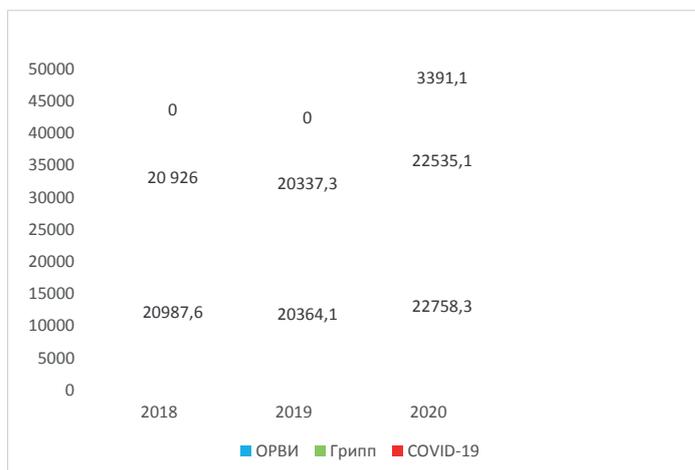


Рисунок 1. Статистика заболеваемости ОРВИ, гриппом и COVID-19 в 2018-2020 гг.

(Ист. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики «Здравоохранение в России – 2021 г.»)

Из графика видно, что увеличение заболеваемости ОРВИ с 2018 по 2020 год увеличилось на 8,4%, гриппом – на 7,6%. Ситуация осложнилась тем, что ВОЗ 11 марта 2020 года объявила о начале пандемии COVID-19, и в РФ в 2020 году зафиксирована заболеваемость – 3391,1 чел. [1].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) поставила перед специалистами в области здравоохранения новые задачи, которые связаны с быстрой диагностикой и оказанием качественной медицинской помощи больным. Все медицинские и фармацевтические работники в период пандемии COVID-19 испытывали колоссальную нагрузку, вызванную большим потоком пациентов, нуждающихся в оказании качественной фармацевтической и амбулаторной медицинской помощи. Этот тандем был необходим с целью достижения результатов по сохранению жизни пациента. В этот период здравоохранение остро нуждалось в единой информационной системе, позволяющей получить необходимые данные о наличии ЛС на фармацевтическом рынке в режиме реального времени. В городе осуществляли деятельность справочные службы различных аптек, труднодоступные для получения информации населением и медицинскими работниками. В этот момент очень важной была взаимосвязь врачей и фармацевтических работников в достижении поставленных целей [2].

Терапевтические отношения в цепочке «врач-фармацевтический работник-пациент» сыграли большую роль в повышении качества оказания как медицинской, так и фармацевтической помощи. В этот момент здравоохранение нуждалось в единой IT-платформе, позволяющей объединить стоящие перед ним задачи по оказанию качественной медицинской помощи.

Решению данной задачи способствовала предложенная нами модель IT-платформы (на примере Республики Татарстан), которая является актуальной при возникновении пандемии. Она способна обеспечивать систему и способы хранения, извлечения информации, содержащейся в базе данных о наличии лекарственных средств (ЛС) в аптеках города в режиме реального времени, а также систему управления базами данных (СУБД) между субъектами информационного взаимодействия в области оказания амбулаторной медицинской и фармацевтической помощи населению при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), гриппе и (COVID-19) (рис. 2).

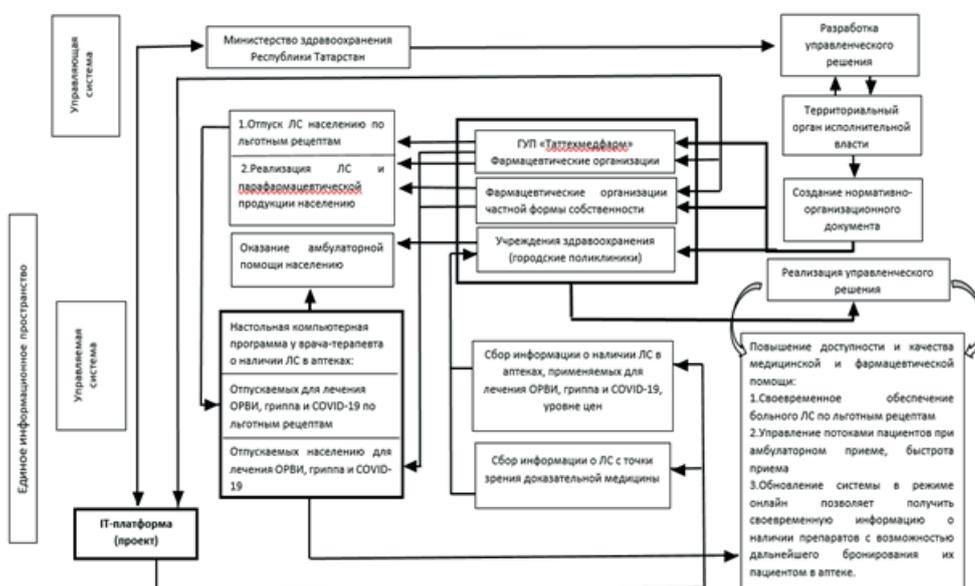


Рисунок 2. Информационная модель взаимодействия субъектов сферы оказания медицинской и фармацевтической помощи населению (на примере Республики Татарстан)

В информационной модели среди участников обращения ЛС представлены аптеки частной и государственной формы собственности, которые оказывают фармацевтическую помощь. Аптеки ГУП «Гаттехмедфарм» осуществляют отпуск ЛС населению по рецептам, в том числе и льготным. Частные аптеки также реализуют ЛС населению за собственные средства. Учреждения здравоохранения оказывают амбулаторную медицинскую помощь, выписывают рецепты. Для объединения всех участников обращения по оказанию медицинской и фармацевтической помощи была разработана управляющая система, в которой одной из ключевых направлений явилась настольная компьютерная программа (КП) на рабочем месте врача-терапевта, которая позволяет врачу в течение очень короткого промежутка времени получить информацию о наличии ЛС в аптеках в режиме реального времени. В тоже время, в этой программе содержится информация о поступлении ЛС, отпускаемых по льготным рецептам из ГУП «Гаттехмедфарм», о наличии всех ЛС, имеющих во всех аптеках, подключившихся к системе, в режиме реального времени. Создана отдельная вкладка, в которой содержится информация от официальных органов о состоянии заболеваемости, прогнозов, лечения ОРВИ, гриппа, COVID-19 и др. Также, в случае необходимости, можно посмотреть базу данных регистра ЛС с помощью браузера, с применением следующих подходов: по названию болезни, по названию органов, пораженных заболеванием, по алфавитному списку болезней и органов, дозировок, форм выпуска и цены.

В основе программы используется реляционная модель, которая позволяет разместить двумерные таблицы из столбцов и строк, которые являются ключевыми атрибутами, обеспечивающими целостность системы. Реляционная модель позволяет осуществить выборку, которая объединяется с результирующим отношением по внешнему ключу и фильтруется на основе значений какого-либо атрибута, давая результирующую таблицу. Для работы с реляционной системой управления базы данных имеется язык запросов, позволяющий определять действия над данными, отбор, присоединение и фильтрацию.

Благодаря внедрению программы решаются следующие проблемы:

1. Своевременное обеспечение больного ЛС по льготным рецептам; снимается проблема постановки на учёт пациента для получения лекарства из-за его отсутствия.
2. Ускорение управления потоками пациентов при амбулаторном приеме.
3. Обновление системы в режиме онлайн позволяет получить своевременную информацию о наличии препаратов, в экстренных случаях с возможностью бронирования их в аптеке.

В дальнейшем эта модель, в зависимости от возникающих задач в области оказания амбулаторной медицинской и фармацевтической помощи населению, может дополняться необходимыми модулями, в зависимости от потребности участников информационной модели взаимодействия субъектов сферы оказания медицинской и фармацевтической помощи населению. Так, например, побочные эффекты и осложнения при применении ЛП, взаимодействие ЛП при лечении основного и сопутствующих заболеваний, принципы подбора и изменения дозы ЛП, отмены ЛП, особенности применения и ограничения в пожилом возрасте, торговые наименования ЛП, новые препараты, зарегистрированные в РФ, противопоказания к применению, показания к применению ЛП, особенности применения и ограничения при беременности, кормлении грудью. Вся эта информация может быть получена с встроенной базы Регистра лекарственных средств (РАС).

Заключение. Таким образом, предложенная IT-платформа будет способствовать совершенствованию оказания амбулаторной медицинской и фармацевтической помощи населению с ОРВИ, гриппом и коронавирусной инфекцией. Предложенная программа дает возможность связывать воедино управляемую и управляющую системы информационного взаимодействия участников обращения лекарственных средств на фармацевтическом рынке.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения
20.51.00 Информационное обслуживание

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России 2019-2021 // Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218> (дата обращения: 23.01.23).
2. Концепция фармацевтической помощи // ИнфоПедия: для углубления знаний URL: <https://infopedia.su/12x8179.html> (дата обращения: 05.02.2022).
3. Послание президента Федеральному собранию: главное для ИТ-отрасли // РАЭК URL: <https://raec.ru/live/raec-news/12408/> (дата обращения: 22.02.22).
4. Kilova K., Mihaylova A., Peikova L. Opportunities of information communication technologies for providing pharmaceutical care in the COVID-19 pandemic // Farmatsiia. 2021. Vol. 68 P. 9-14. doi.org.10.3897/pharmacia.68.e56987

SUMMARY

IT TECHNOLOGIES IN THE SYSTEM OF PROVIDING PHARMACEUTICAL AND MEDICAL CARE TO THE POPULATION IN CONDITIONS OF CORONAVIRUS INFECTION

Motygullina L.I., asp. 1 year of study (ORCID: 0000-0002-7932-4352)

Supervisor: Tukhbatullina R.G., Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0002-5316-8902)

Kazan State Medical University

49 Butlerova str., Kazan, 420012, Russian Federation

E-mail: mleisi20@mail.ru

The article describes a model for the introduction of IT technologies into the system of providing pharmaceutical and medical care to the population, an information model for the interaction of subjects in the field of providing medical and pharmaceutical care to the population with acute respiratory viral infections (ARVI), influenza and (COVID-19).

Keywords: *pharmaceutical care, medical care, medicines, IT technologies, information model, ARVI, influenza, coronavirus infection*

REFERENCES

1. Healthcare in Russia 2019-2021 // Federal State Statistics Service Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218> (In Russ) (Accessed: 23.01.23).
2. The concept of pharmaceutical care // Infopedia: to deepen knowledge. Available at: <https://infopedia.su/12x8179.html> (In Russ) (Accessed: 05.02.2022).
3. The President's message to the Federal Assembly: the main thing for the OT-industry // RAEC Available at: <https://raec.ru/live/raec-news/12408> (In Russ) (Accessed: 22.02.22).
4. Kirova K., Mikhailova A., Paikova L. Possibilities of information and communication technologies for the provision of pharmaceutical care in the conditions of the COVID-19 pandemic // Pharmacy. 2021. Vol. 68 P. 9-14. doi.org/10.3897/pharmacia.68.e56987

УДК 614.27

ФОРМИРОВАНИЕ КРИТЕРИЕВ ЦЕННОСТИ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ДЛЯ ПОКУПАТЕЛЕЙ

Муравина М.И., студ. 4 курса

Руководитель: Куликова О.А., ст. преподаватель

Ярославский государственный медицинский университет

150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, Российская Федерация

E-mail: marinkamuravina@mail.ru

В данной статье рассматриваются вопросы формирования ценностей потребителей фармацевтической продукции, определяются наиболее важные характеристики, влияющие на выбор аптеки, анализируются результаты анкетирования, выявляющие основные мотивационные факторы выбора той или иной аптечной организации.

Ключевые слова: *аптечная организация, ценность, товары аптечного ассортимента, приверженность, фармацевтический работник, потребитель.*

Современная теория маркетинга основана на ценностно-ориентированном подходе. Ценность является тем, что обращается на рынке, а значит, компании «продают не товары, а ценности» [1].

Потребительская ценность может выражаться в покупке товара или предоставлении услуги. Если услуга или товар полностью отвечает всем заявленным характеристикам, то потребитель получает удовлетворение от них, и оно зависит и от его качественных характеристик. Качественные свойства услуги или товар отражают не только наличие дефектов, но имеют набор определенных характеристик по его свойству или предоставляемой услуге, именно они влияют на удовлетворенность покупателя.

Главной целью любой торговой организации является удовлетворить покупателя. Ценности субъективны, а значит можно говорить лишь о «воспринимаемой ценности». В связи с этим возрастает необходимость не только четкого понимания сути ценности, но и ее измерения и оценки при сравнении с другими ценностями [2].

Ценностно-ориентированный подход в рамках маркетинга взаимоотношений включает две основные составляющие. Первая составляющая рассматривает ценность как объективную категорию результирующего фактора использования товара или услуги, которая складывается из соотношения результатов и затрат, различных классификаций ценностей (физиологических, психологических, социальных видов), а также потребительского опыта, формирующегося под влиянием внешних и внутренних факторов. Вторая составляющая ценностно-ориентированного подхода включает в себя изучение процесса создания ценности [3]. Центральная роль в этом процессе отводится аптечной организации, которая сама создает потребительскую ценность без участия потребителя.

Создается ценность продукции не одним человеком, а всеми структурами предприятия, и здесь главное определить направления деятельности, на которой будет основываться модель и оптимизация всей цепочки создания потребитель-

ской деятельности, в процессе производства цепочка создания потребительской ценности может подвергаться модернизации, в соответствии с выбранными приоритетами потребительского спроса. И если понять, как может действовать покупатель, то можно подобрать нужные параметры приоритетов, и предлагать потребителям товары наибольшей ценности, что обычно приводит к увеличению товарооборота [2].

Цель работы: изучить формирование потребительских ценностей при выборе аптечной организации покупателями различных возрастных категорий.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи:**

- 1) Выявить приоритетные критерии выбора аптечной организации у людей молодого и зрелого возраста.
- 2) Проанализировать значимость поведенческих характеристик фармацевтических работников для покупателей товаров аптечного ассортимента.
- 3) Определить степень приверженности потребителей к определённой аптечной организации.
- 4) Установить причины выбора покупателями интернет-аптек.

Материалы и методы. В ходе исследования использовались методы социологического опроса, сравнительного анализа, математико-статистические методы, ранжирование. В соответствии с поставленной целью было проведено социологическое исследование методом анкетирования с использованием яндекс-форм (Yandex Forms). Была разработана анкета, состоящая из двух разделов. Первый включает фильтр-вопросы (пол, возраст), с помощью которых выявлялись социально-демографические характеристики респондентов. Во втором разделе представлены основные вопросы, направленные на выявление ценностей посетителей аптечных организаций. Анкетированием были охвачены все типы покупателей товаров аптечного ассортимента по возрастным категориям, что позволило получить достаточно полную и объективную картину исследования.

Объектами исследования явились анкеты 206 посетителей аптечных организаций, из которых 71,8% женщины, 28,2% мужчины. Большинство респондентов (55,4%) имеют возраст до 30 лет, 44,6% – старше 30 лет. Анкетированным предоставлялось 17 критериев выбора аптечных организаций, 5 критериев поведения фармацевтических работников и 5 критериев выбора интернет-аптек. Для анализа результатов участники опроса были разделены на две группы: до 30 лет и старше 30 лет. На первом этапе рассчитывалась доля выбравших отдельные варианты ответов, далее полученные результаты ранжировались и проводился сравнительный анализ групп.

Результаты исследования и обсуждение. В ходе анализа полученных анкетных данных (таблица 1) было установлено, что основной мотивацией выбора аптеки при необходимости приобретения фармацевтической продукции для молодых людей являются следующие критерии: местоположение рядом с домом или работой (87,7%), стоимость товаров аптечного ассортимента (82,5%), режим работы (57,9%). Для людей зрелого возраста наиболее важным критерием при выборе аптечной организации является стоимость товаров аптечного ассортимента (76,1%), на втором месте стоит местоположение (71,7%), на третьем – квалификация сотрудников (50,0%). Также было установлено, что наличие парковки и детской зоны не имеют никакой ценности для респондентов в категории младше 30 лет, а в категории старше 30 предпочтение этим критериям отдают 17,4% и 2,2% соответственно.

Таблица 1 – Анализ процесса выбора аптечных организаций

Критерии выбора аптечной организации	Клиенты до 30 лет		Ранг	Клиенты старше 30 лет		Ранг
	n = 114	Доля, %		n = 92	Доля, %	
Расширенный ассортимент по сравнению с другими аптеками	46	40,4	5	36	39,1	5
Квалифицированные сотрудники	42	36,8	6	46	50,0	3
Стоимость товаров аптечного ассортимента	94	82,5	2	70	76,1	1
Уникальный сервис	28	24,6	7	20	21,7	9
Наличие собственной справочной службы	6	5,3	11-12	6	6,5	12-13
Местоположение рядом с домом/работой	100	87,7	1	66	71,7	2
Дополнительные услуги (измерение давления, сахара в крови и т.д.)	4	3,5	13-14	6	6,5	12-13
Цифровой маркетинг	6	5,3	11-12	4	4,3	14-15
Акции/бонусы (система лояльности)	50	43,9	4	42	45,7	4
Удобство подхода/подъезда	20	17,5	9-10	26	28,3	7
Наличие зоны отдыха/ожидания	4	3,5	13-14	2	2,2	16-17
Наличие детской зоны	0	0	16-17	2	2,2	16-17
Наличие терминала для самостоятельного получения информации об аптечном ассортименте, ценах, инструкций по применению и т.п.	2	1,8	15	4	4,3	14-15
Режим работы	66	57,9	3	32	34,8	6
Специальные скидки	20	17,5	9-10	22	24,0	8
Оформление торгового зала	22	19,3	8	18	19,6	10
Наличие парковки	0	0	16-17	16	17,4	11

В ходе исследования выяснилось, что немаловажным фактором при выборе аптечной организации является поведение фармацевтических работников (таблица 2). 100% респондентов в двух категориях выбирают аптеку с внимательным и вежливым персоналом. 100% анкетированных людей зрелого возраста считают важным критерием профессиональный совет по выбору лекарственного препарата. Среди людей молодого возраста, данные параметры выбирают 93% опрошенных.

Таблица 2 – Анализ ценности поведения фармацевтических работников для покупателей фармацевтических товаров

Критерии поведения фармацевта	Клиенты до 30 лет		Ранг	Клиенты старше 30 лет		Ранг
	n = 114	Доля, %		n = 92	Доля, %	
Внимательность	114	100	1-2	92	100	1-2-3
Консультация по действию лекарств	108	94,7	3	90	97,8	5
Профессиональный совет по выбору лекарства	106	93,0	4-5	92	100	1-2-3
Доброжелательность независимо от ситуации	106	93,0	4-5	91	98,9	4
Вежливость	114	100	1-2	92	100	1-2-3

Оценка приверженности посетителей определенной аптеки (рисунок) показала, что 15,8% респондентов до 30 лет в основном посещают одну и ту же аптеку. Среди анкетированных старше 30 лет данный процент больше – 26,1%. Остальные 84,2% и 73,9% клиентов соответственно не привязаны к конкретному учреждению и осуществляют покупку лекарственных средств в различных аптеках. В большинстве случаев покупатели посещают 2-3 аптеки.

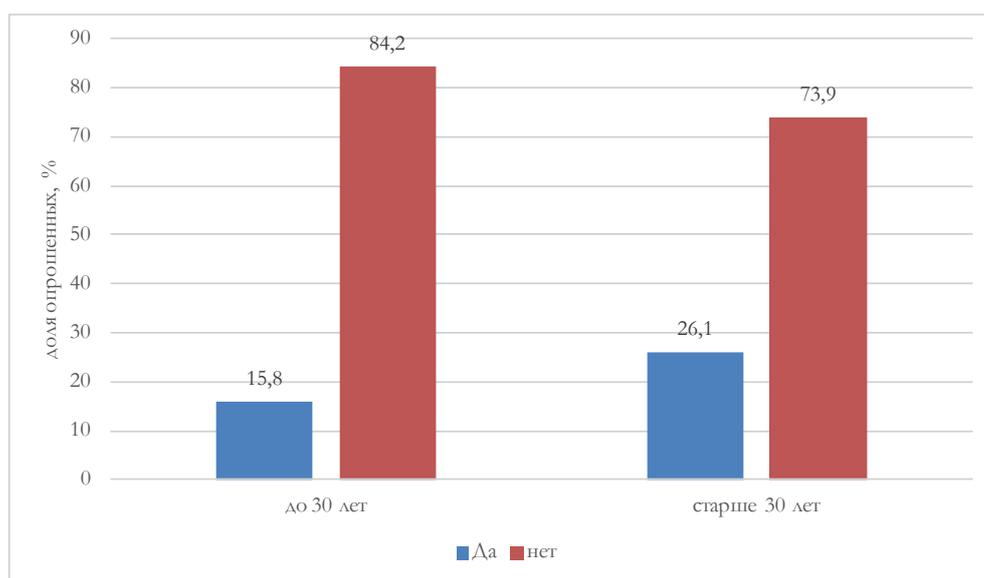


Рисунок. Анализ приверженности посетителей к определённой аптеке

Опрос показал, что традиционные аптеки по-прежнему являются основным выбором людей, т.к. большинство анкетированных (42,7%) никогда не заказывали лекарственные препараты в интернете. Но онлайн-аптеки постепенно завоёвывают всё большую поддержку (таблица 3), респонденты в возрастной категории до 30 лет выбирают онлайн-покупку лекарственных препаратов из-за возможности доставки в ближайшую аптеку или на дом (75,8%), а респонденты в возрастной категории старше 30 лет считают основополагающим признаком выбора экономии времени на поиск препарата (80,8%).

Таблица 3 – Анализ процесса выбора интернет-аптек

Критерии выбора интернет-аптек	Клиенты до 30 лет		Ранг	Клиенты старше 30 лет		Ранг
	n = 66	Доля, %		n = 52	Доля, %	
Экономия времени на поиск лекарственного препарата	46	69,7	2	42	80,8	1
Возможность доставки в ближайшую аптеку или на дом	50	75,8	1	36	69,2	3
Большой ассортимент товаров и возможность сравнить аналоги	42	63,6	4	30	57,8	4
Относительно невысокая стоимость лекарств	44	66,7	3	38	73,1	2
Высокий уровень сервиса и наличие акций	20	15,2	5	12	23,1	5

Заключение. В результате исследования определены компоненты процесса формирования потребительских ценностей при выборе аптечной организации покупателями различных возрастных категорий. Выявлено, что удобство рас-

положения и стоимость товаров – основные факторы, влияющих на выбор аптеки потребителем любого возраста. В формировании ценности аптечной организации поведенческие характеристики фармацевтического работника играют существенное значение для значительной части клиентов. Установлено, что большинство покупателей посещают несколько разных аптек. Основными причинами перехода потребителей на заказ товаров аптечного ассортимента в интернете являются преимущества данного формата, такие как экономия времени или возможность доставки на дом.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения
76.01.11 Современное состояние и перспективы развития

ЛИТЕРАТУРА

1. Юдин О. И., Юлдашева О. У. Моделирование цепочки по созданию потребительской ценности // Проблемы современной экономики. 2012. N 1. С. 218- 222.
2. Тарасенко Н. А., Баранова З. А., Третьякова Н. Р. Методология создания потребительской ценности кондитерских изделий // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2017. N 131. С. 1339-1351.
3. Неганова В. П., Седельников В. М. Ценностно-ориентированный подход в маркетинге взаимоотношений // Социально-экономические и демографические аспекты реализации национальных проектов в регионе: сборник статей X Уральского демографического форума. Т.1. Екатеринбург: Институт экономики УрО РАН, 2019. С. 269-275.

SUMMARY

FORMATION OF CRITERIA FOR THE VALUE OF A PHARMACY ORGANIZATION FOR BUYERS

Muravina M.I., 4st year student
Supervisor: **Kulikova O.A.**, senior lecturer
Yaroslavl State Medical University
150000, Yaroslavl, Revolutsionnaya str., 5, Russian Federation
E-mail: marinkamuravina@mail.ru

This article examines the issues of forming the values of consumers of pharmaceutical products, identifies the most important characteristics that affect the choice of pharmacy, analyzes the results of the survey, revealing the main motivational factors for choosing a particular pharmacy organization.

Keywords: *pharmacy organization, value, pharmacy assortment products, commitment, pharmacist, consumer*

REFERENCES

1. Judin O. I., Juldasheva O. U. Modelirovanie cepochki po sozdaniyu potrebitel'skoj cennosti // Problemy sovremennoj jekonomiki. 2012. N 1. P. 218- 222. (in Russ).
2. Tarasenko N. A., Baranova Z. A., Tret'jakova N. R. Metodologija sozdaniya potrebitel'skoj cennosti konditerskih izdelij // Politematicheskij setevoy jelektronnyj nauchnyj zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. 2017. N 131. P. 1339-1351. (in Russ).
3. Neganova V. P., Sedel'nikov V. M. Cennostno-orientirovannyj podhod v marketinge vzaimootnoshenij // Social'no-jekonomicheskie i demograficheskie aspekty realizacii nacional'nyh proektov v regione: sbornik statej X Ural'skogo demograficheskogo foruma. Vol 1. Ekaterinburg, UIEC. 2019. P. 269-275. (in Russ).

УДК. 339.138

МНОГОВЕКТОРНАЯ ОЦЕНКА СОВРЕМЕННЫХ ИНСТРУМЕНТОВ ПРОДВИЖЕНИЯ В СИСТЕМЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО МАРКЕТИНГА

Омшев В.Ю., студ. 5 курса
Руководитель: **Басакина И.И.**, канд. фарм. наук, доцент (ORCID ID: 0000-0003-3190-7193)
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: viktor.omshev@spcru.ru

Целью работы является комплексный анализ современного состояния и динамики развития актуальных инструментов и каналов продвижения, используемых в фармацевтической отрасли с учетом социально-ориентированного маркетинга. Выполнен анализ корреляции продаж и применимых инструментов маркетинговых коммуникаций Топ-20 брендов лекарственных препаратов, биологически активных добавок и косметических средств. Полученные результаты показали, что современные инструменты продвижения, в т.ч. digital-инструменты, позволяют потребителям более удобно

и эффективно получать информацию о социально значимых товарах аптечного ассортимента, выбирать места покупок по наиболее привлекательным для себя ценам, а для фармацевтических компаний, в свою очередь, информационные технологии позволяют более эффективно позиционировать собственную продукцию.

Ключевые слова: *фармацевтический рынок, маркетинг, продвижение, реклама, информационные технологии, digital-инструменты.*

Современные маркетинговые тенденции, в том числе и в фармацевтической отрасли, находят отражение в активном использовании технологий продвижения. Так, фармацевтические производители с каждым годом увеличивают рекламные бюджеты на продвижение препаратов на многочисленных платформах, отмечается рост интереса потребителей к применяемым инструментам продвижения, увеличивается количество маркетинговых сообщений, усложняется контент и становится более привлекательным для потребителя.

В настоящий момент электронная коммерция совместно с информационными технологиями являются неотъемлемой составляющей маркетинговых стратегий фармацевтических компаний. Привлекательные возможности маркетинговой коммуникации с широкой аудиторией в течение короткого периода времени определяют актуальность применения digital-маркетинга в условиях рыночной конкуренции.

Современные инструменты цифрового маркетинга позволяют потребителям более эффективно выбирать места покупок по наиболее привлекательным для себя ценам. В свою очередь, для фармацевтических компаний информационные технологии позволяют более эффективно позиционировать собственную продукцию.

Так по данным маркетингового аналитического агентства DSM-group доля фармацевтического рынка eCom сегмента монотонно возрастает и составила в 2022 г 11,6 % на сумму 194,3 млрд. руб. в сравнении с 6,6 % (93,3 млрд. руб) по итогам 2020 г.

В структуре продаж eCom сегмента наибольший удельный вес в 2022 г заняли биологически активные добавки (19,7%), селективная косметика (премиум и люкс класс) (18,7%), изделия медицинского назначения (17,8 %), активная косметика (14,2 %), медицинские приборы и инструменты (13,5 %), лекарственные препараты (10,9%) [1].

Учитывая вышесказанное, обращает на себя внимание тот факт, что в будущем внимание фармацевтических компаний будет перенаправлено в сторону продвижения с помощью digital-технологий, поскольку именно они являются современными методами продвижений. Однако особенности товаров аптечного ассортимента, как социально значимых, требуют более детального изучения уже имеющейся практики on-line продвижения и возможностей наиболее эффективных способов, которые будут не только мотивировать потребителя, но и помогать совершать покупку.

Сегодня для продвижения товаров в маркетинге используют специальные digital-инструменты, к которым относят поисковую оптимизацию (SEO), контекстную, таргетированную, медийную рекламы, маркетинг в социальных сетях (SMM), партнерский и контент-маркетинг, E-mail, E-detailing и многие другие. Использование их в социальных сетях, в поисковых системах или на других сайтах позволяет увеличить эффективность продвижения брендов [2].

С другой стороны, важным аспектом продвижения лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента являются регуляторные и этические требования, традиционно ограничивающие возможности продвижения в данном сегменте рынка. Ряд инструментов, показывающих высокую эффективность в продвижении других категорий товаров и услуг, оказываются не применимы в фармацевтическом маркетинге.

Учитывая вышесказанное, **целью** данной работы является комплексный анализ современного состояния и динамики развития современных инструментов и каналов продвижения, применимых в фармацевтической отрасли с учетом социально-ориентированного маркетинга.

Для достижения данной цели были решены следующие задачи: маркетинговый анализ динамики спроса на товары аптечного ассортимента (на примере Топ-20 лекарственных препаратов, биологически активных добавок и косметической продукции); аналитическая оценка современных инструментов продвижения в фармацевтической отрасли, в т.ч. с применением цифровых технологий на примере лидирующих позиций отдельных групп товаров аптечного ассортимента; маркетинговая оценка охвата брендов и потенциального спроса на лидирующие позиции товаров аптечного ассортимента с применением офлайн и онлайн методов; комплексная оценка возможностей инструментария цифрового маркетинга для лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента; аналитический обзор практики нарушений в структуре продвижения по данным Федеральной антимонопольной службы.

Материалы и методы. Аналитическая оценка проводилась в разрезе сегмента лидирующих позиций в стоимостном выражении по данным маркетингового аналитического агентства DSM-group за 2021 г: ТОП-20 брендов лекарственных препаратов, из которых 13 относятся к безрецептурным (Арбидол, Ингавирин, Нурофен, Детралекс, Геитрал, Пенталгин, ТераФлю, Кардиомагнил, Мирамистин, АЦЦ, Линекс, Вольтарен, Гриппферон), а 7 – к рецептурным (Ксарелто, Эликвис, Мексидол, Конкор, Нимесил, Амоксилав, Лориста); ТОП-20 брендов БАД (Natures Bounty, Элевит, Детри-макс, Максилак, Витамир, Доппельгерц, ВТФ, Будь Здоров!, Фемибон, Бак-Сет, Витапишки, Solgar, Эвалар, Фитолак, Anti-Age, Турбослим, Эвалар Глицин, Формула Спокойствия, Витрум); ТОП-10 брендов селективной косметики (Vichy, Librederm, Avene, CeraVe, Filorga, Ducray, Mustela, La Roche-Posay, Bioderma, Uriage) и ТОП-10 брендов активной косметики (Lactacyd, Эмолюм, Лошадиная Сила, 911 Вапа Служба Спасения, Липобейз, Cetaphil, Циновит, Боро Плюс, Dry Dry, Alerana).

В работе использовались методы контент-анализа, агрегирования данных, группировки, сравнительного и маркетингового анализа. Информационную базу исследования составили данные мониторинга фармацевтического рынка DSM-group и AlphaRM, данные сервиса «Яндекс Wordstat», база решений ФАС в разрезе нарушения законодательства РФ о рекламе товаров аптечного ассортимента.

Анализ объемов продаж на российском фармацевтическом рынке проводился в динамике с использованием баз данных аналитических компаний DSM Group (за период 2017-2021 гг) и AlphaRM (за период 2019-2021 гг) по ключевым структурным параметрам, характеризующим аптечный ассортимент.

Результаты и обсуждение. Установлено, что анализируемый сегмент в большей части представлен зарубежными компаниями (63,3%), и в меньшей – отечественными (36,7%). Среди зарубежных стран производители представлены Францией (20% от общего числа), США (8,3%), Словенией и Германией (по 6,7%), Великобританией, Италией и Польшей (по 5%), Швецией, Швейцарией, Испанией и Индией (по 1,7%) (рис. 1).

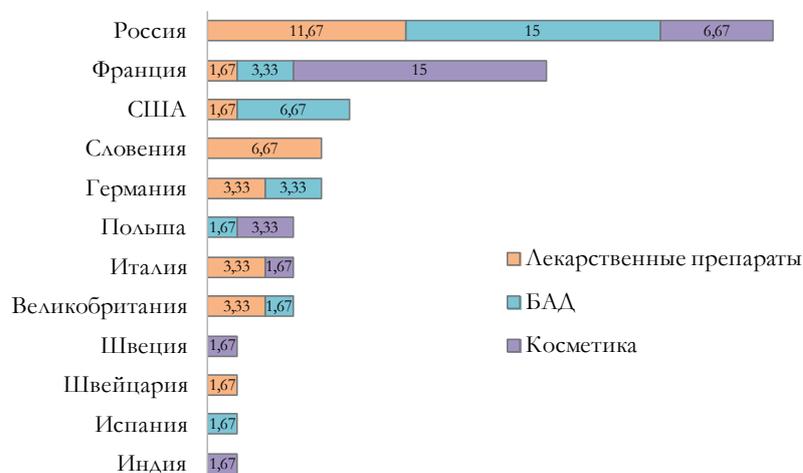


Рисунок 1. Структуризация анализируемых групп товаров аптечного ассортимента по странам-производителям (по данным DSM-group за 2021 г, %)

Анализ запросов в поисковых системах Яндекс Wordstat за январь-декабрь 2021 года и данных маркетингового аналитического агентства AlphaRM по объемам продаж за тот же период показал, что между количеством запросов в поисковой системе и объемом продаж в 90% случаев существует четкая корреляция (рис. 2), что указывает на активное использование потребителем информации о товарах аптечного ассортимента, применяя интернет-технологии [3].

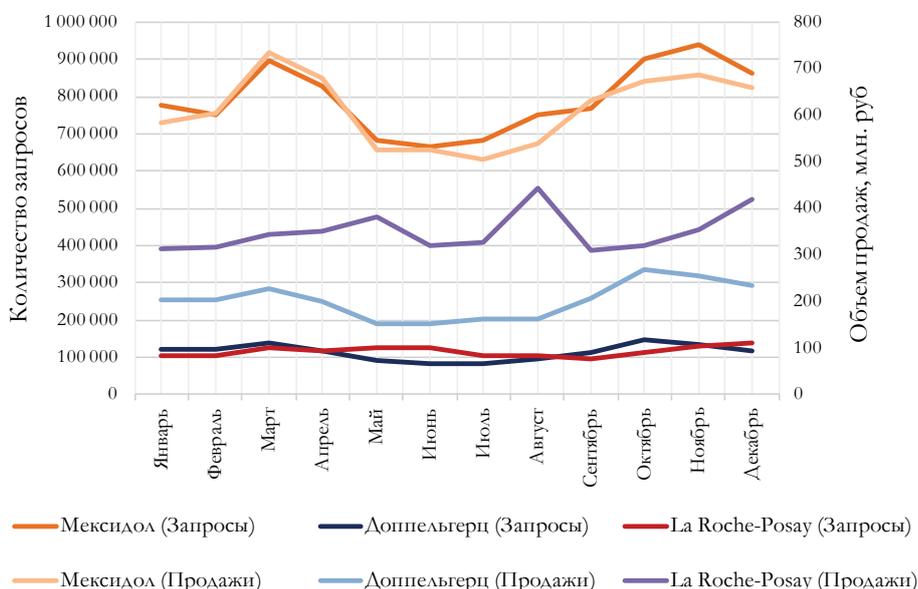


Рисунок 2. Динамика объемов продаж и поисковых запросов (Мексидол, Доппельгерц, La Roche-Posay, по данным AlphaRM и Яндекс Wordstat, январь-декабрь 2021 г)

Полученные данные позволяют утверждать, что трафик поисковых систем является одной из потенциальных возможностей продвигать товар в интернете. К наиболее распространенным для этого инструментам в маркетинге относятся SEO (Search Engine Optimization – поисковая оптимизация), контекстная реклама и таргетированная реклама. При этом SEO является одним из немногих методов продвижения рецептурных лекарственных препаратов, учитывая возможность охвата большего внимания специалистов к бренду и стимулирования потребности узнать больше о конкретном препарате.

Наряду со ссылочным и поисковым трафиком, сегодня огромное значение имеет трафик социальных сетей. Его потенциал раскрывается в применении SMM (англ. Social media marketing) – маркетинга в социальных сетях. Основной

целью SMM является привлечение аудитории к бренду с помощью размещения ненавязчивой и полезной информации соответствующей тематики в социальных сетях. При этом, информация может содержать данные о скидках, акциях, новых товарах и др.

SMM основывается не на сайтах, а на аккаунтах в социальных сетях. В связи с этим, особенностями такого вида маркетинга является создание контента, который в дальнейшем будет распространяться в различных сообществах при помощи покупателей среди своих знакомых и родственников. Как и у других digital-инструментов, преимуществом SMM является возможность воздействия на целевую аудиторию [4].

Анализ социальных сетей (ВКонтакте, YouTube, Одноклассники, ТикТок, Telegram) всех брендов из анализируемых ТОПов (за исключением брендов рецептурных лекарственных препаратов) показал, что среди анализируемых брендов не продвигается треть товаров в каких-либо социальных сетях (38%), а остальные (62%) продвигаются хотя бы в одной из рассмотренных.

Важно отметить, что в большей степени применение данного digital-инструмента характерно для косметической продукции (58,62% от товаров, которые продвигаются в социальных сетях), менее – биологически активных добавок и лекарственных препаратов (31,04% и 10,34% соответственно).

Среди рассмотренных брендов, наиболее популярной социальной сетью на сегодняшний день является ВКонтакте (57,4% от общего количества брендов), за ней идут YouTube (27,66%), Одноклассники (23,4%), Telegram (23,4%). Практически не используется ТикТок (2,12%) (рис. 3).

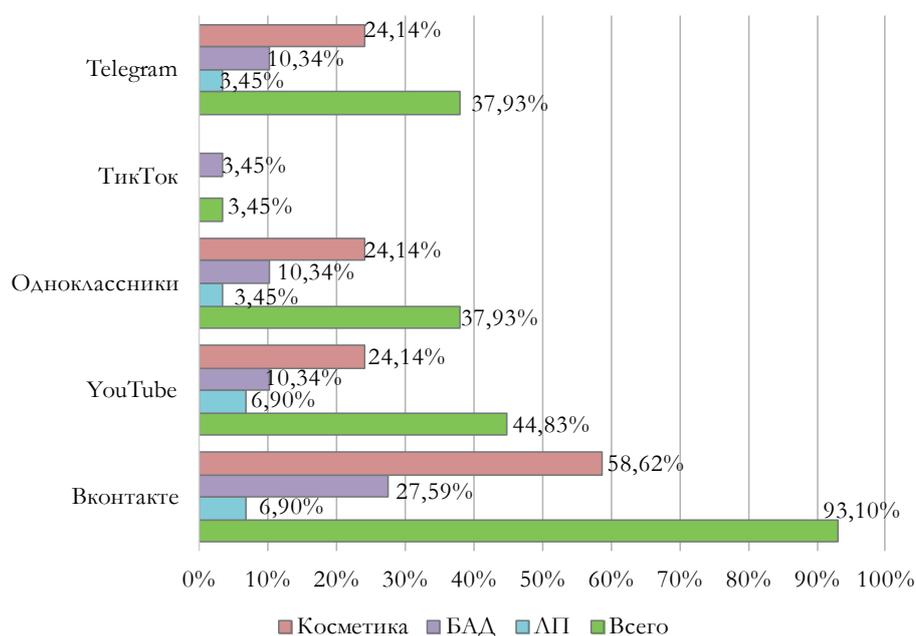


Рисунок 3. SMM в продвижении товаров аптечного ассортимента

В продвижении товаров аптечного ассортимента с применением digital-технологий также важен материал, который представляется потребителю, чтобы привлечь его внимание к товару, что обеспечивает контент-маркетинг. Среди анализируемых объектов элементы контент-маркетинга в социальных сетях и на сайтах компаний-производителей использует большинство рассматриваемых брендов (65%), причем элементы контента представлены в различных группах практически равномерно. Больше всего контент представлен для лекарственных препаратов (35,9%), доля биологически активных добавок и косметики составляет (33,33% и 30,77% соответственно).

Следует отметить, что среди лекарственных препаратов у каждого отдельного бренда отмечается незначительное количество видов контента, при этом для биологически активных добавок и косметики у каждого бренда имеет место широкое разнообразие.

Реализованный в работе анализ показал, что контент представлен научно-популярными статьями (74,4% из всех брендов, которые используют контент-маркетинг), системами расширенного поиска (64,1%), интерактивными картами мест продажи (28,2%), многообразием инфографики (10,3%), подкастами со специалистами (10,3%). Незначительную долю (менее 10%) занимают тесты для подбора лекарственных форм, методы диагностики типов кожи, новостные статьи, калькуляторы дозировок (рис. 4).

E-mail рассылки как способ продвижения в большей степени используется для косметической продукции (50% всех анализируемых брендов косметики), а также некоторых брендов биологически активных добавок (21,4%).

Учитывая высокую социальную значимость товаров аптечного ассортимента, следующим этапом исследования был анализ выявленных нарушений законодательства Российской Федерации о рекламе. Анализ баз данных Федеральной антимонопольной службы за период 2017-2022 гг. показал, что нарушения в большинстве случаев были выявлены при рекламе биологически активных добавок (51,35%) и медицинских изделий (10,81%). Нарушения законодательства о рекламе

ме для лекарственных препаратов составили 2,7%. Значительную долю в структуре правонарушений составила реклама аптечных организаций (35,14%) [5]. Проанализированные нарушения показали, что в качестве способов продвижений использовались печатные издания (43,24%), внешние рекламные конструкции (32,4%), интернет ресурсы (10,81%), радио и телевидение (8,1%), листовки и буклеты (5,4%). Структура выявленных ФАС нарушений законодательства о рекламе в фармации представлена на рис. 5.

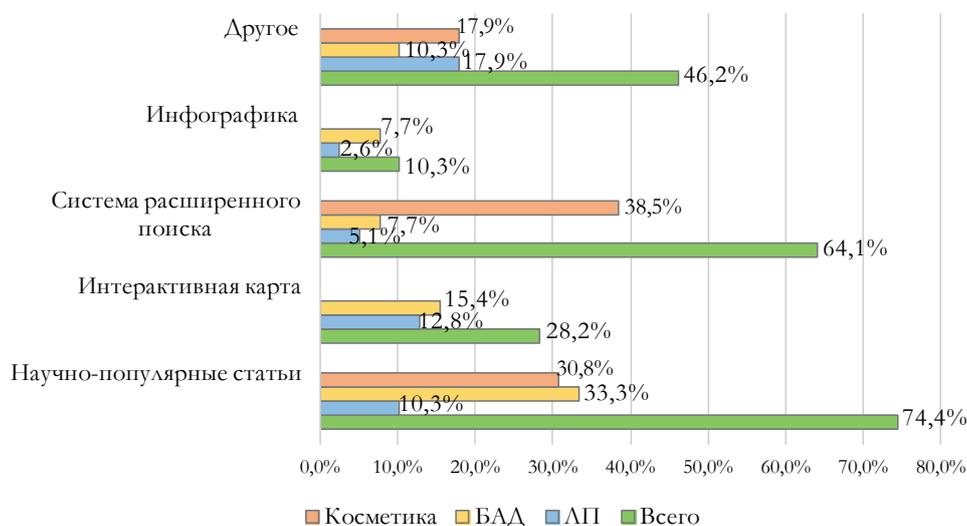


Рисунок 4. Контент-маркетинг в продвижении товаров аптечного ассортимента



Рисунок 5. Нарушения законодательства о рекламе в фармации (по данным ФАС РФ, 2017-2022 гг.)

Заключение. Полученные результаты показали, что современные инструменты продвижения, в т.ч. digital-инструменты, позволяют потребителям более удобно и эффективно получать информацию о социально значимых товарах аптечного ассортимента, выбирать места покупок по наиболее привлекательным для себя ценам, а для фармацевтических компаний, в свою очередь, информационные технологии позволяют более эффективно позиционировать собственную продукцию.

Таким образом, реализованная в рамках работы многовекторная оценка современных методов маркетинговых коммуникаций в фармацевтической отрасли показала высокую эффективность и востребованность ряда инструментов (SEO, SMM, контент-маркетинг), особенно при реализации стратегии продвижения таких товаров аптечного ассортимента как БАД и косметические средства. Принимая во внимание тот факт, что внедрение процессов цифровизации здравоохранения (и в том числе фармации) началось относительно недавно, при этом открываются широкие перспективы применения digital-инструментов, учитывая заинтересованность как производителей, так и потребителей. Однако необходимо отметить, что, учитывая социальную значимость товаров аптечного ассортимента, каналы цифрового маркетинга, применимые в фармацевтической отрасли, требуют особого внимания с позиции законодательных требований и этических норм.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. DSM Viewer: база данных маркетингового агентства DSM Group. URL: <https://dsmviewer.ru/> (Дата обращения 5.03.2023)
2. Зеленина Д. Д., Копылова Д. Д. Внедрение digital-инструментов в фармацевтический маркетинг под влиянием COVID-19 // Молодая фармация – потенциал будущего : Сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием. Санкт-Петербург: СПХФУ, 2022. С. 1058-1063.
3. Аналитическая оболочка баз данных компании AlphaRM. URL: <https://clients.alpharm.ru/report/retail> (Дата обращения 15.02.2023)
4. Макаренко А. А. Инструменты интернет-маркетинга и их использование в деятельности современных организаций // Современные инновационные технологии и проблемы устойчивого развития в условиях цифровой экономики: сборник статей XIV международной научно-практической конференции, Минск, 15 мая 2020 года. 2020. Минск: СтройМедиаПроект, 2020. С. 92-93
5. База решений и правовых актов// Федеральная Антимонопольная служба. URL: <https://br.fas.gov.ru/> (Дата обращения 10.02.2023)

SUMMARY

MULTI-VECTOR EVALUATION OF MODERN PROMOTION TOOLS
IN THE PHARMACEUTICAL MARKETING SYSTEMOmshev V.I., 5th year student

Supervisor: **Basakina I.I.**, Candidate of pharmaceutical Sciences, Associate Professor (ORCID ID: 0000-0003-3190-7193)
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: viktor.omshev@spcpu.ru

The aim of the work is a comprehensive analysis of the current state and dynamics of development of relevant tools and promotion channels applicable in the pharmaceutical industry, taking into account socially-oriented marketing. The analysis of the correlation of sales and applicable tools of marketing communications Top-20 brands of medicines, dietary supplements and cosmetics. The results showed that modern promotional tools, including digital tools, allow consumers to obtain information on socially important products of pharmacy assortment more conveniently and effectively, to choose places of purchase at the most attractive prices, and for pharmaceutical companies, in turn, information technology allows more effective positioning of their own products.

Keywords: *pharmaceutical market, marketing, promotion, advertising, information technology, digital tools.*

REFERENCES

1. DSM Viewer: database of the marketing agency DSM Group. URL: <https://dsmviewer.ru/> (accessed 5.03.2023) (In Russ).
2. Zelenina D. D., Kopylova D.D. Introducing digital tools to pharmaceutical marketing due to covid-19 // Young Pharmacy – potential of the future 2022: collection of materials of the XII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation. Saint Petersburg: SPCPU, 2022. P. 1058-1063 (in Russ)
3. AlphaRM analytical database shell. URL: <https://clients.alpharm.ru/report/retail> (accessed 15.02.2023) (In Russ)
4. Makarenko A. A. Internet marketing tools and their use in the activities of co-modern organizations //Sovremennye innovatsionnye tekhnologii i problemy ustoichivogo razvitiya v usloviyakh tsifrovoi ekonomiki: sbornik statej XIV mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Minsk, May 15, 2020. Minsk : CtrojMediaProekt , 2020. P. 92-93 (in Russ)
5. Database of decisions and legal acts// Federal Antimonopoly Service. URL: <https://br.fas.gov.ru/> (access date 10.02.2023) (In Russ)

УДК 33:339.133

АНАЛИЗ ЦЕНОВОЙ ЭЛАСТИЧНОСТИ СПРОСА НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Орлова В.Е., студ. 3 курса

Руководитель: **Орлов А.С.**, кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой экономики и управления (ORCID: 0000-0002-1467-6234, Researcher ID: AAD-2854-2022)
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Российская Федерация
E-mail: viktoriya.orlova@spcpu.ru

В данной статье рассмотрено понятие ценовой эластичности спроса. Проведено исследование спроса на офтальмологические лекарственные средства, рассчитана доля препаратов с неэластичным спросом и выявлена закономерность между эластичностью спроса по цене и факторов, которые на неё влияют.

Ключевые слова: *ценовая эластичность спроса, офтальмологические лекарственные препараты, российский фармацевтический рынок, коэффициент ценовой эластичности спроса, ценообразование, анализ спроса.*

Исследование ценовой эластичности спроса на различные товары на практике имеет большое значение, так как оно показывает, как потребитель реагирует на изменение цен, а его результаты используются в качестве важного источника информации при разработке и реализации управленческих решений в области ценообразования. Одной из особенностей ценообразования на фармацевтическом рынке является то, что на значительную часть жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), а также оригинальных (патентованных) ЛП, спрос является неэластичным по цене. Это связано с жизненной важностью ЛП для больных и невозможностью отсрочить их прием в связи с ростом цен. С другой стороны, снижение цен на ЛП не приводит к существенному увеличению спроса на них. В связи с низкой ценовой эластичностью при принятии управленческих решений в области ценообразования на нерегулируемые ЛП у фармацевтических компаний возникают обоснованные предпосылки для повышения их стоимости, поскольку это не сопровождается значительными изменениями в объемах реализации ЛП, но при этом происходит рост получаемой прибыли [1,2,3,4].

В результате проведенного анализа информационных источников было установлено, что в настоящее время в открытом доступе имеется ограниченное число исследований, посвященных изучению ценовой эластичности спроса на фармацевтическом рынке в целом и в его отдельных сегментах [5,6,7,8]. Большинство подобных исследований содержат данные о результатах анализе потребительского спроса на фармацевтическом рынке по сравнению с другими сегментами рынка. В сегменте офтальмологических лекарственных препаратов научных работ, посвященных анализу спроса и его ценовой эластичности, ранее не проводилось. В связи с этим анализ ценовой эластичности на российском рынке офтальмологических лекарственных препаратов представляется весьма актуальным [9,10].

Целью данной работы является проведение оценки эластичности спроса по цене в группе офтальмологических препаратов и выявление препаратов, характеризующихся низкой ценовой эластичностью. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

- в сегменте российского фармацевтического рынка определить коэффициенты ценовой эластичности на препараты, включенные в различные подгруппы в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией;
- определить долю офтальмологических препаратов в разных подгруппах АТХ-классификации, характеризующихся низкой ценовой эластичностью.

Материалы и методы. Исследование базировалось на данных аудита продаж в сегменте российского фармацевтического рынка, включающем офтальмологические лекарственные препараты, предоставленные исследовательской компанией DSM Group. Для анализа эластичности спроса по цене рассчитывался коэффициент ценовой эластичности, который оценивает реакцию величины спроса на изменение цен [11,12,13]. Данный показатель определялся в виде отношения изменения величины спроса (Q) к изменению цены (P) [14,15,16]:

$$E_p^d = \frac{Q_2 - Q_1}{Q_1} / \frac{P_2 - P_1}{P_1} = \frac{\Delta Q}{Q} / \frac{\Delta P}{P} = \frac{\Delta Q}{\Delta P} \times \frac{P}{Q}.$$

Результаты и обсуждение. На первом этапе исследования для всех офтальмологических препаратов на основании данных об их продажах и ценах были определены коэффициенты ценовой эластичности спроса за период с 2017 г. по 2022 г. После этого были определены офтальмологические препараты, характеризующиеся низкой ценовой эластичностью спроса, а также рассчитана их доля в каждой подгруппе в соответствии с АТХ-классификацией. Результаты распределения офтальмологических препаратов с неэластичным спросом по различным фармакотерапевтическим подгруппам АТХ-классификации приведены в таблице 1. В результате анализа полученных результатов можно отметить, что существуют значительные различия в количестве офтальмологических препаратов с низкой ценовой эластичностью в разных подгруппах АТХ-классификации. Наибольшая доля таких лекарств характерна для подгруппы [S01G] «Деконгестанты и антиаллергические препараты», [S01C] «Противовоспалительные препараты в комбинации с противомикробными препаратами» и [S01E] «Противоглаукомные препараты и миотики». В подгруппе [S01G] «Деконгестанты и антиаллергические препараты» представлены лекарства, используемые для лечения аллергических заболеваний глаз, которые являются одними из самых распространенных в офтальмологии. Подгруппа [S01C] «Противовоспалительные препараты в комбинации с противомикробными препаратами» объединяет комбинированные препараты, используемые для повышения эффективности медикаментозного лечения инфекционных и воспалительных заболеваний глаз. В подгруппу [S01E] «Противоглаукомные препараты и миотики» включены лекарственные препараты, используемые для медикаментозного лечения глаукомы. В зависимости от влияния на гидродинамику глаза антиглаукомные препараты подразделяются на те, которые улучшают отток внутриглазной жидкости, и препараты, угнетающие ее продукцию. Большую долю препаратов с неэластичным спросом в указанных трех фармакотерапевтических подгруппах можно объяснить необходимостью их использования и невозможностью отсрочить их применения вне зависимости от складывающейся ценовой ситуации.

Таблица 1 – Распределение офтальмологических лекарственных препаратов с низкой ценовой эластичностью по различным фармакотерапевтическим подгруппам АТХ-классификации

№	Фармакотерапевтические подгруппы АТХ-классификации	Доля ЛП с неэластичным спросом
1.	Деконгестанты и антиаллергические препараты (S01G)	20%
2.	Противовоспалительные препараты в комбинации с противомикробными препаратами (S01C)	12,5%
3.	Противоглаукомные препараты и миотики (S01E)	10,4%
4.	Противовоспалительные препараты (S01B)	7,1%

№	Фармакотерапевтические подгруппы АТХ-классификации	Доля ЛП с неэластичным спросом
5.	Препараты для лечения заболеваний глаз прочие (S01X)	6,7%
6.	Противомикробные препараты (S01A)	5,2%
7.	Миотики (S01F)	5%
8.	Анестетики местные (S01H)	0%
9.	Диагностические препараты (S01J)	0%
10.	Препараты, применяемые при сосудистых нарушениях в офтальмологии (S01L)	0%

Также были определены офтальмологические лекарственные препараты, характеризующиеся наименьшими значениями коэффициента эластичности спроса по цене, которые приведены в таблице 2. Исходя из полученных данных, можно отметить, что помимо трех ранее выделенных подгрупп низкой ценовой эластичностью характеризуются препараты подгруппы [S01A] «Противомикробные препараты» подгруппы и [S01X] «Прочие препараты для лечения заболеваний глаз».

Таблица 2 – Офтальмологические лекарственные препараты с наименьшими значениями коэффициента ценовой эластичности спроса

№	Наименование препарата	Фармакотерапевтическая подгруппа АТХ-классификации	Коэффициент ценовой эластичности
1.	Пролатан	Противоглаукомные препараты и миотики (S01E)	0,380
2.	Таурин	Препараты для лечения заболеваний глаз прочие (S01X)	0,423
3.	Слезин	Препараты для лечения заболеваний глаз прочие (S01X)	0,503
4.	Витабакт	Противомикробные препараты (S01A)	0,601
5.	Левомецетин-Акос	Противомикробные препараты (S01A)	0,612
6.	Проксодолол-Акос	Противоглаукомные препараты и миотики (S01E)	0,642
7.	Дексаметазон	Противовоспалительные препараты (S01B)	0,688
8.	Сульфацил Натрия – Солофарм	Противомикробные препараты (S01A)	0,720
9.	Олопаталлерг	Деконгестанты и антиаллергические препараты (S01G)	0,772
10.	Кром-аллерг	Деконгестанты и антиаллергические препараты (S01G)	0,776

Также в результате проведенного исследования в разрезе различных сегментов рынка было установлено, что наименьшее число препаратов с неэластичным спросом присутствует в коммерческом сегменте, а наибольшее – в сегменте льготного лекарственного обеспечения.

Заключение. В результате проведенного анализа ценовой эластичности спроса на российском рынке офтальмологических лекарственных препаратов были установлены существенные различия в показателях эластичности между различными фармакотерапевтическими подгруппами АТХ-классификации и между различными сегментами рынка. В целом в данном сегменте рынка выявлено достаточно большое количество препаратов с неэластичным спросом, что можно объяснить необходимостью их применения при любой ценовой ситуации. Учитывая, что большинство этих препаратов оказались не включенными в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, то это означает необходимость проведения дополнительных ценовых исследований для принятия более обоснованных управленческих решений в сфере ценообразования на них.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00. Медицина и здравоохранение

76.01.11. Современное состояние и перспективы развития

76.01.14. Коммерческие вопросы, маркетинг, конъюнктура, реклама в медицине и здравоохранении

76.01.73. Медицинская статистика

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов А. С. Фундаментальные особенности фармацевтического рынка России // Новая аптека. Эффективное управление, 2014. № 8. С.11-14.
2. Петрушина Е. П., Соковец О. А. Эластичность спроса по цене на примере ресторанной индустрии. // Business-education in Economy of Knowledge. 2019. № 1(12). С. 69-71.
3. Кривошлыков В. С. Ценовая эластичность спроса на продовольственном рынке // Вестник НГИЭИ. 2019. № 3 (94). С. 107-120.
4. Шахова А. В. Специфика ценообразования на продукцию фармацевтической отрасли Российской Федерации // Ученые записки Санкт-Петербургского имени В.Б. Бобкова филиала Российской таможенной академии. 2016. № 3(59). С. 123-128.
5. Орлов А. С., Иванова М. С., Федорина Е. В. Факторы ценообразования на фармацевтическом рынке // Инновации в здоровье нации : сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным

участием, Санкт-Петербург, 07–08 ноября 2019 года. Санкт-Петербург, 07.11.19 – 08.11.19. Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург : СПХФУ, 2019. С. 321–325.

6. Федорина Е. В. Классификация лекарственных препаратов для лечения глазных заболеваний // Медицина и здравоохранение в современном обществе: актуальные вопросы и современные аспекты: сборник статей Международной научно-практической конференции Пенза, 15.08.20. Пенза : МЦНС «Наука и Просвещение», 2020. С. 20-25

7. Mingyue Z, Peng N, Jing W, Heterogeneity in Price Elasticity of Medicine Demand in China: Moderate Effect From Economic Incentive and Quality Difference // *Frontiers in pharmacology*. 2021. Vol. 12. P. 688069 doi: 10.3389/fphar.2021.688069

8. Модели аптечного ценообразования и поиск ценовой эластичности // Фармацевтический вестник: еженедельная информационно-аналитическая газета. 2017. N 34 (905) URL: <https://pharmvestnik.ru/articles/izbytochnoe-potreblenie-prnt-24-m9-905.html> (Дата обращения: 15.02.2023).

9. Особенности ценообразования на фармацевтическом рынке // Provrach.ru URL: https://www.provrach.ru/article/3793-qgess5-osobennosti-tsenoobrazovaniya-na-farmatsevticheskom-rynke-rossii?from=PW_F5_30_31_41_74_73&pw=31&error=10&activityId=%7bcb9fda5e-b7a9-4a2f-8bb0-38e70e1c84d8%7d (Дата обращения: 16.02.2023).

10. Elasticity of demand and its types // Analyticssteps.com URL: <https://www.analyticssteps.com/blogs/elasticity-demand-and-its-types> (Дата обращения: 20.02.2023).

11. Улумбекова Г. Э., Калашникова А. В. Анализ рынка лекарственных препаратов в РФ // Вестник ВШОУЗ. 2018. N 4. URL: <https://www.vshouz.ru/journal/2018-god/analiz-rynka-lekarstvennykh-preparatov-v-rf/> (Дата обращения: 20.02.2023).

12. Стеблев А. А., Стеблев М. А. Методы ценообразования // Инновационная наука. 2021. N3. С.77-80

13. Ахмедова Д. Б., Рябичева О. И. Влияние эластичности спроса по цене на ценовую политику компании // Тенденции развития науки и образования. 2019. N 56-6. С. 76-79. DOI: 10.18411/lj-11-2019-141

14. Ишенбаева Ш. К., Омуралиева Д. К. Экономическая сущность и методика расчета коэффициента эластичности // Бюллетень науки и практики. 2022. Т.8. N 5. С. 501-505 DOI: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/78/60>

15. Пехтерев Д. О. Основы фармацевтического маркетинга: определение спроса и потребности в лекарственных средствах // Наука и бизнес: пути развития. 2018. N 8(86). С.91-94

16. Грентикова И. Г., Гришаева О. В., Большаков В. В., Мальцева Е. М. Современные методы фармацевтического ценообразования // Фундаментальные исследования. 2022. N 5. С. 35-39.

SUMMARY

ANALYSIS OF CONSUMER DEMAND ON THE PHARMACEUTICAL MARKET

Orlova V.E., 3rd year student

Adviser: **Orlov A.S.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, chairholder of Economics and Management (ORCID: 0000-0002-1467-6234, Researcher ID: AAD-2854-2022)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: viktoriya.orlova@spcpu.ru

This article discusses the concept of price elasticity of demand. A study of the demand for ophthalmic medicines was carried out, the share of drugs with inelastic demand was calculated, and a pattern was revealed between the price elasticity of demand and the factors that affect it.

Keywords: *price elasticity of demand, ophthalmological drugs, Russian pharmaceutical market, the coefficient of price elasticity of demand, price formation, demand analysis.*

REFERENCES

1. Orlov A. S. Fundamental features of the Russian pharmaceutical market // *Novaya Apteka. Effective management*, 2014. N 8. P.11-14 (in Russ).

2. Petrushina E. P., Sokovets O. A. Price elasticity of demand by the example of restaurant industry. // *Business-education in Economy of Knowledge*. 2019. N 1(12). P. 69-71. (in Russ).

3. Krivoslykhov B. S. Price elasticity of demand on the food market // *Vestnik.ngiei*. 2019. N3(94) P. 107-120. (in Russ).

4. Shakhova A. V. Specificities of product pricing in pharmaceutical industry of the Russian Federation // *Scientific letters of Russian customs academy St.-Petersburg branch named after Vladimir Bobkov*. 2016. N 3(59). P. 123-128. (in Russ)

5. Orlov A. S., Ivanova M. S., Fedorina E. V. Pricing factors in the pharmaceutical market // *Innovations in the health of the nation: collection of materials of the 7th All-Russian scientific and practical conference with international participation*, St. Petersburg, 07.11.19-08.11.19. St. Petersburg: SPCPU, 2019. P. 321–325. (in Russ).

6. Fedorina E. V. Classification of drugs for the treatment of eye diseases // *Medicine and Healthcare in Modern Society: Topical Issues and Modern Aspects* : collection of articles of the International Scientific and Practical Conference, Penza, 15.08.20. Penza: ICNS «Science and Education», 2020, P. 20-25. (in Russ).

7. Mingyue Z, Peng N, Jing W, Heterogeneity in Price Elasticity of Medicine Demand in China: Moderate Effect From Economic Incentive and Quality Difference // *Frontiers in pharmacology*. 2021. Vol. 12. P. 688069 doi: 10.3389/fphar.2021.688069

8. Models of pharmaceutical pricing and searching of price elasticity // *Pharmvestnik: information and analytical newspaper*. 2017. N 34 (905) URL: <https://pharmvestnik.ru/articles/izbytochnoe-potreblenie-prnt-24-m9-905.html> (Accessed: 10.02.2023) (in Russ).

9. Features of pricing on pharmaceutical market // Provrach.ru URL: https://www.provrach.ru/article/3793-qqess5-osobennosti-tsenoobrazovaniya-na-farmatsevticheskom-rynke-rossii?from=PW_F5_30_31_41_74_73&pw=31&error=10&activityId=%7bcb9fda5e-b7a9-4a2f-8bb0-38e70e1c84d8%7d (Accessed: 16.02.2023) (in Russ)
10. Elasticity of demand and its types // Analyticssteps.com URL: <https://www.analyticssteps.com/blogs/elasticity-demand-and-its-types> (Accessed: 20.02.2023).
11. Ulumbekova G. E., Kalashnilova A. V. Analysis of medicine market in the Russian Federation. // Vestnik vshouz. 2018, N 4. URL: <https://www.vshouz.ru/journal/2018-god/analiz-rynka-lekarstvennykh-preparatov-v-rf/> (Accessed: 20.02.2023) (in Russ)
12. Steblev A. A., Steblev M. A. Methods of pricing // Innovative science. 2021. N 3. P. 77-80 (in Russ).
13. Ahmedova D. B., Ryabicheva O. I. Influence of price elasticity of demand on pricing policy of company // Tendency of development of science and education. 2019. N 56-6. P. 76-79 (in Russ) DOI: 10.18411/lj-11-2019-141
14. Ishenbaeva Sh., Omuralieva D. Economic essence and method of elasticity coefficient calculation // Bulletin of science and practice. 2022. Vol. 8. N 5. P. 501-505(in Russ) DOI: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/78/60>
15. Pekhterev D. O. The foundation of pharmaceutical marketing: definition of demand and requirement for medicines // Science and business: ways of development. 2018. N 8(86). P. 91-94 (in Russ).
16. Grentikova I. G., Grishaeva O. V., Bolshakov V. V., Maltseva E. M. Modern methods of pharmaceutical pricing // Fundamental research. 2022. N 5. P.35-39. (in Russ)

УДК 615.277.3

ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИИ И В МИРЕ

Палагина А.А., магистрант 1 года обучения (ORCID: 0000-0002-2243-0373, Researcher ID: HLV-9327-2023)

Руководитель: Орлов А.С., кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой экономики и управления (ORCID: 0000-0002-1467-6234, Researcher ID: AAD-2854-2022),

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: palagina.anastasiya@spspu.ru

В статье представлен анализ состояния заболеваемости онкологическими заболеваниями в России и в мире. В результате изучения динамики выявления новообразований выделены наиболее распространенные виды рака и наиболее частые факторы риска, которые способны спровоцировать их развитие. Изучены тенденции в диагностике, лечении и профилактике онкологических заболеваний. Анализ российского сегмента противоопухолевых препаратов показал, что среди лидеров продаж в большей части находятся импортные лекарственные средства.

Ключевые слова: доброкачественные и злокачественные новообразования, онкологические заболевания, лечение и профилактика онкологических заболеваний, цитостатические противоопухолевые лекарственные средства, фармацевтический рынок, импортозависимость, производство противоопухолевых препаратов.

В настоящее время большую часть всех заболеваний составляют опухолевые заболевания, которые могут быть как доброкачественными, так и злокачественными. Наиболее серьезную опасность представляют злокачественные новообразования (ЗНО), обычно называемые раком. В России и в мире ЗНО занимает второе место по статистике смертности людей. Основной целью лечения рака является увеличение продолжительности жизни пациентов с данным диагнозом, а приоритетом терапии остается выявление раковых заболеваний на ранней стадии развития и проявления, которое позволяет подобрать подходящий курс лечения.

Целью работы является изучение уровня заболеваемости, методов лечения и профилактики онкологических заболеваний в России и в мире.

Для достижения данной цели необходимо выполнить следующие **задачи**:

- оценить состояние заболеваемости онкологическими заболеваниями в России и мире;
- выявить наиболее распространенные виды рака и факторы риска, способствующие их развитию;
- изучить современные тенденции в диагностике для выявления новообразований и способы ее осуществления;
- проанализировать состояние российского рынка противоопухолевых препаратов.

Раковые клетки являются частью организма каждого человека, поэтому они есть у всех без исключения людей. Клетки организма человека пребывают в постоянном обновлении, кроме нейронов головного мозга. Однако с каждым разом регенеративные способности замедляются, в результате чего происходит старение организма. В цикле обновления могут случаться и ошибки, которые приводят к неконтрольному делению клеток, которые становятся раковыми клетками. Если иммунная система исправно работает, то она реагирует на данные изменения и начинает борьбу до возникновения опухоли, но иногда иммунитет не способен к исправной работе, и тогда начинается развитие онкологического заболевания.

Можно выделить 4 основные причины развития новообразований. Механическая: постоянные повреждения одного и того же места, например, родинку – организм стремится к периодическому восстановлению покровных тканей в одном и том же районе тела. Физическая: постоянная работа с радиоактивными веществами или в условиях облучения, что

может привести к неконтролируемой мутации клеток. Химическая: накопление в организме вредных веществ, которые могут попасть в процессе дыхания. Биологическая: бактериальные инфекции, которые остаются без лечения, способны вызвать появление онкологического заболевания [1].

Материалы и методы. В работе использованы методы статистического, сравнительного и структурно-логического анализа. В качестве материалов исследования использовались официальная статистическая информация, отчеты о состоянии онкологической помощи населению [2], данные о продажах противоопухолевых препаратов на российском фармацевтическом рынке, предоставленные аналитической компанией DSM Group [3], данные Единой информационной системы, нормативные правовые акты. Статистическая обработка проводилась с использованием MS Excel 2019.

Результаты и обсуждение. В развитых странах мира, согласно статистике, частота проявления онкологических заболеваний гораздо выше, что связано в первую очередь с более высокими показателями продолжительности жизни. В крупных странах прослеживается четкая зависимость факторов риска и распространением онкологических заболеваний. Наиболее высокий показатель заболеваемости раком легких наблюдается в курящих странах: США, Россия, Великобритания, Ирландия, Шотландия. Рак молочной железы чаще встречается у женщин, которые предпочитают рожать первого ребенка в зрелом возрасте, поэтому в странах Ближнего Востока и Средней Азии этот вид нозологии проявляется намного реже, чем в странах Европы и Северной Америки. Рак поджелудочной железы, также как и рак предстательной железы связан с рационом, включающим поедание красного мяса и животных жиров, поэтому данный вид рака редко встречается в Китае, Японии, Израиле и Италии, а наиболее высокий показатель установлен в Канаде, США, Дании, Австралии и Новой Зеландии. В России и Японии преобладающими продуктами питания являются продукты с повышенным содержанием крахмала, например, картофель, бобовые, рис, способствующие развитию рака желудка. Помимо пищевых продуктов заболеваемость повышает возделывание почвы с повышенным содержанием меди, молибдена и кобальта.

Страны с высоким уровнем доходов лидируют по числу распространения онкологических заболеваний из-за факторов нездорового образа жизни: ожирение, курение, алкоголь. Наряду с этим в этих странах, как правило, функционирует устойчивая система здравоохранения, преуспевающая в диагностике и лечении рака в сравнении со странами, где уровень доходов ниже. Однако смертность от онкологических заболеваний продолжает лидировать по причине увеличения численности населения, большая часть которых пожилые люди, наиболее подверженные изменениям организма [5]. На рисунке 1 представлен ТОП-10 стран, лидирующих по всему миру по раковым заболеваниям. Показатель является стандартизированным по возрасту для учета того факта, что население одних стран моложе, чем в других.

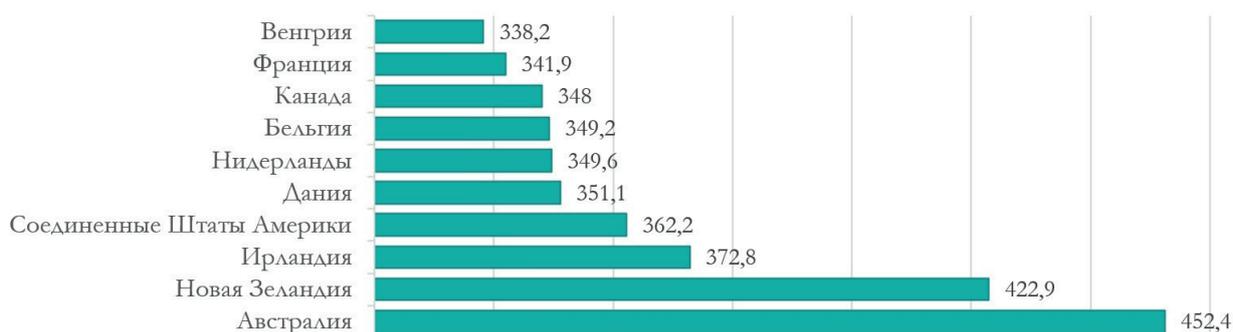


Рисунок 1. Топ-10 стран с самыми высокими показателями заболеваемости раком за 2021 год на 100 тыс. человек
Источник: ВОЗ [4]

В Российской Федерации в 2021 году было зафиксировано 580415 нововыявленных онкологических заболеваний, среди которых 315376 и 265039 среди женщин и мужчин соответственно. Прирост за последние 5 лет составил 12,15% [2]. Численность больных в последние годы увеличивается главным образом за счет совершенствования методов выявления опухолей разной нозологии, ухудшения экологической обстановки и преобладающего нездорового образа жизни: быстрое питание, облучение, малоподвижный образ жизни. Внешние воздействия также могут быть отнесены к общему числу факторов, воздействующих на человека. В таблице 1 приведена распространенность онкологических заболеваний в зависимости от различных форм локализации. Как видно из данных таблицы 1, наибольшее количество больных в 2021 году имеет рак молочной железы - 509,2 тыс.человек (18,93%), далее следует рак кожи – 302,2 тыс.человек (11,23%) и рак тела матки – 191,6 тыс.человек (7,12%).

Таблица 1 – Распространение злокачественных новообразований в Российской Федерации в 2011-2021 гг (в расчете на 100 тыс. населения) [2]

Локализация, форма нозологии	Годы						Прирост 2011-2021
	2011	Доля, %	2016	Доля, %	2021	Доля, %	
Все злокачественные новообразования	2029,0	100,0	2399,1	100,0	2690,5	100,0	32,60%
Молочная железа	366,8	18,08	438,2	18,27	509,2	18,93	38,82%
Кожа (кроме меланомы)	246,0	12,12	279,8	11,66	302,2	11,23	22,85%
Тело матки	143,2	7,06	170,8	7,12	191,6	7,12	33,80%

Локализация, форма нозологии	Годы						Прирост 2011-2021
	2011	Доля, %	2016	Доля, %	2021	Доля, %	
Предстательная железа	84,6	4,17	138,1	5,76	187,3	6,96	121,39%
Ободочная кишка	111,9	5,52	138,1	5,76	161,0	5,98	43,88%
Лимфатическая и кровеносная ткань	112,9	5,56	135,6	5,65	153,3	5,70	35,78%
Почка	78,5	3,87	108,7	4,53	132,8	4,94	69,17%
Шейка матки	113,1	5,57	121,3	5,06	126,7	4,71	12,02%
Щитовидная железа	85,9	4,23	105,6	4,40	126,0	4,68	46,68%
Прямая кишка, ректосигм. соед, анус	87,3	4,30	105,4	4,39	121,1	4,50	38,72%
Трахея, бронхи, легкие	86,5	4,26	93,7	3,91	94,8	3,52	9,60%
Желудок	94,1	4,64	95,3	3,97	91,2	3,39	-3,08%
Яичник	64,5	3,18	73,8	3,08	80,5	2,99	24,81%
Мочевой пузырь	58,4	2,88	71,2	2,97	80,0	2,97	36,99%
Меланома кожи	48,3	2,38	59,2	2,47	70,4	2,62	45,76%
Полость рта	23,1	1,14	26,6	1,11	30,8	1,14	33,33%
Гортань	29,2	1,44	30,3	1,26	29,2	1,09	0,00%
Губа	41,9	2,07	32,9	1,37	22,5	0,84	-46,30%
Соединительная и другие мягкие ткани	19,0	0,94	21,3	0,89	22,4	0,83	17,89%
Поджелудочная железа	10,0	0,49	12,6	0,53	14,1	0,52	41,00%
Глотка	10,1	0,50	11,7	0,49	12,8	0,48	26,73%
Кости и суставные хрящи	11,9	0,59	10,9	0,45	10,4	0,39	-12,61%
Пищевод	8,2	0,40	9,2	0,38	9,5	0,35	15,85%
Печень и внутрипеч. желч. протоки	4,7	0,23	5,3	0,22	6,1	0,23	29,79%

Наибольшее количество выявленных онкологических заболеваний по данным в 2021 году характерны для Москвы (3338) и Санкт-Петербурга (3763) поскольку здесь располагается большое количество онкологических центров, где высоко развита диагностика. Следующими после двух представленных регионов являются Свердловская область (2165), Красноярский край (2109), Нижегородская (2086) и Челябинская (1748) области и Республика Татарстан (1708).

С увеличением продолжительности жизни и совершенствованием медицинских знаний и технологий наблюдается увеличение числа выявленных случаев опухолей. В области выявления и лечения рака за последние годы были достигнуты следующие успехи:

1. Гистологическое исследование тканей – жидкостная биопсия [6]. Этот метод используется для выявления генетической предрасположенности к злокачественным новообразованиям у здоровых пациентов с любым мутировавшим геном. Метод исследования характеризуется простотой, возможностью выявлять остатки опухолевых клеток в жидкостях организма, таких как плазма и корректировать решение о назначении лечения, а также отсутствием болевого синдрома [7].

2. Цитологическое исследование тканей изучают особенности строения клеток организма и выявляют начало патологических процессов.

3. Общий анализ крови позволяет установить уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и изменения лейкоцитарной формулы, указывающие на наличие воспалительных процессов.

4. Анализ мочи позволяет определить повышение содержания белка, мочевины и креатина, указывающие на рак мочевыделительной системы.

5. Анализ на онкомаркеры позволяет выявлять наличие новообразования на ранних стадиях и следить за динамикой развития, определяя угрозу появления метастаз.

6. Флюорография позволяет выявлять рак дыхательной системы.

7. УЗИ-диагностика позволяет выявить состояние конкретного органа и всех взаимосвязанных систем.

8. Маммография. Исследование в целях выявления опухоли в молочной железе.

9. Компьютерная томография (КТ). Послойное сканирование тела пациента, при котором можно выявить опухоль, размер и место ее локализации.

10. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет определить злокачественные новообразования до 2- 3 мм в диаметре.

11. Искусственная активация иммунной системы путем создания моноклональных антител, атакующих опухоли. Иммунотерапия получила Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 2018 г. [8]. В развивающихся странах доступность этого метода сильно ограничена из-за высокой стоимости.

12. Исследование микробиоты желудочно-кишечного тракта у онкологических больных показало, что существуют значительные различия в составе микробиоты кишечника пациентов, прошедших иммунотерапию, и у тех, кто отказывается от нее. Этот метод можно использовать в качестве вспомогательного инструмента для оценки успешного лечения [9].

13. Выявление и профилактика факторов риска. Отказ от курения, алкоголя, правильное питание, активный образ жизни могут изменить уровень заболеваемости на уровне населения [10].

Кроме того, эффективность профилактических вакцин позволяет предотвратить развитие некоторых видов рака, к примеру, вакцина против вируса папилломы человека (ВПЧ) способна снизить риск развития рака шейки матки у молодых женщин, не инфицированных ВПЧ [11].

В терапии онкологических заболеваний не существует понятия «излечение», в случае успешного сочетания медикаментозной помощи говорят «ремиссия», что означает отсутствие опухоли и метастазов не наблюдается. Ремиссия может продлиться всю жизнь, но шансы повторного возникновения опухоли существуют, поэтому периодически требуется проходить следующие обследования [12]:

- МРТ головного мозга по назначению врача;
- УЗИ щитовидной железы, печени, поджелудочной железы, яичников и почек 1 раз в год;
- Маммография молочной железы 2 раза в год;
- Регулярные осмотры кожи на предмет новых образований или видоизменений старых;
- Флюорография или компьютерная томография легких 1 раз в год;
- Анализ биоматериала кишечника на скрытую кровь 1 раз в год;
- Анализ на простатаспецифический ген 1 раз в год;
- Рентген костей по назначению врача.

Наряду с высокоэффективной лучевой терапией и оперативным вмешательством в настоящее время большой вклад в лечение злокачественных новообразований вносит медикаментозная терапия. На рисунке 2 представлена динамика лечения с 2011 по 2020 г. Количество пациентов существенно увеличилось, особенно в период с 2016 г. по 2020 г. с 249,18 до 394,45 тыс. человек.

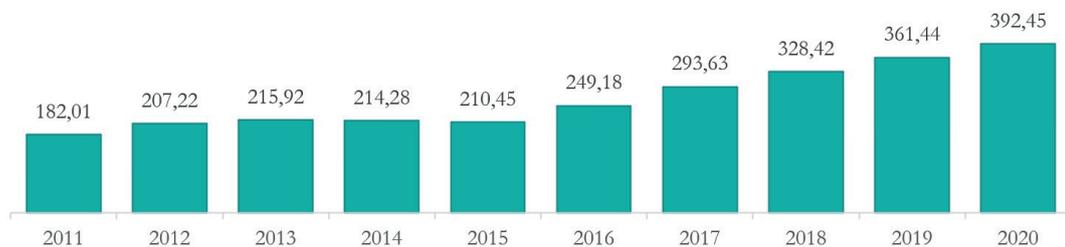


Рисунок 2. Динамика числа пациентов, прошедших лекарственную терапию за 2011–2020 годы в Российской Федерации
Источник: Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году [2]

В результате проведенного анализа продаж был выявлен значительный рост российского рынка противоопухолевых препаратов. С 2019 по 2021 г. на закупку лекарственных средств от злокачественных новообразований денежные средства увеличились со 159,8 до 209,1 млрд рублей, продолжая расти в 2022 году. Расходы за первое полугодие 2022 года составили 123,9 млрд рублей, что на 27,1% больше, чем за аналогичный период 2019-2021 гг. [2].

В лечении онкологических заболеваний важную роль выполняют противоопухолевые цитостатические препараты. Цитостатики нарушают процесс развития онкологической клетки, ее рост, деление, программируя тем самым апоптоз или гибель злокачественных клеток. Динамика изменения объемов продаж противоопухолевых цитостатических препаратов на российском рынке в 2012-2022 гг. представлена на рисунке 3.

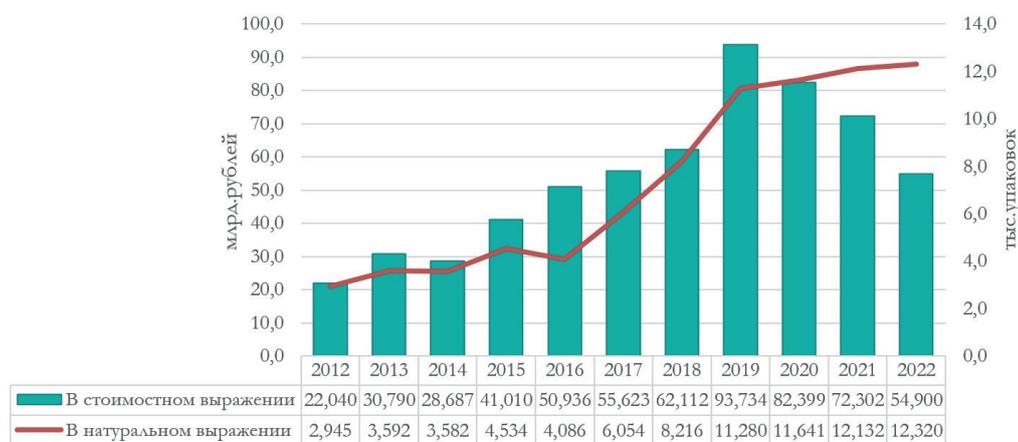


Рисунок 3. Объемы продаж на российском рынке противоопухолевых цитостатических препаратов в натуральном и стоимостном выражении в 2012-2022 гг. Источник: Рассчитано по данным DSM Group [3]

За исследуемый период времени для рассматриваемого сегмента рынка была характерна положительная динамика продаж как в упаковках, так и в денежном выражении. Вместе с тем в последние 4 года рынок противоопухолевых цитостатических препаратов существенно уменьшился в стоимостных показателях продаж с 93,734 млрд.руб. в 2019 г. до 54,9

млрд.руб. в 2022 г. Главным образом этому способствует активная политика импортозамещения, в результате которой вместо дорогостоящих импортных препаратов назначаются более дешевые отечественные аналоги. С 2018 г. по 2022 г. доля отечественных цитостатических препаратов в денежном выражении увеличилась с 22,98% до 30,35%, а в натуральном выражении ее увеличение оказалось еще более существенным – с 18,24% до 31,88%. (рисунок 4) Увеличение доли отечественных противоопухолевых цитостатических препаратов на рынке происходит за счет того, что в большей степени доля отечественных препаратов растет в государственных закупках – с 2018 г. по 2022 г она увеличилась с 28,43% до 42,72% в денежных показателях и с 47,53% до 56,84% в реализованных упаковках. Это приводит к тому, что отечественные препараты-аналоги приобретаются за меньшую стоимость, поэтому происходит уменьшение продаж в стоимостном выражении на всем рынке противоопухолевых препаратов.

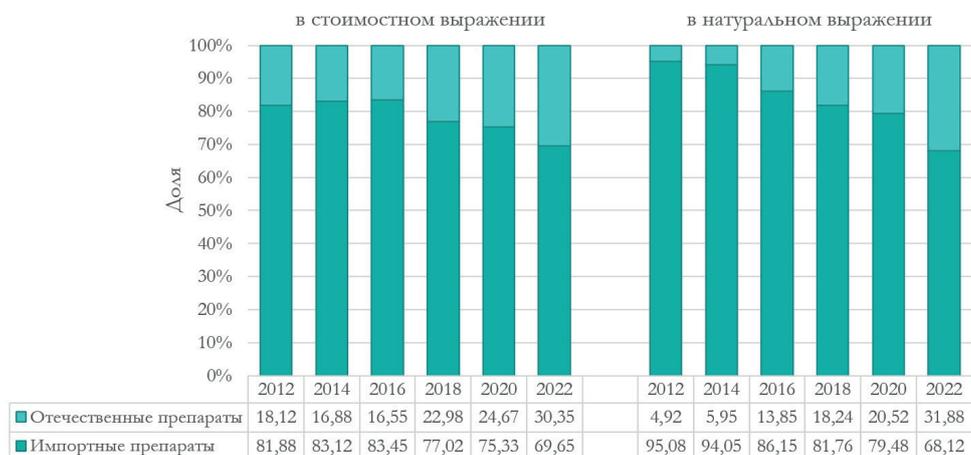


Рисунок 4. Соотношение долей импортных и отечественных противоопухолевых цитостатических препаратов в стоимостном и натуральном объеме за 2012 – 2022 гг. Источник: Рассчитано по данным DSM Group [3]

В 2022 году средняя стоимость импортных и отечественных противоопухолевых цитостатических препаратов составила 11300 рублей и 2700 рублей соответственно [13]. Причина существенного отличия заключается в том, что в отечественном противоопухолевом лекарственном сегменте преобладают дженерики, а оригинальные препараты закупаются за границей, аналоги в России не производятся или срок действия их патентов еще не истек.

Несмотря на положительную тенденцию увеличения доли отечественных препаратов, в настоящее время по-прежнему наблюдается явная импортозависимость российского сегмента фармацевтического рынка, включающего противоопухолевые цитостатические препараты. В условиях непростой геополитической ситуации только одна фармацевтическая компания Bristol Myers Squibb объявила о том, что она покидает российский рынок [15]. Bristol Myers Squibb поставляет в Россию следующие противоопухолевые препараты: Опдиво (ниволумаб), Ревлимид (леналидомид), Спрайсел (дазатиниб), Абраксан (паклитаксел), Помалист/Имновид (помалидомид), Ервой (ипилилумаб). Поставки лекарственных средств продолжаются, но уже ведутся переговоры о передаче прав деловому партнеру – Swixx BioPharma на производство лекарств.

По объему продаж противоопухолевых цитостатических препаратов в стоимостном выражении в 2022 году в топ-10 вошли 7 зарубежных фармацевтических компаний. В числе лидеров оказались и отечественные компании Фармсинтез-Норд (5,71%), портфель которого насчитывает 23 противоопухолевых препарата, российская биофармацевтическая компания Биокад (3,56%), выпускающая биоаналоги оригинальных препаратов. Всего в портфеле этой компании более 25 международных непатентованных наименований (МНН) противоопухолевых средств, включая оригинальные препараты.

По количеству проданных упаковок в 2022 году в топ-10 вошли следующие отечественные производители: Фармсинтез-Норд (6,74%), Биокад (4,26%), Фармпотребсоюз (3,28%), Фарм-Синтез (2,66%), Озон (2,54%), и Северная Звезда (2,21%)

Компании-производители, лидирующие по объему продаж противоопухолевых цитостатических препаратов на российском фармацевтическом рынке в стоимостном и натуральном выражении в 2022 году представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Компании-производители, лидирующие по объему продаж противоопухолевых цитостатических препаратов на российском фармацевтическом рынке в стоимостном и натуральном выражении в 2022 году

Компания-производитель, лидирующая по объему продаж в стоимостном выражении в 2022 году			Компания-производитель, лидирующая по объему продаж в натуральном выражении в 2022 году		
Компания-производитель	Страна	Доля, %	Компания-производитель	Страна	Доля, %
Celgene Corporation	США	16,90	EBEWE Pharma GmbH Nfg.KG	Австрия	31,81
Novartis International AG	Швейцария	9,21	Medac GmbH	Германия	11,83
Ipsen SA	Франция	7,17	S.C. Rompharm Company S.R.L.	Румыния	7,42
Фармсинтез-Норд АО	Россия	5,71	Фармсинтез-Норд АО	Россия	6,74
Eisai Europe Ltd.	Япония	5,42	Ipsen SA	Франция	4,40

Компания-производитель, лидирующая по объему продаж в стоимостном выражении в 2022 году			Компания-производитель, лидирующая по объему продаж в натуральном выражении в 2022 году		
Компания-производитель	Страна	Доля, %	Компания-производитель	Страна	Доля, %
Натива ООО (Спектр ООО)	Россия	5,07	Биокад ЗАО	Россия	4,26
Pfizer Inc.	США	4,01	Фармпотребсоюз ООО	Россия	3,28
Биокад ЗАО	Россия	3,56	Фарм-Синтез АО	Россия	2,66
EBEWE Pharma GmbH Nfg.KG	Австрия	3,40	Озон ООО	Россия	2,54
GlaxoSmithKline Trading	Велико-британия	3,33	Северная Звезда НАО	Россия	2,21

Источник: Рассчитано по данным DSM Group [3]

Среди лидирующих по продажам на российском рынке противоопухолевых цитостатических препаратов наблюдаются отечественные препараты, которые заменяют аналогичные импортные средства. В стоимостном выражении среди лидеров присутствуют Халавен (5,42%) и Сунитиниб-Натив (2,91%) отечественного производства, а также Метотрексат (10,27%), Октреотид (2,42%), Ковада (2,30%), и Иринова (1,31%) по количеству проданных упаковок (таблица 3).

Таблица 3 – Противоопухолевые цитостатические препараты, лидирующие по объему продаж на российском фармацевтическом рынке в стоимостном и натуральном выражении в 2022 год [3]

Лекарственные препараты, лидирующие по объему продаж в стоимостном выражении в 2022 году			Лекарственные препараты, лидирующие по объему продаж в натуральном выражении в 2022 году		
Лекарственный препарат	Страна	Доля, %	Лекарственный препарат	Страна	Доля, %
Ревалимид	Швейцария	15,61	Метотрексат-Эбеве	Австрия	30,98
Диферелин	Франция	7,17	Методжект	Германия	11,60
Халавен	Россия	5,42	Метотрексат	Россия	10,27
Тасигна	Швейцария	4,75	Метортрит	Румыния	7,33
Сутент	США	3,84	Диферелин	Франция	4,40
Афинитор	Швейцария	3,75	Октреотид	Россия	2,42
Метотрексат-Эбеве	Австрия	3,33	Ковада	Россия	2,30
Тайверб	Швейцария	3,07	Метотрексат-СЗ	Россия	2,21
Сунитиниб-Натив	Россия	2,91	Октреотид Сан	Индия	1,70
Фазлодекс	Германия	2,90	Иринова	Россия	1,31

Источник: Рассчитано по данным DSM Group [3]

Поскольку большинство представленных цитостатических противоопухолевых препаратов являются жизненно важными, то необходимо обеспечивать их наличие в портфеле российских производителей.

Заключение. По результатам проведенного исследования было установлено, что объем продаж цитостатических противоопухолевых препаратов в натуральном выражении растет, а в денежном сокращается. При этом в последние несколько лет происходит активное замещение импортных препаратов на отечественные. В связи с этим перед отечественными компаниями стоит важная задача по расширению номенклатуры производства и продолжению политики импортозамещения.

Стоит уделить внимание разработке аналогов импортных препаратов и созданию производственных мощностей, что позволит увеличить независимость России от поставок зарубежных лекарств и обеспечить граждан Российской Федерации, страдающих онкологическими заболеваниями, жизненно необходимыми противоопухолевыми препаратами, в частности цитостатиками.

Учитывая высокую импортозависимость, а также непростую геополитическую ситуацию, необходимо развивать собственное производство цитостатических противоопухолевых препаратов. С этой целью в настоящее время осуществляется разработка проекта производства в одной из особых экономических зон города Санкт-Петербурга и оценка его экономической эффективности, который нацелен на выпуск противоопухолевых цитостатических препаратов в виде лиофилизатов и растворов для инъекций, предварительно наполненных шприцев и твердых лекарственных форм. Практическая реализация данного проекта должна обеспечить выпуск целого ряда отечественных противоопухолевых цитостатических препаратов и послужить дальнейшей реализации политики импортозамещения в данном сегменте российского фармацевтического рынка.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00. Медицина и здравоохранение

76.01.11. Современное состояние и перспективы развития

76.01.14. Коммерческие вопросы, маркетинг, конъюнктура, реклама в медицине и здравоохранении

76.01.73. Медицинская статистика

ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко А. Н. Причины онкологических патологий // European science. 2017. N 5(27). С. 94-101.
2. Каприна А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022. 239 с.
3. DSM Group : сайт. URL: <https://dsm.ru/> (дата обращения: 21.02.2023)
4. Всемирная организация здравоохранения: офиц. сайт. URL: <https://www.who.int/ru> (дата обращения: 08.02.2023)
5. Федеральный проект от 14 декабря 2018 г. «Борьба с онкологическими заболеваниями» // Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2018: офиц. сайт. URL: <https://onco-life.ru/> (дата обращения: 03.02.2023).
6. Sokolenko A. P., Imyanitov E. N. Molecular Diagnostics in Clinical Oncology // Frontiers in Molecular Biosciences. 2018. Vol. 5. P. 37–42. doi.org/10.3389/fmolb.2018.00076
7. Heitzer E., Haque, I. S., Roberts, C. E. S. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology // Nature Reviews Genetics. 2019. Vol.20. P. 71–88 DOI: 10.1038/s41576-018-0071-5
8. Iwai Y., Terawaki S., Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells // International Immunology. 2005. Vol. 17(2). P. 133 – 144. DOI: 10.1093/intimm/dxh194.
9. Kelly P.N. Good bacteria help fight cancer // Science. 2018. Vol. 359. N. 6371. P. 43–43. DOI: 10.1126/science.359.6371.43-d
10. Braun K. F. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. // British Journal of Cancer. 2018. Vol.118. P. 1130–1141. DOI:10.1038/s41416-018-0029-6
11. Arbyn M. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. // Cochrane Database Syst Rev. 2018. Vol. 5 (5) DOI:10.1002/14651858.CD009069.pub3
12. Чиссов В. И. Диагностика и лечение злокачественных новообразований: клинические протоколы. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2013. 599 с.
13. Мельникова О. А., Соколенко М. А., Сурин Р. А. Контент-анализ фармацевтического рынка противоопухолевых препаратов // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021. N 4. С.47-61.
14. BMS утилизирует онкопрепараты, предназначенные для клинических исследований в России // PCR NEWS. URL: <https://pcr.news/stati/bms-utiliziruet-onkopreparaty-prednaznachennye-dlya-klinicheskikh-issledovaniy-v-rossii/> (дата обращения: 18.02.2023).

SUMMARY

TRENDS IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF ONCOLOGICAL DISEASES
IN RUSSIA AND IN THE WORLD

Palagina A.A., 1st year master student (ORCID: 0000-0002-2243-0373, Researcher ID: HLV-9327-2023)

Adviser: **Orlov A.S.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, chairholder of Economics and Management (ORCID: 0000-0002-1467-6234, Researcher ID: AAD-2854-2022),

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: palagina.anastasiya@spcpcu.ru

This paper presents an analysis of the incidence of cancer in Russia and in the world. As a result of studying the dynamics of detection of neoplasms, the most common types of cancer and the most common risk factors that can provoke their development have been identified. Trends in the diagnosis, treatment and prevention of oncological diseases have been studied. An analysis of the Russian segment of antitumor drugs showed that among the leaders in sales are mainly imported drugs.

Keywords: *benign neoplasms, malignant neoplasms, oncological diseases, treatment and prevention of oncological diseases, cytostatic anticancer drugs, pharmaceutical market, import dependence, production of anticancer drugs.*

REFERENCES

1. Kovalenko A. N. Causes of oncological pathologies // European science. 2017. Vol. 5 (27). P. 94-101) (in Russ)
2. Kaprina A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Moscow: MNIIOI im. P.A. Herzen - a branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITs Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2022. 239 p. (in Russ)
3. DSM Group. Database: site. URL: <https://dsm.ru/> (Accessed: 21.02.2023) (in Russ)
4. World Health Organization: official site. URL: <https://www.who.int/ru> (Accessed: 08.02.2023) (in Russ)
5. Federal project of December 14, 2018 "Fight against oncological diseases" // Ministry of Health of the Russian Federation. 2018: official site. URL: <https://onco-life.ru/> (Accessed: 03.02.2023) (in Russ)
6. Sokolenko A. P., Imyanitov E. N. Molecular Diagnostics in Clinical Oncology // Frontiers in Molecular Biosciences. 2018 Vol. 5. P. 37–42. doi.org/10.3389/fmolb.2018.00076
7. Heitzer E., Haque, I. S., Roberts C. E. S. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology // Nature Reviews Genetics. 2019. Vol. 20. P. 71–88. DOI: 10.1038/s41576-018-0071-5

8. Iwai Y., Terawaki S., Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells // *International Immunology*. 2005. Vol. 17(2). P. 133 – 144. DOI: 10.1093/intimm/dxh194.
9. Kelly P.N. Good bacteria help fight cancer // *Science*. 2018. Vol. 359. N. 6371. P. 43–43. DOI: 10.1126/science.359.6371.43-d
10. Braun K. F. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. // *British Journal of Cancer*. 2018. Vol. 118. P. 1130–1141. DOI:10.1038/s41416-018-0029-6
11. Arbyn M. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. Vol 5 (5) DOI:10.1002/14651858.CD009069.pub3
12. Chissov V.I. Diagnosis and treatment of malignant neoplasms: clinical protocols. Moscow: MNIOI im. P.A. Herzen. 2013. 599 p. (in Russ)
13. Melnikova O. A., Sokolenko M. A., Surin R. A. Content analysis of the pharmaceutical market of anticancer drugs // *Modern problems of health care and medical statistics*. 2021. Vol. 4. P. 47-61 (in Russ) DOI:10.24412/2312-2935-2021-4-47-61
14. BMS disposes of cancer drugs intended for clinical trials in Russia // *PCR NEWS*. 2022. URL: <https://pcr.news/stati/bms-utiliziruet-onkopreparaty-prednaznachennye-dlya-klinicheskikh-issledovaniy-v-rossii/> (Accessed: 18.02.2023) (in Russ)

УДК 615.2

АНАЛИЗ ПЕРСПЕКТИВ РЕАЛИЗАЦИИ В РОССИИ ПРОИЗВОДСТВА ТЕСТ-СИСТЕМ НА ОСНОВЕ 3D-КУЛЬТУР КЛЕТОК КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

Парамонов Г.В., студ. 4 курса, 2023 г. (ORCID 0000-0003-1017-4859)

Руководитель: **Халимова А.А.**, ст. преподаватель каф. экономики и управления (ORCID 0000-0003-1875-062X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: gleb.paramonov@spcru.ru

В данной статье проанализирована возможность реализации производства тест-систем на основе 3D-культур клеток человека в России. Для этого были рассмотрены мировой рынок 3D-культур и место России в нём, нормативно-правовое регулирование процесса получения биоматериала и производства из него тест-систем, а также материально-техническая и научная базы для реализации проекта. По результатам анализа было отмечено, что российский сегмент рынка не предрасположен на мировой арене, а также есть ряд сложностей в регулировании донорства биоматериала для научных целей.

Ключевые слова: *3D-культуры клеток, 3D биоэквивалент кожи человека, доклинические исследования, поисковые исследования, рынок 3D-культур клеток, правовое регулирование доклинических исследований.*

Вопрос альтернативного подхода к исследованию новых и давно известных лекарственных веществ на воздействие на организм человека с целью гуманного отношения к животным начал возникать со второй половины XX-го века. В связи с этим стали разрабатываться современные тест-системы для проведения анализов без участия лабораторных животных – *in vitro* системы. Сейчас наиболее современными из них являются органы-на-чипе.

Орган-на-чипе (ОНЧ) – тест-система, состоящая из 3D-культуры клеток человека, выращенных из клеток одного органа, размещенных внутри полимерного чипа. Данная технология собирает в себе знания из разных областей науки: микрофлюидики, биологии, химии, физики, математики, инженерии, программирования и так далее [1].

На данный момент создано много разнообразных чипов, большинство из них разработаны в научных центрах. Кроме того, уже существуют коммерческие варианты органов-на-чипе, предлагаемые такими компаниями, как TissueUse, Emulate, Kirkstall Ltd. и другими. Они предоставляют собой как отдельные варианты чипов, так и целые тест-системы с программным обеспечением [1].

Однако, на данный момент развития технологии существует множество препятствий для их применения на практике в доклинических исследованиях: во-первых, это сложность создания органа-на-чипе, во-вторых, возможности их применения ограничены и, в третьих, это отсутствие одобренных методик проведения испытаний на ОНЧ. В связи с этим, при обсуждении вопроса реализации коммерческого предложения органов-на-чипе в России, целесообразно начать работу с более простой и изученной технологии, на базе которой будет исследоваться возможность создания отечественных ОНЧ. Такой должна стать технология 3D-культур клеток, как предыдущий этап развития *in vitro* тест-систем относительно ОНЧ. Если опираться на то, что использование подобных тест-систем целесообразно по большей части только в исследованиях на острую токсичность, необходимо подобрать наиболее релевантную модель для такого применения. Уже существуют одобренные Организацией экономического сотрудничества и развития (ОЭСР, OECD) методики, имеющие соответствующие ГОСТы, с применением 3D-культур клеток кожи человека. Поэтому данный обзор посвящен изучению рынка 3D-культур клеток, нормативно-правовому регулированию их производства и применения, а также подбору необходимой материально-технической базы для технологии.

Обзор рынка

3D-культура клеток – это искусственно созданная живая ткань. Большое значение 3D-культуры заключается в возможности культивирования клеток в условиях, близких к физиологическим, позволяющих наблюдать за естественным клеточным поведением, тем самым повышая актуальность и сходимость результатов с данными *in vivo*.

Однако технология создания и поддержания жизнедеятельности трехмерной культуры клеток человека сложна, дорога и трудоемка [2].

В исследовательских отчетах, представленных на сайтах Allied Market Research®, Research Dive, Straits Research, Verified Market Research и других, рынок 3D клеточных культур исследуется на основе вида продукта, его применения, конечного пользователя и географического региона. В региональном разрезе рынок анализируется по трем регионам, а именно Северная Америка, Европа, Азиатско-Тихоокеанский регион.

Объем рынка различных 3D клеточных систем (в том числе и органоподобных систем) по разным данным на 2021-2022 год составил около 1,5 миллиардов долларов и по предварительным оценкам совокупный среднегодовой темп роста рынка до 2030-2031 года составит около 15,5-18,2 %.

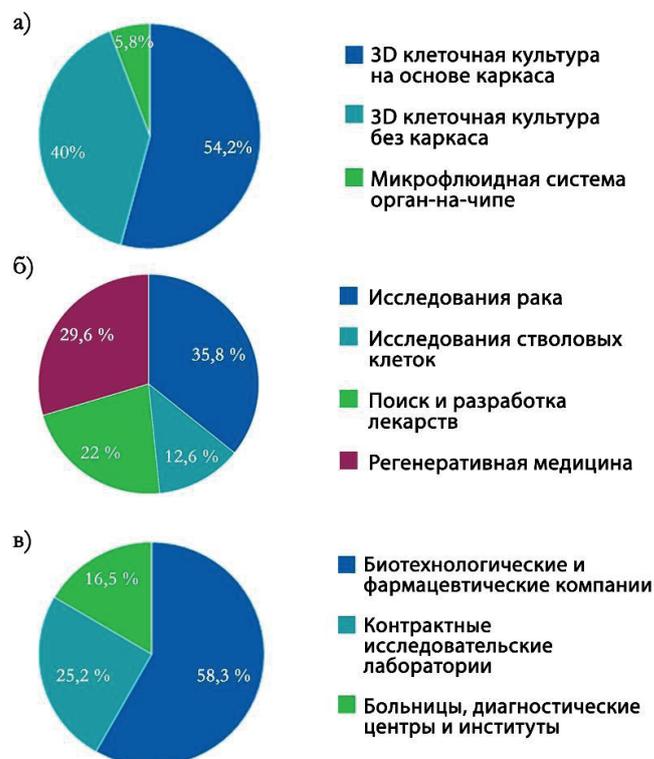


Рисунок. Круговые диаграммы мирового рынка 3D клеточных культур на 2021 год а) по продуктам, б) по областям применения, в) по конечным пользователям (источники: Allied Market Research®, Research Dive, Straits Research, Verified Market Research)

Рост глобальной заинтересованности в изучении онкологических заболеваний, таких как рак легких, рак кожи, является одной из основных причин, стимулирующих спрос на рынке. 3D-культура клеток является важной тест-системой не только в онкологии, но и в целом в разработке лекарств, поскольку она помогает понять физиологию клеток.

Согласно региональному анализу, ожидается, что Северная Америка сохранит свое доминирующее положение в течение прогнозируемого периода благодаря крупным фармацевтическим и биотехнологическим компаниям, которые используют технологию 3D-культивирования в сотрудничестве с исследовательскими институтами и клиническими лабораториями для разработки регенеративных лекарственных средств и поиска и производства лекарств. Азиатско-Тихоокеанский регион предлагает выгодные возможности для ключевых игроков, работающих на рынке 3D клеточных культур, поэтому этот регион демонстрирует самые высокие темпы роста в течение рассматриваемого периода, в основном благодаря экономическому развитию и низким эксплуатационным расходам.

На 2021 год наибольшую долю рынка занимают 3D-культуры на матричной основе, а органы-на-чипе – наименьшую (рис. а). Механические и биохимические свойства матрикса могут быть легко изменены в соответствии с потребностями клиента. Поэтому этот сегмент будет доминировать в течение всего рассматриваемого периода, поскольку существует высокий спрос на платформы на основе матрикса для создания 3D клеточных культур.

Сегмент исследований рака, как ожидается, будет самым крупно растущим сегментом в течение анализируемого периода (рис. б). Регенеративная медицина так же будет расти быстрыми темпами в течение анализируемого периода, поскольку она помогает уменьшить бремя распространенных острых и хронических заболеваний, таких как болезни сердца, аутоиммунные заболевания, травмы и прогрессирующие неврологические заболевания, путем восстановления, замены и регенерации поврежденных клеток в организме.

Подсегмент биотехнологических и фармацевтических компаний имел доминирующую долю рынка в 2021 году (рис. в). Вероятно, именно биотехнологические и фармацевтические компании будут иметь наибольший совокупный среднегодовой темп роста в течение расчетного периода. Причинами этого являются рост предпочтения альтернативных моделей тестирования по сравнению с подходами на животных и увеличение инвестиций в НИОКР в этих отраслях.

Ведущими игроками рынка 3D клеточных культур являются компании Corning Incorporated, Thermo Fisher Scientific, TissUse GmbH, 3D Biotek, Hyclone Corporation, QGel SA, SynVivo, Advanced BioMatrix, Greiner Bio-One International, Lonza и другие. Инвестиции и сотрудничество являются общими стратегиями, которым следуют основные игроки рынка. Например, в марте 2021 года компания Thermo Fisher Scientific Inc. (США) намеревалась инвестировать около 600 миллионов долларов в расширение своих возможностей по производству биопроцессов в Северной и Южной Америке, Европе и Азии.

Российский фармацевтический рынок находится в активной фазе роста уже более десяти лет, а на фоне прекращения инвестиций иностранных компаний в разработку и клинические исследования в РФ [3] требуется ускорение цикла разработки и увеличение масштабов поиска оригинальных, биоаналоговых и дженериковых молекул отечественного производства. В этом могут помочь и органы-на-чипе, и 3D-культуры клеток кожи, поскольку испытания на токсичность являются обязательными для всех регистрируемых лекарственных препаратов, но пока в России сложно говорить о полноценном рынке 3D-культур клеток, так как не представлено ни одного отечественного коммерческого продукта. Поэтому целью данной исследовательской работы стало изучение возможности реализации проекта по созданию тест-систем 3D-культур клеток кожи человека в России.

Нормативно-правовое обеспечение технологии

При рассмотрении производства и применения 3D-культур клеток человека одним из первых возникает вопрос этичности использования клеток человека и его правового регулирования со стороны законодательства.

Для ответа на этот вопрос будем опираться на практику применения уже существующих примеров 3D-культур клеток кожи. Такими являются коммерческие модели человеческой кожи EpiSkin™, EpiDerm™ SCT, SkinEthic™ RHE и Phenion® (epiCS) от компаний MatTek, Henkel и EPISKIN, как продукты, получившие одобрение ОЭСР в качестве тест-систем [4]. По информации, представленной на официальных сайтах в описании продуктов компаний MatTek и EPISKIN, исходный материал (клетки человеческой кожи) для выращивания 3D-культур лаборатории получают из ближайших больниц в виде хирургических отходов от косметических операций с согласия пациентов (их родителей или представителей), а также, в некоторых случаях, в виде образцов, полученных от умерших доноров.

В России пока еще нет полноценных отдельных законопроектов по обращению человеческого биоматериала и о его правовом статусе. Единственными направлениями, которые прописаны в нормативных документах, являются донорство крови, трансплантатов, репродуктивного материала и биомедицинских клеточных продуктов. В отношении использования биоматериала для научных и тем более коммерческих целей нет строгого регулирования. Ученые склонны присваивать биоматериалу статус вещи, как это сделано за рубежом. Права на эту вещь также по аналогии с зарубежными практиками присваиваются медицинским учреждениям, где было произведено отделение биоматериала от организма, в соответствии со ст.218 ГК РФ. При этом законодательство допускает следующие модели сделок с такими вещами: купля-продажа, дарение и даже обмен [5].

Кроме того, при получении биоматериала требуется обеспечить сохранность личной информации донора. Так в соответствии с Хельсинкской декларацией, которой следует и Россия, при получении образцов необходимо получить информированное добровольное согласие, хотя в России оно является рекомендуемым, а не обязательным, при взятии биоматериала. Также потребуется получить согласие на обработку персональных данных, потому что, во-первых, сам биоматериал может выступать как носитель персональных данных, во-вторых, для подтверждения пригодности для последующего применения материала требуется собрать подробный анамнез донора [5].

Биоматериал, получаемый в виде хирургических отходов, по своей сути также относится к медицинским отходам. Согласно п.157 СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий» хирургические отходы относятся к классу Б. В соответствии с этими же санитарными правилами, такие отходы должны быть обязательно обеззаражены (обезврежены) непосредственно в медицинском учреждении, в котором они образовались. Транспортировать необеззараженные отходы класса Б за пределы учреждения строго запрещено. Это создает проблемы при сохранении качества материала, так как для обеззараживания потребуется химическое воздействие, которое может погубить сами человеческие клетки. Кроме того, в конце такие отходы должны быть кремнированы или захоронены. Это требуется учитывать при разработке лаборатории, так как потребуется продумать возможность утилизации остатков материала. Именно поэтому возникает серьезный вопрос о статусе биоматериала, получаемого для нужд коммерческой научной организации [6].

Следующим этапом после получения биоматериала является превращение его в тест-систему. Для того чтобы начать использовать вновь создаваемую тест-систему в доклинических и поисковых исследованиях, требуется валидировать методику анализа на ней, доказать её точность и воспроизводимость. Следует отметить, что сейчас в России для целей доклинических исследований можно применять методики тестирования из разных источников. Согласно ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий» «лаборатория должна проводить валидацию нестандартных методов, методов, разработанных лабораторией, и стандартных методов, используемых за пределами их области применения или каким-либо иным образом модифицированных» [7]. На практике процесс «признания» методики можно осуществить несколькими методами, например, официальная регистрация на нормативно-правовом уровне, публикация научной статьи с описанием методики, получение патента на методику.

Официальную валидацию можно осуществить так же, как это сделали уже упомянутые компании. Для этих целей существуют различные организации, осуществляющие процесс валидации альтернативных методов испытания, которыми

являются испытания на 3D-культурах. Это, например, государственные учреждения, такие как ECVAM в ЕС и ICCVAM (Межведомственный координационный комитет по валидации альтернативных методов) в США [8].

Чтобы подтвердить состоятельность методики и тест-системы с помощью публикации научной работы в открытом доступе, потребуется экспериментальное подтверждение сходимости результатов на созданной модели и на общепринятых моделях (например, EpiSkin™ и EpiDerm™ от компаний EPISKIN и MatTek соответственно). Если таких моделей нет, и разработка вводится впервые, потребуется ждать результатов воспроизводимости от других лабораторий и ученых, которые обнаружат публикацию. На это может уйти много времени, так как потребуется подтверждение результатов минимум от 2-3 лабораторий.

Третий способ заключается в получении патента на методику. В этом случае потребуется провести патентный поиск и показать, что аналогов методик нет или они менее эффективны, в связи с чем вводимая методика является перспективной.

Аккредитация лабораторий по стандартам GLP

Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP) – это система требований к организации, планированию и проведению доклинических исследований веществ, оформлению результатов и контролю качества указанных исследований [9].

В России основными документами, регулирующими проведение исследований лекарственных средств, является решение ЕАЭС от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» [9], ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» [10], ряд других ГОСТов, уточняющих конкретные направления в исследованиях (например, ГОСТ 31891-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Применение Принципов GLP к исследованиям *in vitro*»), Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2016 № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [11], ряд Федеральных законов, основным из которых является Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [12].

В настоящий момент в России не предусмотрена обязательная аккредитация лабораторий, осуществляющих доклинические исследования лекарственных средств. Однако добровольно можно пройти аккредитацию на соответствие лабораторий требованиям GLP OECD. Её можно получить непосредственно пройдя оценку соответствия Федеральной службой по аккредитации Минэкономразвития России (Росаккредитация), либо получить сертификат соответствия в других организациях, получивших аккредитацию на проведение работ по сертификации, например, в ассоциации по сертификации «Русский Регистр» [13]. Лаборатория получает аккредитацию или сертификат соответствия требованиям GLP только на ту методику или группу методик, которую указала в заявлении о прохождении оценки соответствия.

Материально-техническое и научное обеспечение технологии

Чтобы приступить к созданию лаборатории, требуется определиться с необходимым количеством и составом оборудования, а также определить, какое оборудование представлено на российском рынке. Последнее особенно важно в условиях санкций.

Так как работа проводится над живыми клетками, а конечный продукт должен отвечать высоким стандартам качества, для возможности проведения на нём токсикологических исследований лекарств требуется в условиях лаборатории соблюдать высокую степень чистоты (не менее, чем класса чистоты D)[14]. Но в тех местах, где клеточные культуры будут непосредственно контактировать с окружающей средой, необходимо создавать повышенный класс чистоты – класс чистоты А. Для этих целей потребуется специальное оборудование – ламинарный шкаф (бокс). Таким образом внутри лаборатории будет поддерживаться класс чистоты D с зонами класса чистоты А. На территории России достаточно много фармацевтических и биотехнологических компаний, которым требуются чистые помещения, благодаря чему на рынке представлено много компаний, занимающихся проектированием и строительством чистых помещений. Такими, например, являются ООО «ПромКонВент», ООО «ИТЦ Конвен», ООО «Чистые Технологии» и др.

Основываясь на «Gibco Cell Culture Basics Handbook» (Руководство по основам культуры клеток, Gibco) от компании Thermo Fisher Scientific Inc., а также на видеоматериалах компании EPISKIN, основным и необходимым оборудованием для организации лаборатории культивирования клеток будет уже упомянутый ламинарный шкаф (или шкаф биологической безопасности), инкубатор (рекомендуется влажный CO₂-инкубатор), водяная баня, центрифуга, холодильник и морозильник (-20 °C), счетчик клеток, инвертированный микроскоп, морозильная камера с жидким азотом (N₂) или контейнер для криохранилища, стерилизатор (например, автоклав). Всё это оборудование также в виду высокого спроса со стороны фармацевтического рынка уже представлено на российском рынке, например, в компаниях ООО «Компания Пушчинские Лаборатории», ООО «Диаэм» и др.

Согласно изученным видеоматериалам компании EPISKIN, реконструкция человеческого эпидермиса происходит на поверхности мембраны, погруженной в лунку пластикового планшета с ячейками. Также известно, что модель кожи Phenion® от компании Henkel выращивается на коллагеновой матрице [15]. В связи с этим в лаборатории необходимо оборудование для создания матриц из коллагена или другого подходящего материала. Для этих целей используется установка для электроспиннинга [16]. Подобное оборудование также представлено на российском рынке. Его, к примеру, предоставляет компания ООО «НКЦ «Лабтест». Вопрос применения уже готовых матриц также будет рассмотрен в будущем, так как для этих целей требуется углубленное изучение технологии культивирования клеток кожи человека и её наработка. Поэтому стоит лишь отметить, что на российском рынке в сфере продажи продукции для стоматологии представлены различные виды коллагеновых матриц.

Также в лаборатории может потребоваться различное дополнительное оборудование, такое как аспирационный насос (перистальтический или вакуумный), pH-метр, конфокальный микроскоп, проточный цитометр, биореакторы, пипетки, дозаторы и др. Эти устройства также представлены отечественными компаниями и дистрибьюторами.

Кроме оборудования для производства реконструированной кожи потребуется большое разнообразие расходных материалов таких, как одноразовая и многоразовая лабораторная посуда, питательные среды, химикаты, реактивы, луночные планшеты, культуральные флаконы, криопробирки, наконечники дозаторов и т.д. Все эти материалы можно приобрести на территории России у различных дистрибьюторов. Среда для культивирования также можно приобрести, например, у дистрибьюторов группы компаний Sartorius в России. В случае отсутствия каких-либо материалов и оборудования на рынке России, их можно приобрести благодаря параллельному импорту.

Кроме материального оснащения лаборатории для её полноценного функционирования требуется обученный высококвалифицированный персонал. В России технология 3D-культивирования клеток достаточно изучена и успешно применяется. Для работы с культурами клеток осуществляется обучение специалистов на базе таких учреждений, как Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет, Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В.Ломоносова, Университет ИТМО, ИТЭБ РАН и др. Стоит также отметить, что большой интерес к 3D-культурам клеток кожи человека проявили ученые из Уральского государственного медицинского университета Минздрава России, что подтверждает, что в России есть необходимые специалисты для разработки и в последствии производства коммерческого продукта реконструированной кожи человека [17].

Выводы. Мировой рынок 3D-клеточных культур довольно велик, и он развивается быстрыми темпами. По разным оценкам, его объем за 10 лет может вырасти с 1,5 миллиардов долларов до 4-7 миллиардов долларов. К сожалению, Россия почти не представлена на этом рынке ввиду отсутствия российских компаний и только зарождающегося рынка биомедицинских клеточных продуктов и культур клеток для коммерческого использования.

С точки зрения нормативно-правового регулирования Россия также отстает от ведущих стран в этой области. За рубежом уже давно регулируются оборот биоматериала человека для научных целей, в то время как у нас нет узконаправленного или обобщающего закона, который бы определял взаимоотношения между донором и получателем биоматериала. Но большинство отечественных ученых и юристов придерживаются мнения, что при возникновении подобных взаимоотношений требуется рассматривать субъектов и объектов права по аналогии с зарубежными практиками.

Для производственной и исследовательской деятельности потребуется аккредитация лаборатории по стандартам GLP. Её можно получить двумя способами: непосредственно в Росаккредитации или в других организациях, получивших аккредитацию на проведение работ по сертификации. Кроме того, возникают сложности с применением разработанной тест-системы. Потребуется её валидация, доказательство её воспроизводимости. Расходы на прохождение всех этих процедур также будут учтены при разработке инвестиционного проекта.

Рассматривая материально-техническое и научное обеспечение, нужно отметить, что необходимое оборудование и материалы представлены на российском рынке либо немногочисленными отечественными производителями, либо дистрибьюторами, осуществляющими поставки в том числе посредством параллельного импорта. Научная база достаточно обширна, существуют требуемые направления подготовки в образовательных учреждениях страны, а также публикуются разнообразные статьи, описывающие успехи отечественных ученых в изучении и конструировании 3D-культур.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.35.35 Экономический анализ

61.01.21 Организация научно-исследовательских, опытно-конструкторских и проектных работ

61.01.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование

ЛИТЕРАТУРА

1. Халимова А. А., Коваленко А. В., Парамонов Г. В. «Органы-на-чипе»: оценка перспектив использования в фармацевтической отрасли // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2022. Т. 24. № 5. С. 81-87.
2. Sun M., Liu A., Yang X., Gong J., Yu M., Yao X. [et al.]. 3D Cell Culture—Can It Be As Popular as 2D Cell Culture? // *Advanced NanoBiomed Research*. 2021. Vol. 1. № 5. P. 2000066. doi.org/10.1002/anbr.202000066
3. Коваленко А. В., Халимова А. А., Сафронова Ж. С., Полякова Ю. Ю. Уход иностранного капитала из фармацевтической отрасли России // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2022. Т. 24. № 8. С. 36-41.
4. Макарова М. Н., Макаров В. Г. Альтернативные методы оценки токсичности в рамках этической экспертизы. Обзор // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022. № 1. С. 52 – 73 doi.org/10.29296/2618723X-2022-01-07.
5. Васильев Г. С. Человеческий биоматериал как объект права // *Правоведение*. 2018. № 2(337). С. 308-361. DOI 10.21638/11701/spbu25.2018.205.
6. Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий (Зарегистрирован 29.01.2021 № 62297): постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 3 // Официальный интернет-портал правовой информации. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102050027> (Дата обращения 26.02.2023)
7. ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий. Официальное издание. Москва.: Стандартинформ, 2021. 32 с.
8. Sheasgreen J., Klausner M., Kandárová H., Ingalls D. The MatTek Story – How the Three Rs Principles Led to 3-D Tissue Success! // *Alternatives to Laboratory Animals* 2009. Vol. 37(6). P.611–622. doi:10.1177/026119290903700606

9. Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств (вступил в силу 06.05.2017): решение Совета ЕЭК N 81 от 03.11.2016 // ЕАЭС. Правовой портал. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01511927/cncd_21112016_81 (Дата обращения 26.02.2023)
10. ГОСТ 33044-2014 Принципы надлежащей лабораторной практики. Официальное издание. Москва: Стандартинформ, 2019. 11 с.
11. О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (вступил в силу 06.05.2017): решение Совета ЕЭК № 78 от 03.11.2016 // Правовой портал Евразийского экономического союза. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01511969/cncd_21112016_78 (Дата обращения 26.02.2023)
12. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон N 61-ФЗ от 12.04.2010 // КонсультантПлюс: сайт URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (Дата обращения 26.02.2023)
13. Ивкин, Д. Ю., Ивкина А. С. Надлежащая лабораторная практика как инструмент повышения достоверности и качества доклинических исследований // Химия и химическое образование XXI века : Сборник материалов V Всероссийской студенческой конференции с международным участием, посвященной Международному году Периодической таблицы химических элементов, Санкт-Петербург, 25–29 марта 2019 года. Санкт-Петербург: Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, 2019. С. 15-16.
14. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза (вступил в силу 06.05.2017): решение Совета ЕЭК № 77 от 03.11.2016 // Правовой портал Евразийского экономического союза. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01511921/cncd_21112016_77 (режим доступа 26.02.2023);
15. Schaller-Ammann R., Kreß S., Feiel J., Schwagerle G., Priedl J., Birngruber T. [et al.]. Advanced Online Monitoring of In Vitro Human 3D Full-Thickness Skin Equivalents // *Pharmaceutics* 2022. Vol. 14(7). P. 1436. doi:10.3390/pharmaceutics14071436
16. Kreß S., Almeria C., Kasper C. Lab Equipment for 3D Cell Culture. *Learning Materials in Biosciences // Basic Concepts on 3D Cell Culture*. Cham.: Springer International Publishing, 2021. P. 27–67. DOI:10.1007/978-3-030-66749-8_2
17. Перминова К. Е., Сичкар Д. А., Макеев О. Г. Разработка 3D биоэквивалента кожи // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : Материалы V Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной 75-летию Победы в Великой Отечественной войне, 90-летию УГМУ и 100-летию медицинского образования на Урале, Екатеринбург, 09–10 апреля 2020 года. Том 2. Екатеринбург: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. С. 281-286.

SUMMARY

PROSPECTS ANALYSIS OF THE PRODUCTION TEST SYSTEMS BASED ON 3D-CELL CULTURE OF HUMAN SKIN IN RUSSIA

Paramonov G.V., 4th year student, 2023 (ORCID 0000-0003-1017-4859)

Academic advice: **Khalimova A.A.**, Assistant Professor of the Department of Economics and Management (ORCID 0000-0003-1875-062X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: gleb.paramonov@spcpcu.ru

This article discusses the possibility of implementing the production of test systems based on 3D-cultured human cell cultures in Russia. For this purpose the world market of 3D-cultures and Russia's place in it, legal regulation of obtaining biomaterials and the process of production of test systems from them, as well as material and technical and scientific bases for the project implementation were considered. As a result of the analysis it was noted that the Russian segment of the market is barely represented on the world stage, there are a number of difficulties in regulating the donation of biomaterial for scientific purposes.

Keywords: *3D-cell cultures, 3D skin bioequivalent, preclinical studies, exploratory studies, market of 3D-cell cultures, legal regulation of preclinical studies.*

REFERENCES

- Halimova A. A., Kovalenko A. V., Paramonov G. V. «Organs-on-a-chip»: evaluation of application perspectives in the pharmaceutical industry // *Medical pharmaceutical journal Pulse*. 2022. P. 81–87. (In Russ)
- Sun M., Liu A., Yang X., Gong J., Yu M., Yao X., [et al.]. 3D Cell Culture—Can It Be As Popular as 2D Cell Culture? // *Advanced NanoBiomed Research*. 2021. Vol. 1(5). P. 2000066. <http://dx.doi.org/10.1002/anbr.202000066>;
- Kovalenko A. V., Khalimova A. A., Safronova Zh. S., Polyakova Yu. Yu. Foreign divestment from the russian pharmaceutical industry // *Medical pharmaceutical journal Pulse*. 2022. Vol. 24, N 8 P. 36-41. (In Russ)
- Makarova M. N., Makarov V. G. Alternative methods for studying toxicity. *Bioethical principles // Laboratornye Zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy (Laboratory Animals for Science)*. 2022. N 1. P. 52–73. doi.org/10.29296/2618723x-2022-01-07. (In Russ)
- Vasiliev G. S. Human biomaterial as a legal object // *Pravovedenie*. 2018. N 2(2 (337)). P. 308–61. DOI 10.21638/11701/spbu25.2018.205. (In Russ)
- Ob utverzhdenii sanitarnykh pravil i norm SanPiN 2.1.3684-21 «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k sodержaniyu territorii gorodskikh i sel'skikh poselenii, k vodnym ob'ektam, pit'evoi vo-de i pit'evomu vodosnabzheniyu, atmosfernomu

vozdukhу, pochvam, zhilym pomeshcheniyam, ekspluatatsii proizvodstvennykh, obshchestvennykh pomeshchenii, organizatsii i provedeniyu sanitarno-protivoepidemicheskikh (profilakticheskikh) meropriyati» (Zaregistrirovan 29.01.2021 № 62297): postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossiiskoi Federatsii ot 28.01.2021 N 3 // Ofitsial'nyi internet-portal pravovoi informatsii. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102050027> (data obrashcheniya 26.02.2023) (In Russ)

7. GOST ISO/IEC 17025-2019 Obshchie trebovaniya k kompetentnosti ispytatel'nykh i kalibrovchnykh laboratorii. Ofitsial'noe izdanie. Moscow: Standartinform, 2021. 32 p. (In Russ)

8. Sheasgreen J., Klausner M., Kandárová H., Ingalls D. The MatTek Story – How the Three Rs Principles Led to 3-D Tissue Success! // Alternatives to Laboratory Animals 2009. Vol. 37(6). P.611–622. (In Russ)

9. Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchei laboratornoi praktiki Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza v sfere obrashcheniya lekarstvennykh sredstv (vstupil v silu 06.05.2017): reshenie Soveta EEK № 81 ot 03.11.2016 // Pravovoi portal Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01511927/cncd_21112016_81 (data obrashcheniya 26.02.2023)(In Russ)

10. GOST 33044-2014 Printsipy nadlezhashchei laboratornoi praktiki . Ofitsial'noe izdanie. Moscow: Standartinform, 2019. 32 p. (In Russ)

11. O Pravilakh registratsii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya (vstupil v silu 06.05.2017): reshenie Soveta EEK № 78 ot 03.11.2016 // Pravovoi portal Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01511969/cncd_21112016_78 (data obrashcheniya 26.02.2023) (In Russ)

12. Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv: Federal'nyi zakon N 61-FZ ot 12.04.2010 // Konsul'tantPlyus: website URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (data obrashcheniya 26.02.2023) (In Russ)

13. Ivkin D. Yu., Ivkina A. S. Nadlezhashchaya laboratornaya praktika kak instrument povysheniya dostovernosti i kachestva doklinicheskikh issledovaniy // Khimiya i khimicheskoe obrazovanie XXI veka: Sbornik materialov V Vserossiiskoi studencheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi Mezhdunarodnomu godu Periodicheskoi tablitsy khimicheskikh elementov, Sankt-Peterburg, 25–29 marta 2019 goda. Sankt-Peterburg: Rossiiskii gosudarstvennyi pedagogicheskii universitet im. A.I. Gertsena, 2019. P. 15-16. (In Russ)

14. Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchei proizvodstvennoi praktiki Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza (vstupil v silu 06.05.2017): reshenie Soveta EEK № 77 ot 03.11.2016 // Pravovoi portal Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01511921/cncd_21112016_77 (Available from 26.02.2023) (In Russ)

15. Schaller-Ammann R., Kreß S., Feil J., Schwagerle G., Priedl J., Birngruber T. [et al.]. Advanced Online Monitoring of In Vitro Human 3D Full-Thickness Skin Equivalents // Pharmaceutics. 2022. Vol. 14(7). P. 1436. doi:10.3390/pharmaceutics14071436

16. Kreß S., Almeria C., Kasper C. Lab Equipment for 3D Cell Culture. Learning Materials in Biosciences // Basic Concepts on 3D Cell Culture. Cham.: Springer International Publishing, 2021. P. 27–67. DOI:10.1007/978-3-030-66749-8_2

17. Perminova K. E., Sichkar D. A., Makeev O. G. Razrabotka 3D bioekvivalenta kozhi // Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoi nauki i zdavookhraneniya : Materialy V Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh i studentov, posvyashchennoi 75-letiyu Pobedy v Velikoi Otechestvennoi voine, 90-letiyu UGMU i 100-letiyu meditsinskogo obrazovaniya na Urals, Ekaterinburg, 09–10 aprelya 2020 goda. Vol. 2. Ekaterinburg: Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Ural'skii gosudarstvennyi meditsinskii universitet» Ministerstva zdavookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, 2020. P. 281-286. (In Russ)

УДК 61:615.1

ИССЛЕДОВАНИЕ ТРЕБОВАНИЙ РАБОТОДАТЕЛЕЙ К СПЕЦИАЛИСТАМ ПО РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ДРУГИХ ТОВАРОВ АПТЕЧНОГО АССОРТИМЕНТА

Пимонова Е.Э., студ. 4 курса

Руководитель: Пухакайнен Ю.А., канд. фарм. наук, доц. кафедры медицинского и фармацевтического товароведения

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14 Лнт. А., Российская Федерация

E-mail: elizaveta.pimonova@spcru.ru

Статья посвящена определению и оценке требований работодателей к специалистам по регистрации лекарственных средств (ЛС) и других товаров аптечного ассортимента (ТАА). Работа в данной сфере является одной из ниш трудоустройства для выпускников – провизоров. В исследуемом периоде в Санкт-Петербурге и Москве найдено 40 опубликованных вакансий от 35 организаций. Анализ требований работодателей показывает, что ключевыми на данной позиции являются следующие компетенции: знание нормативно-правовой базы предметной области (100%), высшее профильное образование (75,5%), опыт аналогичной работы (95%), владение английским языком (62%), и др. Сравнительный анализ исследований, посвященных формированию образовательных компетенций, отражает возможность получения соответствующих навыков в процессе обучения, однако не создает возможности для получения опыта работы в сфере регистрации ЛС и ТАА.

Ключевые слова: *фармацевтический рынок труда, компетенции, регистрация лекарственных средств, регистрация медицинских изделий.*

Сферой рабочих интересов провизора в бытовом представлении является фармацевтическая деятельность. Однако это определение, согласно действующему законодательству, не охватывает всего многообразия спроса на специалистов фармацевтической отрасли [1].

Большинство действий с лекарственными препаратами (ЛП) в Российской Федерации допускаются только после регистрации соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти [2]. Экономически обоснованным для аптечной организации является наличие в ассортименте не только ЛП, но и других товаров аптечного ассортимента, (ТАА) в том числе изделий медицинского назначения (МИ) [3]. Выполнение ряда требований, предъявляемых к МИ, их безопасность и качество должны быть подтверждены документально регистрационным удостоверением Росздравнадзора. [4].

Вышеуказанные обстоятельства являются основанием для постоянной регистрационной деятельности компаний и, как следствие, потребности в специалистах сферы регистрации лекарственных средств (ЛС) и других ТАА.

Наиболее перспективным для подготовки высококвалифицированных кадров является дифференцированный подход к формированию подготовки специалистов. Особенно важным в подобной тактике наполнения рынка труда фармацевтической отрасли является мнение работодателей.

Целью настоящей работы является анализ требований работодателей к специалистам сферы регистрации ЛС и других ТАА.

Для получения достоверных и применимых на практике результатов в рамках работы сформулировано несколько задач:

1. Оценка количества представленных вакансий в исследуемой сфере.
2. Составления перечня и количественная оценка наиболее распространенных требований к соискателям.
3. Сопоставление и интерпретация полученных результатов с учетом научных работ в области подготовки фармацевтических кадров.

Точечный выбор проблемной области при постоянном изменении мировых экономических условий позволяет данному исследованию эффективно дополнить существующие работы, затрагивающие особенности фармацевтического рынка труда, а также сформулировать дальнейшие перспективы подготовки фармацевтических специалистов.

Материалы и методы. С целью получения актуальных данных о состоянии рынка труда использовался контент-анализ материалов сервиса поиска работы и подбора персонала HeadHunter [5]. Интернет-платформа является крупнейшей в России, что позволяет ей своевременно и наиболее полно отражать изменения потребностей работодателей в узкоспециализированных сферах. Период исследования – январь 2023 года. Регионами исследования были выбраны Санкт-Петербург и Москва, как города с наибольшим количеством задействованных в рассматриваемой области фармацевтических предприятий. Рассматривались вакансии по запросу «Регистрация лекарственных средств», так как вакансии по регистрации ТАА, автоматически включаются в данную поисковую фразу. Основной базой используемой информации стал раздел «Требования», присутствующий в описании каждой должности.

Полученные таким образом данные были подвергнуты логическому и математическому анализу с использованием программы Microsoft Excel 2019.

Результаты и обсуждение. Количество вакантных мест в сфере регистрации ЛС и других ТАА в Санкт-Петербурге и Москве в рассматриваемом периоде – 40 (7 и 33 соответственно).

Были выделены основные требования работодателей: знание нормативно-правовой базы, опыт аналогичной работы, наличие высшего образования, владение английским языком, навыки работы с персональным компьютером (ПК) и некоторые другие. Распределение данных представлено на рисунке 1:

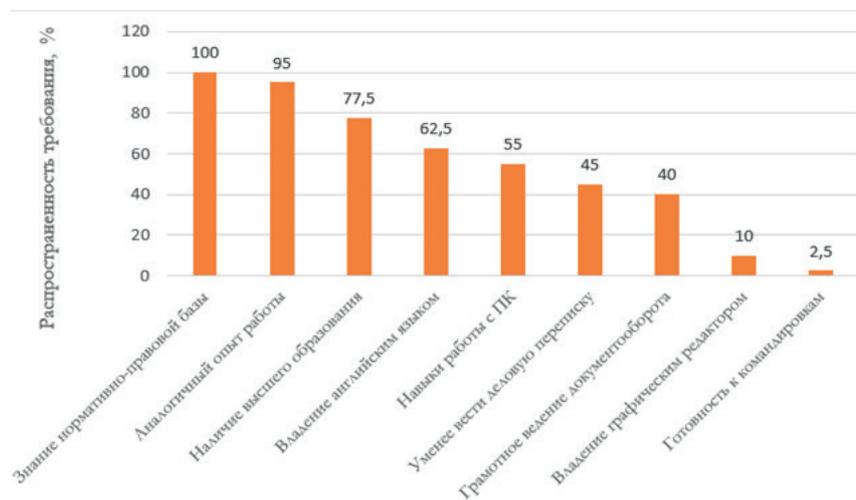


Рисунок 1. Распределение требований к соискателям в сфере регистрации ЛС и ТАА

Полученные данные говорят о том, что ключевым для работодателя является знание соискателем нормативно-правовых аспектов области. Такие пожелания предъявляют 100% организаций. Не менее важным является наличие опыта аналогичной работы. Детализация полученных данных представлена на рисунке 2.

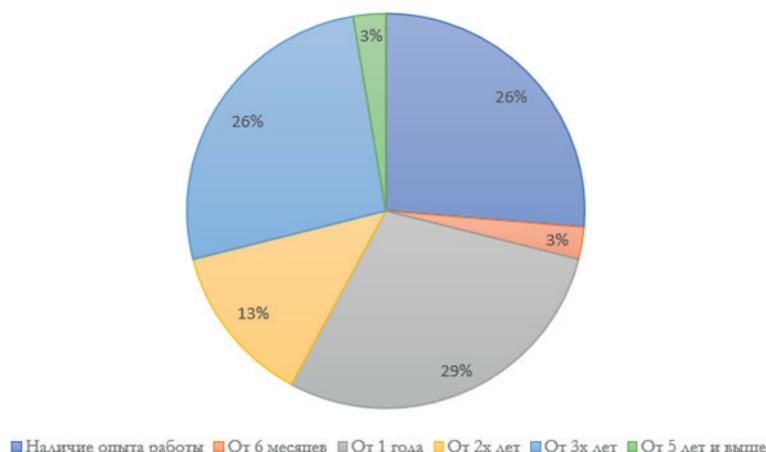


Рисунок 2. Распределение требований к наличию опыта работы у соискателя в сфере регистрации ЛС и ТАА

Интерпретация диаграммы показывает, что только 2 компании (5%) готовы трудоустроить человека без опыта работы. В ситуации, где опыт играет ключевую роль, приобретают особое значение наличие высшего образования и приобретенные навыки. Наличие профильного образования, под которым подразумевается высшее фармацевтическое/медицинское/химическое/биотехнологическое, а также в некоторых случаях ветеринарное, включается в основные требования к соискателю в 67,5% случаев (рис. 3).



Рисунок 3. Распределение требований к образованию у соискателя в сфере регистрации ЛС и ТАА

Владение английским языком необходимо при трудоустройстве в исследуемой области в более чем половине случаев (62,5%) Требования к уровню иностранного языка различаются в зависимости от организации и ее специфики. При оценке уровня владения языком используется европейская классификация (начинающий-средний-продвинутый). Наиболее распространенное требование – владение английским языком на уровне Intermediate (B1) или выше (37,5 %) (рис. 4).

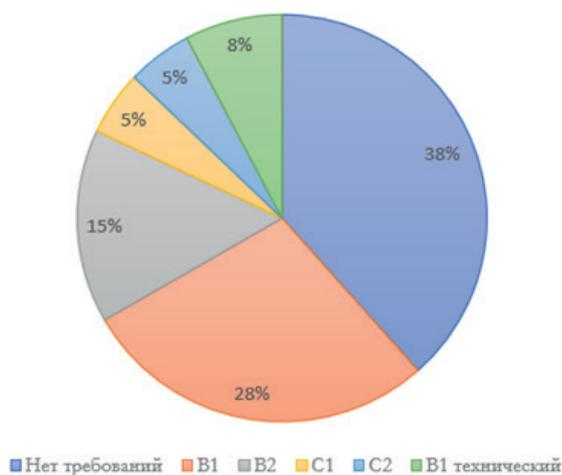


Рисунок 4. Требования к уровню владения английским языком для работы в сфере регистрации ЛС и ТАА

Исходя из полученных результатов можно сделать вывод о наличии как специфических требований к кандидатам на должности в области регистрации ЛС и других ТАА, таких как профильное образование, владение знаниями в области нормативно-правового регулирования, так и неспецифических – уверенное использование ПК, навыки ведения деловой переписки. Практика показывает, что вышеперечисленный набор компетенций может быть получен в ходе направленного обучения [5].

Заключение. В результате изучения представленных на фармацевтическом рынке труда вакансий в сфере регистрации ЛС и других ТАА, получены данные о предпочтительных для работодателя характеристиках соискателя. Всего проанализировано 40 вакансий Санкт-Петербурга и Москвы. С помощью контент-анализа определены основные требования работодателей: знание нормативно-правовых аспектов регистрации ЛС и ТАА (100%), наличие аналогичного опыта работы (95%), наличие высшего профильного фармацевтического или иного, затрагивающего данную область, образования (68%), владение английским языком на уровне не ниже В1 (62,5%). Полученные результаты подтверждают невозможность полной унификации фармацевтического образования [2], а также подчеркивают необходимость в получении студентами практического опыта для успешной карьеры в сфере регистрации ЛС и ТАА.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.09. Медицинские кадры

76.75.33. Медицинское и фармацевтическое образование

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильинова Ю. Г. Анализ мировых тенденций по формированию структурного и содержательного компонентов фармацевтического образования / Ю. Г. Ильинова, Ю. М. Ладутко, Е. В. Жохова // Вузовская педагогика 2021 : сборник статей Всероссийской научно-педагогической конференции с международным участием Красноярск, 03–04 февраля 2021 года. Красноярск: Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск), 2021. С. 666-670.
2. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 19.12.2022) // КонсультантПлюс: сайт. URL: <http://www.consultant.ru/> (Дата обращения 10.01.2023)
3. Умаров С. З. Аналитическая характеристика аптечного ассортимента / С. З. Умаров, К. И. Наркевич, Н. И. Павленко // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2020. Т. 22. N 8. С. 27-32. DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-8-27-32
4. Хорунжая А. А. Характеристика российского рынка медицинских изделий / А. А. Хорунжая, Ю. А. Пухакайнен // Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики: материалы II Международной научно-практической конференции, Кемерово, 20 мая 2022 года. Кемерово: КемГМУ, 2022. С. 202-208.
5. Таубэ А. А. Реализация компетентностного подхода в подготовке кадров высшей квалификации для фармацевтической промышленности // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2021. Т. 20. N 4. P. 213-222. DOI 10.37903/vsgma.2021.4.30.

SUMMARY

INVESTIGATION OF EMPLOYERS' REQUIREMENTS FOR SPECIALISTS IN REGISTRATION OF MEDICINES AND OTHER PHARMACY PRODUCTS

Pimonova E.E., student 4th course

Head: Puhakainen I.A., Candidate of Pharmaceutical Sciences,
Associate Professor of the Department of Medical and Pharmaceutical Commodity Science

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: elizaveta.pimonova@spcpu.ru

The article is devoted to the definition and assessment of employers' requirements for specialists in the registration of medicines (drugs) and other pharmacy products (OPP). Work in this field is one of the niches of employment for graduate pharmacists. During the study period, 40 possible vacancies from 35 organizations were found in St. Petersburg and Moscow. The analysis of employers' requirements shows that the key in this position are: knowledge of the regulatory framework of the subject area (100%), higher specialized education (75.5%), experience of similar work (95%), English language proficiency (62%), and some others. A comparative analysis with the results of scientific papers devoted to the formation of educational competencies shows the possibility of obtaining appropriate skills in the learning process, but does not create opportunities for obtaining work experience in the field of drug and OPP registration.

Keywords: *pharmaceutical labor market, competencies, registration of medicines, registration of medical devices.*

REFERENCES

1. Pionova I. G. Analysis of global trends in the formation of structural and substantive components of pharmaceutical education / Yu. G. Pionova, Yu. M. Ladutko, E. V. Zhokhova // University pedagogy 2021 : Collection of articles of the All-Russian Scientific and Pedagogical Conference with international participation, Krasnoyarsk, February 03-04, 2021. Krasnoyarsk: Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voino-Yasenetsky, 2021. P. 666-670. (In Russ)

2. On the circulation of medicines: Federal Law N 61-FZ of 12.04.2010 (as amended on 19.12.2022) // ConsultantPlus: website Available at: <http://www.consultant.ru> / (accessed 10.01.2023) (In Russ)
3. Umarov S. Z. Analytical characteristics of the pharmacy assortment / S. Z. Umarov, K. I. Narkevich, N. I. Pavlenko // Medical and Pharmaceutical Journal Pulse. 2020. Vol. 22. N 8. P. 27-32. DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-8-27-32. (In Russ)
4. Khorunzhaya A. A. Characteristics of the Russian market of medical devices / A. A. Khorunzhaya, I. A. Puhakainen // Actual problems and prospects of pharmaceutical science and practice : materials of the II International Scientific and Practical Conference, Kemerovo, May 20, 2022. Kemerovo: KemSMU, 2022. P. 202-208. (In Russ)
5. Taube A. A. The implementation of a competence-based approach in the training of highly qualified personnel for the pharmaceutical industry // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2021. Vol. 20. N.4. P. 213-222. DOI 10.37903/vsgma.2021.4.30. (In Russ)

УДК 615.15:616-052(476)

АНАЛИЗ ВРЕМЕНИ ОБСЛУЖИВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ В АПТЕКАХ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Пинчук А.В., соискатель 4 года; Турко П.А., студ. 4 курса; Максимова О.А., студ. 4 курса

Руководитель: Годовальников Г.В., кандидат фармацевтических наук, доц. кафедры организации фармации

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

220083, г. Минск, пр. Дзержинского, 83 корпус 15, Республика Беларусь

Е-mail: alinsi21@mail.ru

Проведено исследование по измерению времени обслуживания пациентов в аптеках при различных запросах (товарных, проблемных, реализация рецептурных лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента). Проанализированы результаты, определено среднее время обслуживания пациентов, а также качество фармацевтического консультирования и информирования пациентов.

Ключевые слова: *фармацевтическое консультирование, провизор, аптека, время обслуживания, лекарственный препарат, хронометраж.*

Порядок реализации лекарственных препаратов в аптеках в последнее время претерпел значительные изменения. После вступления в силу новой редакции надлежащей аптечной практики в 2020 году и с последующими редакциями в 2021 и 2023 годах становится обязательным проведение фармацевтического консультирования пациентов при отпуске лекарственных препаратов. Фармацевтическое консультирование представляет собой набор вопросов, который необходимо задать посетителю аптеки, что соответственно увеличивает время обслуживания и меняет трудоемкость процесса отпуска препаратов. Таким образом становится важным нормирование труда работников аптек, а именно работников, занятых в процессе фармацевтического консультирования. Нормирование труда представляет собой исследование количества выполняемой сотрудником работы за определенный промежуток времени [1, 2].

Цель работы: определение среднего времени обслуживания пациентов в аптеках Республики Беларусь.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Проведение хронометража времени обслуживания;
2. Оценка качества фармацевтического консультирования.

Материалы и методы. Для проведения исследования согласно порядку нормирования труда был выбран метод хронометража. Проведение исследования методом хронометража включает следующие этапы:

- Подготовка к наблюдению;
- Проведение наблюдения;
- Обработка данных наблюдения;
- Анализ полученных результатов.

При подготовке к хронометражу были определены элементы работы во время обслуживания посетителей, определены фиксажные точки исследования и необходимое время измерений, а также разработана хронометражная карта.

Были выбраны следующие фиксажные точки: начало измерения считали с момента приветствия пациента, окончание – с момента прощания с пациентом. Во время проведения исследования были исключены дефектные замеры – замеры, проведенные в условиях, отличных от установленных, и замеры, при проведении которых были допущены наблюдателем ошибки [2].

С учетом отсутствия разработанной методики проведения хронометража для аптечных организаций, нами было выбрано время наблюдения непрерывно в течение 2 часов в середине рабочей смены провизора-рецептара.

Исследование проводили на базе 8 аптек частной и государственной формы собственности. За период с 2022 по 2023 гг. было зафиксировано 476 замеров времени обслуживания пациентов, при этом не замеряли операции по таксированию и отпуску экстремальных препаратов. Общее зафиксированное время обслуживания составило 40 часов, в разные смены работы провизора-рецептара с понедельника по субботу. Замеры времени проводили в аптеках розничной реализации 1, 2 и 5 категории, аптеки 3 и 4 категории исключили из-за особенностей их расположения и специфики работы

медицинских работников. Результаты измерений с точностью до секунда фиксировались в хронометражной карте непосредственно во время практической части исследования, а затем переносились в программу Microsoft Excel с целью удобства дальнейшей обработки полученных данных.

Результаты и обсуждения. Для обработки результатов рассчитывали статистические показатели (n – общее количество обращений в данной категории; M – среднее значение выборки; σ – среднее квадратичное отклонение; SE – стандартная ошибка среднего) оценивали нормальность распределения значений выборки [3].

В первую очередь отмечалась основная суть обращения пациента – проблемный вопрос, при котором пациент обращается с симптомом заболевания, либо товарный, при котором пациент желает приобрести конкретный лекарственный препарат. Стоит заметить, что некоторые случаи обращений не были исключительно товарными или проблемными: характер вопроса мог переходить из одной формы в другую. Для упрощения работы с данными мы относили такие «переходящие» просьбы пациентов к одному из видов. В первую очередь, наша главная цель – время консультации, которое увеличивалось при обращении пациента с симптомом, во вторую, в процессе консультации было невозможно разделить время для одного пациента, поэтому считали данную консультацию как проблемную. Также нами были определены и зафиксированы возможные варианты реализаций медицинских изделий и товаров аптечного ассортимента.

В таблице 1 представлены случаи реализации лекарственных препаратов по товарному запросу. В столбцах таблицы указано общее количество обращений в данной категории (n), среднее время, затраченное на реализацию препаратов, в секундах с учетом стандартной ошибки среднего ($M \pm SE$), минимальное значение – Min , максимальное значение – Max , а также значения M/σ для оценки нормальности распределения. Наиболее часто происходила реализация 1 лекарственного препарата, и на данный вид реализации уходило меньше всего времени ($67,95 \pm 2,39$ секунд), так как зачастую пациенты покупали конкретный лекарственный препарат, в поиске аналогов они не нуждались. Стоит отметить, что провизоры часто не затрачивали время на консультацию по применению одного или нескольких препаратов при товарном запросе, поэтому время уходило лишь на то, чтобы найти препарат и реализовать его пациенту. Таблица отражает следующую тенденцию: при увеличении количества реализуемых лекарственных препаратов, увеличивается время на их реализацию.

Таблица 1 – Случаи реализации лекарственных препаратов по товарному запросу

Товарный запрос	n	$M \pm SE$ (секунда)	Min (секунда)	Max (секунда)	$M/\sigma > 2$
1 лекарственный препарат	194	$67,95 \pm 2,39$	19	177	2,04
2 лекарственных препарата	62	$111,52 \pm 6,96$	38	363	2,04
3 лекарственных препарата	22	$138,64 \pm 14,64$	63	311	2,02
4 лекарственных препарата и более	16	$179,19 \pm 19,91$	93	417	2,25

В таблице 2 представлены случаи реализации лекарственных препаратов по проблемному запросу. В столбцах таблицы указаны значения по тем же показателям, что и в таблице 1. Случаев реализации трёх препаратов по проблемному запросу не было зарегистрировано в процессе исследования. Время, затрачиваемое на реализацию 1 лекарственного препарата, увеличивалось по сравнению с таковым при реализации по товарным запросам и составило $108,73 \pm 15,37$ секунд. Дополнительное время уходило на выявление угрожающих симптомов предложение разных вариантов препаратов, их аналогов и комбинаций, в некоторых случаях на информацию о применении, а также на принятие решения пациентом о покупке того или иного препарата.

Таблица 2 – Случаи реализации лекарственных препаратов по проблемному запросу

Проблемный запрос	n	$M \pm SE$ (секунда)	Min (секунда)	Max (секунда)	$M/\sigma > 2$
1 лекарственный препарат	11	$108,73 \pm 15,37$	43	194	2,13
2 лекарственных препарата	11	$132,55 \pm 13,58$	80	201	2,94
4 лекарственных препарата и более	5	$240,00 \pm 31,16$	128	308	3,44

Сравнивая данные таблиц 1 и 2, можно сделать следующие выводы: 1) большее количество обращений было по товарному запросу, чем по проблемному; 2) на реализацию лекарственных препаратов по проблемному запросу затрачивается в среднем в 1,6 раза больше времени, чем на реализацию конкретного лекарственного препарата.

Время, которое работник аптеки затрачивает на реализацию рецептурного лекарственного препарата зависит от формы рецептурного бланка, т.к. на данный момент отличаются варианты таксирования рецептов. Так таксировка большинства рецептов формы 1 проводится с помощью прикрепления к ним чека с подписью провизора, на что, следовательно, уходит минимальное количество времени. В случае рецептов формы 3 (на психотропные лекарственные препараты и анаболики), уходит больше времени на таксировку рецепта вручную, а в случае формы льготных рецептов дополнительно на расчет сумм к оплате пациентом и организацией здравоохранения.

В таблице 3 представлены случаи реализации лекарственных препаратов по рецептам врача. Реализация лекарственного препарата по рецептам врача занимает больше времени, чем безрецептурный отпуск, так как: 1) необходимо было провести экспертизу рецепта; 2) необходимо таксировать рецепты. Большое количество времени посвящалось реализации 1 лекарственного препарата по рецепту формы 3 - $406,00 \pm 53,69$ секунд.

Таблица 3 – Случаи реализации лекарственных препаратов по рецептам врача

Реализация по рецепту	n	M ± SE (секунда)	Min (секунда)	Max (секунда)	M/σ>2
1 препарат по рецепту формы 1	32	141,88 ± 12,17	44	304	2,06
2 препарата по рецепту формы 1	8	229,38 ± 35,62	106	418	2,28
3 препарата по рецепту формы 1	3	423,67 ± 95,43	235	543	2,56
4 и более препаратов по рецепту формы 1	2	349,00 ± 114,00	235	463	2,16
Рецепт формы 3	3	406,00 ± 53,69	308	493	4,37
1 льготный рецепт	4	121,75 ± 9,92	102	143	6,14
2 льготных рецепта	3	336,67 ± 40,25	292	417	4,83
3 льготных рецепта	6	312,00 ± 58,28	128	493	2,19

В ходе хронометража нами были зафиксированы случаи исключительной реализации, которые включали комбинации отпуска лекарственных препаратов, БАДов, медицинских изделий. В таблице 4 представлены исключительные случаи, к ним были отнесены 82 реализации из 476 нами измеренных. Необходимо отметить, что случаев реализации медицинской техники зарегистрировано не было.

В большинстве случаев (23 реализации), приведённых в таблице 4, происходила реализация одного лекарственного препарата в комплекте с медицинскими изделиями. Чаще всего данными изделиями являлись шприцы, которые служили необходимым дополнением при покупке пациентом раствора для инъекций. На данный вид реализации уходило относительно немного времени – 114,09 ± 11,72 секунда, что обусловлено чётким и понятным алгоритмом действия специалиста: при покупке раствора для инъекций в большинстве случаев провизор сам предлагал пациенту приобрести шприцы, хранение которых специально предусмотрено рядом с раствором для инъекций либо рядом с рабочим место провизора-рецептара.

Время, затраченное на реализацию лекарственного препарата и БАДа схоже с реализацией соответственно нескольких препаратов из данных таблицы 1 для товарного запроса, однако динамика увеличения не прослеживается. Данное отклонение можно объяснить несколькими причинами, во-первых, малое количество зафиксированных случаев данных реализаций, во-вторых, отличия БАДов внутри их ассортимента, следовательно, одни (адсорбенты или комплексные витаминные добавки, например) могут требовать полноценной фармацевтической консультации, когда другие (гематоген) совершенно в ней не нуждаются. Особенностью данной таблицы является невозможность оценки распределения выборки для некоторых категорий, так как они являлись единичными случаями.

Таблица 4 – Исключительные случаи реализации

Состав реализованных препарат, МИ, БАДов	n	M ± SE (секунда)	M/σ>2	Min (секунда)	Max (секунда)
по товарному запросу:					
1 препарат + БАД	11	110,36 ± 11,38	2,93	60	190
2 препарата + БАД	4	162,50 ± 5,14	15,81	150	175
3 препарата + БАД	3	139,67 ± 28,03	2,88	90	187
4 и более препаратов + БАД	2	144,00 ± 19,00	5,36	125	163
1 препарата + МИ	23	114,09 ± 11,72	2,03	56	310
2 препарата + МИ	9	134,56 ± 21,29	2,11	71	244
3 препарата + МИ	3	150,33 ± 39,84	2,18	100	229
4 и более препаратов + МИ	2	330,00 ± 28,00	8,33	302	358
по проблемному запросу:					
1 препарат + БАД	3	226,00 ± 18,33	7,12	190	250
3 препарата + БАД	1	262	-	-	-
1 препарат + МИ	4	133,75 ± 22,40	2,99	101	200
при реализации препарата по рецепту:					
1 препарат + БАД	2	320,00 ± 70,00	3,23	250	390
2 препарата + БАД	2	204,00 ± 9,00	16,03	195	213
4 и более препаратов + БАД	1	564	-	-	-
1 препарат + МИ	5	271,60 ± 29,89	4,06	208	379
2 препарата + МИ	2	275,00 ± 0,00	-	-	-
3 препарата + МИ	1	270	-	-	-
4 и более препаратов + МИ	1	473	-	-	-
4 и более препаратов + БАД + МИ	1	462	-	-	-

Исходя из данных таблицы 4 можно сделать следующие выводы:

- 1) наибольшее количество БАДов и МИ было реализовано при обращении пациентов по товарному запросу;
- 2) самое малое количество времени уходило на реализацию по схемам 1 препарат + БАД ($110,36 \pm 11,38$ с) и 1 препарат + МИ ($114,09 \pm 11,72$ с) по товарному запросу;
- 3) наибольшие временные затраты потребовались на схемы 4 и более препаратов + БАД (564 с), 4 и более препаратов + МИ (473 с) и 4 и более препаратов + БАД + МИ (462 с) при реализации одного или нескольких препаратов по рецепту, однако редкость таких реализаций не позволяла им влиять на общее течение работы специалиста.

Во время исследования нами была проведена оценка качества фармацевтического консультирования пациентов. Были выделены три основных вопроса консультирования согласно общего алгоритма фармацевтического консультирования, а именно вопрос провизора про наличие угрожающих симптомов, вопрос о сопутствующих симптомах и сообщение информации о рациональном применении препарата. Таблица 5 отражает наличие определённых элементов консультирования по каждой категории реализации. Наличие у пациента угрожающих симптомов (температура тела выше $38,5^{\circ}$, сочетание диарей с тошнотой и рвотой) были уточнены только два раза и составили в процентном соотношении 1,22% от общего количества реализаций в исключительных случаях и 0,34% обращений по товарному вопросу. Такие значения свидетельствуют о том, что провизоры не обращают внимание на данные вопросы, а они помогают выявить пациентов с тяжелой формой заболевания, когда необходимо обращение к врачу. Симптоматика была изложена пациентом самостоятельно или служила ответом на вопрос, заданный специалистом в ходе проведения консультации, в 81,48% обращений по проблемному запросу, что является необходимым для правильного подбора лекарственного препарата. В 3,06% случаев с товарным запросом также уточнялись сопутствующие симптомы, чаще они озвучивались пациентом для проверки правильности самолечения. При реализации по льготным рецептам и рецептам формы 1 симптоматика не звучала во время консультации.

Информация о применении лекарственного препарата во время консультации по проблемному запросу озвучивалась в 48,15% случаев, что свидетельствует о низком качестве информирования пациентов и требует изменения принципов работы провизоров. В 40,24% консультаций в исключительных случаях сообщалась информация о применении не только лекарственного препарата, но и БАДов и отдельных медицинских изделий (аэрозолей для слизистой полости рта и горла, к примеру). Информация о применении лекарственного препарата при реализации по рецептам могла быть озвучена по просьбе пациента, так рецепт оставался в аптеке, в отдельных случаях провизор тратил время на запись информации о кратности и времени приёма лекарственного препарата для пациента на отдельном листке.

Таблица 5 – Элементы фармацевтического консультирования

Группа категорий	Процент от общего количества обращений в данной группе по элементам консультирования		
	Угрожающие симптомы	Симптоматика	Информация о применении
Товарный запрос	0,34%	3,06%	13,95%
Проблемный запрос	-	81,48%	48,15%
Льготные рецепты	-	-	15,40%
Рецепты формы 1	-	-	24,45%
Исключительные случаи	1,22%	20,73%	40,24%

Заключение. Данные хронометража свидетельствуют о том, что на реализацию 1 лекарственного препарата по товарному запросу уходит меньше всего времени $67,95 \pm 2,39$ секунд, реализация по проблемному запросу требует уточнения у пациента симптоматики заболевания, поэтому среднее время реализации в таком случае лекарственного препарата больше в 1,6 раза и составляет $108,73 \pm 15,37$ секунд. При реализации рецептурных препаратов время зависит от вида рецептурного бланка, больше занимает времени реализация по рецептурному бланку формы 3.

Оценка качества фармацевтического консультирования показала, что реализации по проблемным запросам сопровождалась более полной консультацией провизора, лишь 24,45% случаев реализаций по рецептам формы 1 и 15,40% по льготным рецептам сопровождалась озвучиванием информации о применении лекарственного препарата, что можно объяснить знанием пациентов о особенностях приёма выписанного им препарата, но необходимо улучшать данные значения согласно требованиям информирования пациентов. Приобретая конкретные лекарственные препараты, пациенты почти не получают необходимую информацию о применении и не происходит контроль правильности самолечения, что также необходимо менять посредством повышения ответственности провизоров за качество фармацевтического консультирования.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Надлежащей аптечной практики (в редакции от 20.01.2023): постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.12.2006 №120 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22339570&p1=1&p5=0> (Дата обращения: 15.02.2023)

2. Об утверждении методических рекомендаций по установлению норм и нормативов для нормирования труда рабочих: постановление Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь от 26.11.2004 № 134 // Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. URL: <https://www.mintrud.gov.by/uploads/files/Mintruda-134.pdf> (Дата обращения: 15.02.2023)

3. Румянцев П. О., Саенко У. В., Румянцева У. В. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ // Проблемы эндокринологии. 2009. N 55 (5). С. 48-55. doi.org/10.14341/probl200955548-55.

SUMMARY

ANALYSIS OF PATIENT SERVICE TIME IN PHARMACIES OF THE REPUBLIC OF BELARUS

Pinchuk A.V., applicant for 4 years; **Turko P.A.**, student. 4 courses; **Maksimova O.A.**, student. 4 courses

Supervisor: **Godovalnikov G.V.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences,

Associate Professor of the Department of Pharmacy Organization

Educational institution «Belarusian State Medical University»

220083, Minsk, Dzerzhinsky Ave., 83 building 15, Republic of Belarus

E-mail: alinsi21@mail.ru

A study was conducted to measure the time of patient care in pharmacies for various requests (commodity, problematic, sales of prescription drugs and other pharmacy products). The results were analyzed, the average time of patient care was determined, as well as the quality of pharmaceutical counseling and patient information.

Keywords: *pharmaceutical consulting, pharmacist, pharmacy, service time, drug, timing.*

REFERENCES

1. On the approval of Good Pharmacy Practice (as amended on 20/01/2023): Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus № 120 of 12/27/2006 // National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22339570&p1=1&p5=0> (Accessed: 15.02.2023) (In Russ)

2. On the approval of methodological recommendations on the establishment of norms and norms for the regulation of workers' labor: Resolution of the Ministry of Labor and Social Protection of the Republic of Belarus № 134 dated 26.11.2004// National Register of Legal Acts of the Republic of Belarus № 86, 2006. Available at: <https://www.mintrud.gov.by/uploads/files/Mintruda-134.pdf> (Accessed: 15.02.2023) (In Russ)

3. Rumyantsev P. O., Saenko U. V., Rumyantseva U. V. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 1. Univariate statistical analysis // Problems of Endocrinology. 2009. Vol. 55(5). P. 48-55. doi.org/10.14341/probl200955548-55. (In Russ)

УДК 331.108

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОНЯТИЯ «HR-БРЕНДИНГ»

Полякова Д.С., маг. 1 года обучения

Руководитель: **Сафронова Ж.С.**, к. пед. н., доцент (Author ID: 430717, ORCID: 0000-0003-2231-5655)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: darya.polyakova@spcru.ru

В статье проводится научно-теоретический анализ понятия «HR-брендинг». Рассматриваются возможности применения HR-брендинга в качестве инструмента привлечения и удержания персонала. Проанализированы возможности и перспективы использования бренда работодателя для формирования системы мотивации персонала.

Ключевые слова: *персонал, привлечение персонала, HR-брендинг, HR-бренд, имидж работодателя, лояльность.*

Современные рыночные условия, требования к организации производственного процесса требуют усовершенствования и более детального моделирования систем управления персоналом для обеспечения высокого уровня конкурентоспособности предприятия в долгосрочной перспективе. В условиях дефицита высококвалифицированных кадров, жесткой конкуренцией за таланты на рынке труда современным компаниям приходится прилагать все больше усилий для того, чтобы привлечь и удержать профессионалов, способных обеспечить высокий уровень качества и конкурентоспособность продукции. В этой ситуации компании вынуждены искать новые методы, подходы, средства и технологии работы с персоналом и соискателями. Одной из наиболее актуальных технологий является ведение успешного HR-брендинга, который хорошо зарекомендовал себя для привлечения и удержания молодого квалифицированного персонала, а также повышении эффективности затрат по этим направлениям.

Целью статьи является научно-теоретический анализ понятия «HR-брендинг». Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи: представить анализ понятия «HR-брендинг»; определить понятие «HR-брендинг»

на основе анализа литературных источников; выявить особенности технологии HR-брендинга для привлечения кадров на предприятия.

Материалы и методы. Основой методологического подхода послужили классические работы российских и иностранных авторов: Т. Амблера и С. Барроу [1], М. Армстронга и С. Тейлора [2], Р. Мосли [3], Н. Осовицкой и О. Бурковской [4], А. М. Денисова [5] и т. д.

Методы: анализ документов, синтез, обобщение.

Результаты и обсуждение. В современных условиях развития общества, роста потребности в высококвалифицированных кадрах все более важным становится вопрос о построении и продвижении имиджа компании как работодателя и её бренда. Имидж компании – это образ компании, формируемый в сознании потребителей и других субъектов рынка и связанный с восприятием ее как надежной, добросовестной, профессиональной, привлекательной и т. д. Бренд представляет собой комплекс ассоциаций, чувств, эмоций, связанных с компанией и ее продуктом. Бренд работодателя – это собирательный образ, который формируется на основе имиджа, истории и ценностей компании, ее корпоративной культуры, а также корпоративной этики и политики компании в отношении персонала.

На сегодняшний день бренд работодателя является одним из самых востребованных маркетинговых инструментов, который позволяет компании привлечь новых и удержать имеющихся сотрудников, поддержать высокий уровень мотивации к труду и создать атмосферу в коллективе, способствующую росту производительности. Однако технология HR-брендинга является недостаточно проработанной, она применяется на российских предприятиях частично. Создание и ведение HR-брендинга, а также грамотное управление им, приносит компаниям ряд преимуществ, важнейшими из которых являются: повышение уровня лояльности сотрудников к работодателю, снижение текучести кадров, облегчение поиска и привлечения высококвалифицированного персонала, выпускников профильных вузов. Исследование бренда работодателя, его репутации – явление, которому в настоящее время уделяется пристальное внимание в среде ученых. В научной литературе приведено множество формулировок понятия «HR-брендинг» и «HR-бренд». Это понятие включает в себя комплекс внутренних и внешних факторов, влияющих на отношение соискателей к будущему работодателю, а также сотрудников к своему предприятию и выпускаемой им продукции. Результаты анализа понятия «HR-брендинг» приведены в таблице.

Таблица – Основные подходы к определению понятия «HR-брендинг»

№	Термин автора	Определение	Авторы
1	Бренд работодателя	«The package of functional, economic and psychological benefits provided by employment, and identified with the employing company» (набор функциональных, экономических и психологических преимуществ, предоставляемых работодателем и отождествляемых с ним)	Т. Амблер, С. Барроу [1]
2	Бренд работодателя	«Образ хорошего работодателя («великолепного места работы»), который предлагает организация»	М. Армстронг, С. Тейлор [2]
3	Брендинг работодателя	«Процесс построения узнаваемой и уникальной идентичности работодателя, концепция, позволяющая фирме дифференцироваться от ее конкурентов»	К. Баххаус, С. Тику [6]
4	HR-бренд	«Совокупность материальных, функциональных и психологических выгод, которые получает сотрудник, работая в компании»	Р. Мосли [3]
5	Бренд работодателя	<ul style="list-style-type: none"> • «Образ вашей компании как хорошего места работы в глазах всех заинтересованных лиц (нынешние и бывшие сотрудники, кандидаты, клиенты, акционеры и другие). • Набор экономических, профессиональных и психологических выгод, которые получает работник, присоединяясь к вашей компании. • Способ, которым вы формируете идентичность вашего бизнеса, начиная с базовых основ и ценностей, и как вы доносите ее до всех заинтересованных лиц» 	Н. Осовицкая, О. Бурковская [4]
6	HR-брендинг	«Набор осознанных действий по созданию сообщений о фирме как о хорошем работодателе, их передаче во внутреннюю и внешнюю среду и контролю адекватности для привлечения и удержания работников»	А. М. Денисов [5]
7	HR-брендинг	«Комплекс управленческих действий, направленных на реальных и потенциальных работников»	В. Н. Белкин, Н. А. Белкина, О. А. Антонова [7]

Обобщая вышеизложенные определения, HR-брендинг – это комплекс мер, направленных на формирование и поддержание положительного имиджа компании на внутреннем и внешнем рынке труда, определение ее привлекательности для сотрудников и потенциальных соискателей. HR-брендинг – это длительный процесс, результатом которого становится адресованное целевой аудитории EVP (Employee Value Proposition) – ценностное предложение работодателя, которое формулирует факторы привлечения, вовлеченности и удержания персонала [8].

По воздействию на целевую аудиторию HR-брендинг подразделяют на внутренний и внешний (рис. 1). Внешняя ориентация предполагает создание положительного имиджа компании для привлечения и удержания наиболее талантливых и мотивированных к трудовой деятельности сотрудников, завоевания лучших конкурентных позиций на рынке труда, внутренняя – для удержания и поднятия уровня мотивации существующего персонала компании, повышения

производительности труда, развитие корпоративной культуры и повышение лояльности сотрудников. Внутренний HR-брендинг служит фундаментом для формирования внешнего брендинга, так как кандидаты на открытые вакансии ориентируются на отзывы о работодателе от бывших и действующих сотрудников компании. В результате, если у работодателя есть положительный имидж и репутация, то он становится привлекательной для соискателей, а если таковой нет, то компания будет восприниматься негативно и не заинтересует квалифицированных специалистов. Таким образом, HR-брендинг основывается на внутренних и внешних коммуникациях, которые позволяют получать информацию о том, как сотрудники и соискатели воспринимают бренд компании и ее ценности.



Рисунок. Виды HR-брендинга

Заключение. В статье проведен научно-теоретический анализ термина «HR-брендинг» на основе анализа научной литературы. Было дано определение понятия HR-брендинг как комплекса мер, направленных на формирование и поддержание положительного имиджа компании на внутреннем и внешнем рынке труда. Технология HR-брендинга является инновационным направлением в совместном реализации функционала HR-специалистов и руководителей компаний, т.е. субъектов управления в организации. Данная технология связана с созданием положительного имиджа организации как работодателя с целью привлечения, использования, развития, удержания эффективно работающих сотрудников. Формирование положительного бренда компании-работодателя – это один из факторов, который позволяет ей занять лидирующие позиции в своем сегменте рынка.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.00.00 Экономика и экономические науки

06.01.33 Терминология экономических наук

ЛИТЕРАТУРА

1. Ambler T., Barrow S. The employer brand // The journal of Brand Management. 1996. N 3 (4). P. 185-206.
2. Армстронг М. Тейлор С. Практика управления человеческими ресурсами. 14-е изд. Санкт-Петербург: Питер, 2018. 1040 с.
3. Мосли Р. Бэрроу С. Бренд работодателя. Лучшее из бренд-менеджмента – в работу с кадрами. Москва: Группа ИДТ, 2007. 210 с.

4. Бруковская О. Осовицкая Н. HR бренд. 5 шагов к успеху Вашей компании. Санкт-Петербург: Питер, 2011. 264 с.
5. Денисов А. М. Формирование имиджа компании-работодателя как инструмент повышения эффективности затрат на найм и удержание сотрудников // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. 2021. N5. С. 186-189.
6. Backhaus K. Conceptualizing and Researching Employer Branding / K. Backhaus, S. Tikoo // Career Development International. 2004. N 5 (9). С. 501-517.
7. Белкин В. Н. Теория и практика HR-бренда работодателя / В. Н. Белкин, Н. А. Белкина, О. А. Антонова // Вестник ЮУрГУ. Серия: «Экономика и менеджмент». 2019. N4 (13). С. 156-166.
8. Как собрать концепцию бренда работодателя: пошаговое руководство // HH.Ru : сайт. URL: <https://spb.hh.ru/article/24910> (Дата обращения 20.02.2023)
9. Что такое HR-бренд и зачем он нужен компании? // HR-Portal : сайт. URL: <https://hr-portal.ru/blog/chto-takoe-hr-brend-i-zachem-nuzhen-kompanii> (Дата обращения 20.02.2023)
10. Современные инструменты привлечения выпускников в компании // HR-Portal : сайт. URL: <https://hr-portal.ru/article/sovremennye-instrumenty-privlecheniya-vypusnikov-v-kompanii> (Дата обращения 09.02.2023)
11. Event-рекрутинг // HR-Portal: сайт. URL: <https://hr-portal.ru/article/event-rekruting> (Дата обращения 10.02.2023)
12. Шавровская М. Н. Использование интернета для формирования и поддержания HR-бренда промышленных предприятий Омского региона / М. Н. Шавровская, О. Н. Бородина // Вестник Омского университета. Серия «Экономика». 2019. N 4(17). С.165-170.
13. Галанова К. В. Рынок труда будущего. Основные тренды // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. 2021. N 4. С. 59-62.
14. Сафронова Ж. С. Разработка модели геймификации системы обучения и повышения квалификации производственного персонала фармацевтического предприятия / Ж. С. Сафронова, И. О. Генкин // Вестник евразийской науки. 2022. T.14. N 1. URL: <https://esj.today/PDF/02ECVN122.pdf> (Дата обращения 20.02.2023)
15. Филатов М. Н. Подходы к формированию системы адаптации на предприятиях / М. Н. Филатов, Н. С. Щербакова // Вестник РГГУ. Серия «Экономика. Управление. Право». 2022. N3. С. 159-169.

SUMMARY

SCIENTIFIC AND THEORETICAL ANALYSIS OF THE CONCEPT OF HR BRANDING

Polyakova D. S., undergraduate 1st year student

Academic advise: **Safronova Zh. S.**, Candidate of Pedagogical Sciences, docent

(Author ID: 430717, ORCID: 0000-0003-2231-5655)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: darya.polyakova@spcpcu.ru

The article discusses various aspects of the HR brand as a tool for managing staff effectiveness, as well as the possibility of its use as a tool for attracting and retaining staff. The possibilities and prospects of using the employer's brand for the formation of a staff motivation system are analyzed.

Keywords: *personnel, recruitment, HR branding, HR brand, employer image, loyalty.*

REFERENCES

1. Ambler T., Barrow S. The employer brand // The journal of Brand Management. 1996. N 3 (4). P. 185-206.
2. Armstrong M. Taylor S. Human Resource Management Practice. 14th ed. St. Petersburg: Peter, 2018. 1040 p. (In Russ)
3. Mosley R. Barrow S. Employer brand. The best of brand management is to work with human resources. Moscow: IDT Group, 2007. 210 p. (In Russ)
4. Brukovskaya O., Osovitskaya N. HR brand. 5 steps to the success of your company. St. Petersburg: Peter, 2011. 264 p. (In Russ)
5. Denisov A. M. Formation of the image of an employer company as a tool to increase the cost effectiveness of hiring and retaining employees // Humanities, socio-economic and social sciences. 2021. N5. P. 186-189. (In Russ)
6. Backhaus K. Conceptualizing and Researching Employer Branding / K. Backhaus, S. Tikoo // Career Development International. 2004. N 5 (9). С. 501-517..(In Russ)
7. Belkin V. N. Theory and practice of HR-brand employer / V. N. Belkin, N. A. Belkina, O. A. Antonova // Bulletin of SUSU. Series: «Economics and Management». 2019. N4 (13). P. 156-166. (In Russ)
8. How to assemble an employer brand concept: a step-by-step guide // HH. Ru : website. Available at: URL: <https://spb.hh.ru/article/24910> (accessed 20.02.2023) (In Russ)
9. What is an HR brand and why does the company need it? // HR-Portal : website. Available at: URL: <https://hr-portal.ru/blog/chto-takoe-hr-brend-i-zachem-nuzhen-kompanii> (accessed 20.02.2023) (In Russ)
10. Modern tools for attracting graduates to the company // HR-Portal: website. Available at: URL : <https://hr-portal.ru/article/sovremennye-instrumenty-privlecheniya-vypusnikov-v-kompanii> (accessed 09.02.2023) (In Russ)
11. Event-recruiting // HR-Portal: website. Available at: URL <https://hr-portal.ru/article/event-rekruting> (accessed 10.02.2023) (In Russ)

12. Shavrovskaya M. N. The use of the Internet for the formation and maintenance of the HR brand of industrial enterprises of the Omsk region / M. N. Shavrovskaya, O. N. Borodina // Bulletin of Omsk University. The series «Economics». 2019. N 4(17). P.165-170. (In Russ)
13. Galanova K. V. The labor market of the future. The main trends // Humanities, Socio-economic and Social sciences. 2021. N. 4. P. 59-62. (In Russ)
14. Safronova Zh. S. Development of a gamification model for the system of training and advanced training of production personnel of a pharmaceutical enterprise / Zh. S. Safronova, I. O. Genkin // Bulletin of Eurasian Science. 2022. Vol. 14. No. 1. URL: <https://esj.today/PDF/02ECVN122.pdf> (accessed 20.02.2023) (In Russ)
15. Filatov M. N. Approaches to the formation of an adaptation system at enterprises / M. N. Filatov N. S. Shcherbakova // Bulletin of the Russian State University. The series «Economics. Management. Right.» 2022. N. 3. P. 159-169. (In Russ)

УДК 338.984

РЕАЛИЗАЦИЯ ИНВЕСТИЦИОННО-СТРОИТЕЛЬНОГО ПРОЕКТА НА ПРИМЕРЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Полякова Ю.Ю., магистрант 2 года обучения

Научный руководитель: Коваленко А.В., к.э.н., доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: polyakova.yuliana@pharminnotech.com

Статья исследует вопрос необходимости осуществления инвестиций в строительство новых производственных комплексов в фармацевтической промышленности. Рассматриваются основные этапы процесса реализации инвестиционно-строительного проекта на примере нового строительства фармацевтического завода «Самсон-Мед».

Ключевые слова: *инвестиции, новое строительство, модернизация, инвестиционные проекты, фармацевтическое производство.*

Инвестиционные проекты по модернизации производства являются движущей силой развития фармацевтической промышленности. Любое предприятие, желающее занимать лидирующие позиции на рынке, задумывается о техническом перевооружении и новом строительстве. Проекты по модернизации способствуют увеличению мощности производства, повышают статус компании и выводят ее на новый уровень, а также обеспечивают высокий уровень конкурентоспособности.

Целью данной работы является изучение процесса модернизации производственных площадок фармацевтических заводов на примере компании «Самсон-Мед».

Задачи:

1. Проанализировать необходимость инвестирования в новое строительство фармацевтических компаний.
2. Исследовать основные этапы процесса реализации инвестиционно-строительного проекта на примере строительства нового завода фармацевтической компании «Самсон-Мед».
3. Сделать выводы о полученных результатах.

В связи со сложившейся обстановкой в стране и мире еще более важным становится вопрос о повышении эффективности и конкурентоспособности отечественных производств. Многие зарубежные производители перестали поставлять свою продукцию, материалы и оборудование в Россию, а некоторые – ушли с российского рынка. Части поставляемой из-за рубежа продукции удалось найти замену или альтернативные пути доставки, однако так вышло далеко не во всех отраслях. Так, например, фармацевтическая промышленность встретила с рядом практически неразрешимых проблем: отсутствие материалов, субстанций, оборудования, технологий. [1] В связи с этим многие компании столкнулись с вопросом дальнейшего функционирования. Не секрет, что технологии производства и уровень качества зарубежных фармацевтических компаний никогда не вызывали сомнений, а их продукция пользовалась особой популярностью у соотечественников. [2] Для соответствия уровню зарубежных компаний необходимо искать альтернативные пути получения субстанций и оборудования, и постепенно перейти к полному циклу производства. [3] Достичь этого возможно путем модернизации.

Процессы модернизации производств могут быть направлены как на обновление уже существующего оборудования и технологического процесса, так и на запуск новых производственных площадок. Оба процесса требуют вложений в крупных размерах, но именно это поможет повысить престиж компании. [4] Обновление технологического оборудования обеспечит бесперебойную работу производства, а также в некоторых случаях повысит выработку производимой продукции. Строительство нового завода – более масштабный проект, благодаря которому компания может увеличить мощности, улучшить оснащенность, внедрить инновации и современные решения в производство. Это выделит компанию среди других заводов отрасли и обеспечит высокую конкурентоспособность на рынке. [5]

В настоящее время многие заинтересованные в развитии фармацевтические компании, оценивая все риски и преимущества, принимают решение о строительстве нового завода. Например, в апреле 2022 года компания Solopharm объявила об открытии нового завода по производству твердых лекарственных форм. Это уже их третье предприятие. Первое, специализирующееся на производстве жидких форм, было открыто в 2013 году, а в 2021 году компания запусти-

ла линию по производству БАДов. Мощность нового завода достигает порядка 2 миллиардов единиц в год. Численность штата сотрудников выросла более чем на 180 человек. При этом штат сотрудников до открытия нового завода превышал 1500 человек. Стоит отметить, что новая площадка обладает одной важной особенностью. Конструкция нового комплекса состоит из подвесных перегородок, не имеющих опоры, благодаря чему становится возможным провести трансформацию внутренних помещений под нужды производства. [6] На данный момент компания не планирует останавливать расширение предприятия и продолжает инвестировать в строительство новых производственных корпусов.

Компания «ВЕРТЕКС» в 2022 году инвестировала в создание нового производственно-складского корпуса на территории особой экономической зоны «Новоорловская». В новом корпусе планируется расположить производство, разработку новых продуктов, контроль качества и хранение производимой продукции. Складское помещение будет оборудовано высостеллажным хранением высотой до 19 метров, а мощность может достигать 35,6 тонн в год. По планам численность сотрудников компании увеличится на 200 человек. В 2023 году компания продолжила строительные работы. [7]

Завод «Фармасинтез-Норд» планирует ввести в эксплуатацию новую площадку в первом квартале 2023 года. [8] Новый производственный комплекс создается для производства биотехнологических лекарственных препаратов. Портфель новых препаратов будет включать средства для лечения ревматоидного артрита, онкологических заболеваний, сахарного диабета, а также профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19. Штат сотрудников на данный момент составляет 776 человек, планируемый – 1100 человек.

В январе 2023 года стало известно еще об одном фармацевтическом производстве, планирующем строительство. Компания «Р-Фарм» выиграла офсетный контракт на строительство нового завода в Санкт-Петербурге. Производство планируется создать в течение трех лет. На нем будет производиться 31 наименование лекарств.

По этому пути тоже последовала компания «Самсон-Мед» и приняла решение о необходимости строительства нового завода. Рассмотрим подробнее процесс реализации инвестиционно-строительного проекта на примере завода «Самсон-Мед». [9]

«Самсон-Мед» – это одна из старейших биофармацевтических компаний России. Она была основана в 1937 году на основе мясоперерабатывающего комбината им. Кирова. Свою историю она начала с небольшого цеха по переработке сырья, из которого производили препараты, содержащие ферменты. Первыми выпускаемыми препаратами стали пепсин, гематоген и желудочный сок. Период Великой Отечественной войны ознаменовался для завода запуском производства инсулина. Помимо этого, на заводе шли работы по изучению технологии производства пенициллина. В 1963 году было налажено производство новых препаратов Химопсина и Химотрипсина, которые выпускаются на заводе и по сей день. 1975–1980 годы – разработка препарата Цитохром С, выпуск препаратов для военных нужд. 1980-е годы – разработка новых препаратов Тималин и Сампрост. К этому времени продуктовый портфель компании включал более 40 наименований. В 1998 году запустили линию по производству препарата Сампрост, который на тот момент был одним из первых биопрепаратов для лечения хронического простатита. В 2010 году компания объявила о строительстве нового завода. В 2016 году проекту по строительству нового завода присвоили статус стратегический. В 2019 году компанией были разработаны и выведены на рынок биологически активные добавки Либемакс, Тимусол, а также косметические кремы Фортевигал. В 2020 году фармацевтическую компанию «Самсон-Мед» включили в перечень системообразующих предприятий Санкт-Петербурга. [10]

«Самсон-Мед» имеет достаточно длинную и насыщенную историю развития предприятия, поэтому решение о строительстве нового завода было закономерным. Как любая развивающаяся компания, «Самсон-Мед» осознавал, что для поддержания лидирующих позиций на рынке необходимо инвестировать в новые производственные комплексы и в расширение предприятия. Так и появилась мысль о новом строительстве.

Первые шаги для достижения поставленной цели были сделаны в 2008 году, когда компания начала писать обращения в Законодательное Собрание Санкт-Петербурга с просьбой о выдаче участка земли под строительство нового фармацевтического завода. Общение с правительством Санкт-Петербурга продлилось в течение двух лет. В 2010 году губернатор Валентина Матвиенко подписала Постановление Правительства Санкт-Петербурга о строительстве новой площадки «Самсон-Мед» в промышленной зоне «Пушкинская (Восточная)», и завод включили в ряды участников фармацевтического кластера. С этого момента начались работы по проектированию. Для этого были выбраны лучшие проектные организации – «Глатт Инженертехник ГмбХ», ООО «ННЕ Фармаплан», а также ООО «УНИКА инжиниринг». В 2013 году были представлены концептуальные проекты новой площадки. Однако вскоре работа над проектом была заморожена по ряду объективных причин и возобновилась только в 2015 году. После возобновления было принято решение о пересмотре разработанных ранее проектов. Были определены реальные потребности в объемах производства препаратов, а также сформулированы требования к проектированию производственных цехов и промышленных линий.

Параллельно с разработкой проекта велась работа по написанию спецификаций требований пользователя на закупку оборудования. Первым основным оборудованием, которое необходимо было закупить, были линия розлива, сублимационные сушилки и закаточная машина. Директор «Самсон-Мед» принял решение о проведении тендера по выбору компаний для закупки оборудования. Участники конкурса приезжали с презентациями на завод и демонстрировали возможности их оборудования, далее составлялась сводная таблица по претендентам, и в итоге выбирались лучшие. В 2017 году был заключен первый договор с компанией по производству линии розлива. Это была немецкая компания Optima. На конструирование, испытания, приемку и отправку машины ушло 2 года. И в 2019 году ее доставили в Россию. Это было самое продолжительное по времени ожидания оборудование. Остальное собрали и получили в течение года. В итоге все основное оборудование было заказано у европейских производителей, а вспомогательное – у производителей

из Китая. Когда компания заканчивала работу над заказом, руководители «Самсон-Мед» лично ездили на испытания в страны производителей. При удовлетворении заказом шел этап подписания протоколов FAT (Factory Acceptance Test – заводские приемочные испытания) с последующей упаковкой и отправкой в Россию.

Период разработки проекта продлился с 2015 по 2017 год. Было принято решение разрабатывать проект по частям и отправлять его на предэкспертную проверку. Сделано это было для того, чтобы ускорить процесс получения экспертизы проектной документации. [11] Так и вышло, экспертизу удалось получить примерно за месяц. И когда вся документация была собрана, экспертиза пройдена и проект одобрен, был подан запрос на получение разрешения на строительства. Положительный ответ пришел в октябре 2017 года, и с этого момента началось строительство завода.

Заводу был выделен участок площадью 28,8 тысяч квадратных метров. Инвестиционные средства были предоставлены собственником компании ПАО «Московский Индустриальный банк» («МИнБанк») в размере 5 миллиардов рублей. Новый производственный комплекс состоит из нескольких корпусов, объединенных пешеходными дорожками. На территории завода планируется расположить административно-бытовой лабораторный корпус, производственный корпус готовых лекарственных средств, производственный корпус субстанций, а также складской и инженерный корпуса.

В первом квартале 2019 года начали второй этап строительства завода. К тому моменту были возведены все основные корпуса и вспомогательные сооружения на бетонных сваях, закончены все земельные работы, а также завершено устройство фундамента. Были смонтированы металлоконструкции и залит монолитный каркас с перекрытиями. Были отстроены вспомогательные здания и проведен монтаж оборудования в них. Основные здания и сооружения были с уже вмонтированными панелями, каркасами окон и кровлей. На тот момент велись работы по монтажу инженерных сетей и по пуско-наладочному запуску газовой котельной. Ориентировочным периодом ввода в эксплуатацию завода был 2020 год.

Однако 2020 год ознаменовался распространением новой коронавирусной инфекции и началом пандемии. Эти события поменяли планы всех. [12] «Самсон-Мед» тоже не оказался исключением, и стройку пришлось заморозить по ряду причин. И только уже в 2023 году компания смогла ее возобновить. По планам к концу 2023 года запустить в работу производственный корпус субстанций в пуско-наладочном режиме. На данный момент предприятие находится на стадии получения займа от Фонда развития промышленности (ФРП).

Стоит также уделить внимание Фонду развития промышленности, так как он является своего рода спасателем для многих предприятий в настоящее время. [13] Фонд был основан в 2014 году. Основным направлением деятельности является финансирование проектов на льготной основе. [14] ФРП предоставляет целевые займы на сумму от 5 миллионов до 5 миллиардов рублей по ставкам 1% и 3% годовых на срок до 10 лет, тем самым увеличивая поток инвестиций в реальный сектор экономики. Также у Фонда имеются проекты по совместному финансированию с региональными фондами. Здесь сумма займов составляет до 100 миллионов рублей, где 70% – это федеральные средства, а 30% – региональные. К слову, за 2022 год ФРП предоставил займов на общую сумму 140 миллиардов рублей для 256 проектов промышленных предприятий. Всего за 8 лет существования Фонда насчитывается 1277 займов на сумму более 370 миллиардов рублей. [15]

Сейчас «Самсон-Мед» собирает и оформляет все необходимые документы для получения займа у ФРП. Заемные средства планируется использовать для покупки инженерного оборудования. Оставшиеся затраты на строительство и оснащение нового производственного комплекса завод берет на себя. Новый завод будет полностью оснащен по стандартам качества GMP. Главной особенностью нового комплекса будет полная автоматизация всех производственных процессов. За счет расширения производственных мощностей на предприятии планируется создать до 600 новых рабочих мест. А налоговые отчисления с начала реализации проекта составят 83,5 миллионов рублей.

Заключение. Был изучен процесс модернизации производственных площадок фармацевтических заводов на примере компании «Самсон-Мед». Инвестиционный проект по строительству нового завода – это длительный, непростой, а главное затратный процесс, реализация которого в любой момент может затянуться и отложиться на неопределенное время. Но с другой стороны – это способ увеличения мощностей и производительности, расширения производства, повышения престижа компании. Таким образом, предприятия обеспечивают себе конкурентоспособное положение на рынке среди других компаний отрасли, уверенность в будущем развитии, а также доверие покупателей продукции компании.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ. ХИМИЧЕСКАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ

61.01.82 Проектирование, строительство и реконструкция предприятий

ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко А. В. Уход иностранного капитала из фармацевтической отрасли России / А. В. Коваленко, А. А. Халимова, Ж. С. Сафронова, Ю. Ю. Полякова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2022. Т. 24, № 8. С. 36-41.
2. Жукова А. С. Импортозамещение: необходимость и цели, проблемы и перспективы / А. С. Жукова, О. М. Белянцева // Научная опора Воронежской области : Сборник трудов победителей конкурса научно-исследовательских работ студентов и аспирантов ВГТУ по приоритетным направлениям развития науки и технологий, Воронеж, 01–29 июня 2022 года. Воронеж: Воронежский государственный технический университет, 2022. С. 63-65.
3. Рахимянова И. А. Риски в стратегиях поставок лекарственной продукции в условиях нестабильности / И. А. Рахимянова, Н. В. Королькова, Ж. В. Смирнова // Вклад транспорта в национальную экономическую безопасность : Труды VII Международной научно-практической конференции, Москва, 14 апреля 2022 года. Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательство Прометей, 2022. С. 186-189.

4. Беркович М. И. Российское Фармацевтическое производство как инновационная отрасль: состояние и перспективы / М. И. Беркович, А. Ю. Волин // Научные труды Вольного экономического общества России. 2022. Т. 236. № 4. С. 239-259.
5. Халимова А. А. Применение концепций эффективного управления производством на фармацевтических предприятиях / А. А. Халимова, А. В. Коваленко, В. В. Угольников // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2021. Т. 23. № 4. С. 60-67.
6. Болденков А. В. Фармацевтическая отрасль как составная часть экономики России // Молодежь и наука. 2019. № 5-6. С. 98.
7. Псарева Н. Ю. Стратегия развития фармацевтической и медицинской промышленности: результаты реализации // Вестник БИСТ (Башкирского института социальных технологий). 2021. № 1(50). С. 7-13.
8. Курневский А. С., Балабанов А. Б. Особенности Организации политики импортозамещения в России в современных условиях // Наукосфера. 2023. №1-2. С. 350-354.
9. Пятаева О. А., Кузина А. А. Управление лояльностью: лучшие практики и примеры лидерства на фармацевтическом рынке / О. А. Пятаева, А. А. Кузина // Управление проектами: карьера и бизнес : Материалы III Всероссийской научно-практической конференции, Москва, 19 мая 2022 года. Москва: Государственный университет управления, 2022. С. 136-140.
10. История компании // Samsomed.ru. URL: <https://samsomed.ru/история-компании/> (Дата обращения 24.01.2023)
11. Халимова А. А. Государственная поддержка устойчивого развития фармацевтической отрасли Санкт-Петербурга // Устойчивое развитие (ESG): финансы, экономика, промышленность : Материалы Национальной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 21 октября 2022 года. Санкт-Петербург: Центр научно-производственных технологий Астерион, 2022. С. 572-576.
12. Белова В. В. Проблемы и перспективы фармацевтической отрасли в условиях кризисных ситуаций 2020-2022 гг // Уроки пандемии COVID-19 для здравоохранения и общества. Москва: Издательский дом Научная библиотека, 2022. С. 76-83.
13. Купцова Д. С. Инвестиционная привлекательность фармацевтического рынка РФ // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2020. № 9-1(48). С. 139-142. DOI 10.24411/2500-1000-2020-10999.
14. О Фонде // ФРП. Фонд развития промышленности. URL: <https://frprf.ru/o-fonde/> (Дата обращения 24.01.2023)
15. Максимчук М. В. Оценка эффективности государственной поддержки отечественной фармацевтической отрасли в современных условиях // Экономика и предпринимательство. 2021. № 6(131). С. 284-288.

SUMMARY

IMPLEMENTATION OF AN INVESTMENT AND CONSTRUCTION PROJECT ON THE EXAMPLE OF A PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

Polyakova Y.Y., 2nd year undergraduate

Scientific supervisor: **Kovalenko A.V.**, Candidate of Economics, Associate Professor

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: polyakova.yuliana@pharminnotech.com

The analysis of the need for pharmaceutical companies to allocate investments for the construction of new production complexes was carried out. The main stages of the implementation of the investment and construction project are studied on the example of the new construction of the pharmaceutical plant «Samson-Med». Based on the data obtained, it was concluded that it is important to invest in modernization and new construction in the pharmaceutical industry.

Keywords: *investments, new construction, modernization, investment projects, pharmaceutical production.*

REFERENCES

1. Kovalenko A. V. Withdrawal of foreign capital from the pharmaceutical industry of Russia / A.V. Kovalenko, A. A. Halimova, Zh. S. Safronova, Yu. Yu. Polyakova // Medical and Pharmaceutical journal Pulse. 2022. Vol. 24. № 8. P. 36-41. (in Russ)
2. Zhukova A. S. Import substitution: necessity and goals, problems and prospects / A. S. Zhukova, O. M. Belyantseva // Scientific support of the Voronezh region : A collection of works of the winners of the competition of research works of students and postgraduates of VSTU in priority areas of science and technology development, Voronezh, June 01-29, 2022. Voronezh: Voronezh State Technical University, 2022. P. 63-65. (in Russ)
3. Rakhimyanova I. A. Risks in drug supply strategies in conditions of instability / I. A. Rakhimyanova, N. V. Korolkova, Zh. V. Smirnova // Contribution of Transport to National Economic Security: Proceedings of the VII International Scientific and Practical Conference, Moscow, April 14, 2022. Moscow: Limited Liability Company Prometheus Publishing House, 2022. P. 186-189. (in Russ)
4. Berkovich M. I. Russian pharmaceutical production as an innovative industry: state and prospects / M. I. Berkovich, A. Y. Volin // Scientific works of the Free Economic Society of Russia. 2022. Vol. 236. № 4. P. 239-259. (in Russ)
5. Halimova A. A. Application of concepts of effective production management at pharmaceutical enterprises / A. A. Halimova, A.V. Kovalenko, V. V. Ugolnikov // Medico-pharmaceutical journal Pulse. 2021. Vol. 23. № 4. S. 60-67. (in Russ)
6. Boldenkov A. V. Pharmaceutical industry as an integral part of the Russian economy / A. V. Boldenkov // Youth and science. 2019. №. 5-6. p. 98. (in Russ)

7. Psareva N. Y. Development strategy of the pharmaceutical and medical industry: results of implementation / N. Y. Psareva // Bulletin of the BIST (Bashkir Institute of Social Technologies). 2021. N 1(50). P. 7-13. (in Russ).
8. Kurenevsky A. S. Features of the Organization of import substitution policy in Russia in modern conditions / A. S. Kurenevsky, A. B. Babanov // Naukosphere. 2023. N. 1-2. P. 350-354. (in Russ)
9. Pyataeva O. A. Loyalty management: best practices and examples of leadership in the pharmaceutical market / O. A. Pyataeva, A. A. Kuzina // Project management: career and business : Materials of the III All-Russian Scientific and Practical Conference, Moscow, May 19, 2022. Moscow: State University of Management, 2022. P. 136-140. (in Russ)
10. History of the company // Samsonmed.ru. URL: <https://samsonmed.ru/история-компании/> (Accessed 24.01.2023) (in Russ)
11. Halimova A. A. State support for the sustainable development of the pharmaceutical industry of St. Petersburg // Sustainable development (ESG): finance, economics, industry : Materials of the National Scientific and Practical Conference, St. Petersburg, October 21, 2022. St. Petersburg: Center for Scientific and Production Technologies Asterion, 2022. P. 572-576. (in Russ)
12. Belova V. V. Problems and prospects of the pharmaceutical industry in crisis situations 2020-2022 // Lessons of the COVID-19 pandemic for healthcare and society. Moscow: Publishing House Scientific Library, 2022. P. 76-83. (in Russ)
13. Kuptsova D. S. Investment attractiveness of the pharmaceutical market of the Russian Federation // International Journal of Humanities and Natural Sciences. 2020. N 9-1(48). P. 139-142. DOI 10.24411/2500-1000-2020-109999. (in Russ)
14. About the Fund //IDF. Industrial Development Fund. URL: <https://frprf.ru/o-fonde/> (Accessed 24.01.2023) (in Russ)
15. Maksimchuk M. V. Evaluation of the effectiveness of state support of the domestic pharmaceutical industry in modern conditions // Economics and entrepreneurship. 2021. N 6(131). P. 284-288. (in Russ)

УДК 33:338.012

АНАЛИЗ РЫНКА ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ ВАКЦИН РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Ранняя С.Р., магистрант 2 года обучения

Руководитель: **Симакова Е.К.**, кандидат экономических наук, магистр юриспруденции, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: s.rannyaya@gmail.com

В результате исследования рассмотрена специфика современного рынка противогриппозных вакцин РФ, его динамика за последние годы. Обозначены характерные черты сегмента государственных закупок и коммерческого сегмента, рассмотрены причины уменьшения объема потребления импортных вакцин на российском рынке.

Ключевые слова: *грипп, противогриппозная вакцина, эффективность вакцинации, государственные закупки, розничная торговля, импортные вакцины.*

Целью исследования является выявление ключевых особенностей рынка противогриппозных вакцин РФ на современном этапе.

Основные методы исследования: сбор, типизация и консолидация данных вторичных источников информации (публикаций новостных, аналитических и отраслевых интернет-изданий), данных официальной статистики, данных отраслевых поисковых агрегаторов; а также последующий структурный анализ, анализ динамики, и выявление тенденций.

Отечественный фармацевтический рынок в последние годы характеризуется существенной положительной динамикой показателя прироста продаж сегмента вакцин, в 2020-2022 – преимущественно за счет вакцинации от коронавирусной инфекции. Вакцинация против гриппа, как одно из важнейших направлений иммунопрофилактики, входит в Национальный календарь профилактических прививок РФ.

Вакцины для профилактики гриппа представляют собой биологические лекарственные препараты, которые предназначены для формирования иммунитета к вирусу. Как правило, применяются многосоставные противогриппозные вакцины: трех- либо четырехвалентные. Совпадение антигенных характеристик циркулирующих штаммов и штаммов, включенных в вакцины, позволяет снизить заболеваемость на 60-90%, а также снизить число госпитализаций, связанных с осложнениями гриппа (на 48%) или иных ОРВИ (на 56%) [2, 4, 11].

Помимо совпадения вакцинных и циркулирующих штаммов эффективность вакцины зависит от ее иммуногенности – способности стимулировать иммунный ответ. Это во многом связано с применяемой технологией создания вакцины, а также с использованием адъювантов (веществ, включаемых в состав вакцины для усиления иммунного ответа). В России, например, широко применяется азоксимера бромид (полиоксидоний) – высокомолекулярный препарат с широким спектром фармакологического действия. Разработка адъювантов является актуальной областью прикладной иммунологии.

Ключевой вопрос вакцинации – необходимость ежегодно обновлять состав вакцин. В связи с этим в последние годы ведутся активные разработки по созданию универсальной вакцины, позволяющей избежать ежегодной вакцинации, тестируются разные целевые антигены, технологические платформы и способы иммунизации [4, 11].

Общая оценка эффективности прививочной кампании на уровне государства, региона и т.п. возможна путем сопоставления численности заболевших (осложнений, летальных исходов) с численностью привитых и уровнем (%) иммунизации, что отображено на рис. 1 [1, 3, 5, 6, 7, 10].

Начиная с 2019 года РФ осуществляет поэтапный переход на использование квадριвалентных вакцин. [2].

В сезоне 2022-2023 на рынке РФ официально представлена только одна торговая марка импортной вакцины – трехкомпонентная субъединичная «Инфлювак» (Солвей Фармасьютикалз Б.В., Нидерланды). В то время, как по состоянию на июнь 2022 действующие регистрационные удостоверения были у четырех импортных противогриппозных вакцин.

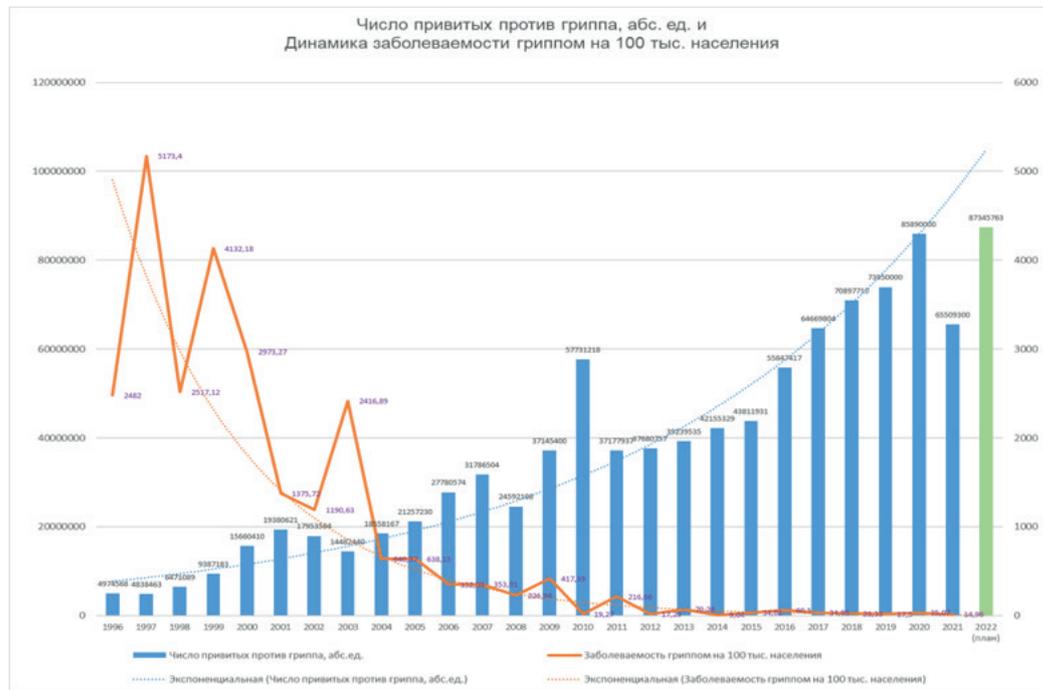


Рисунок 1. Число привитых и динамика заболеваемости гриппом в РФ 1996-2022

Тенденция «ухода» с российского рынка противогриппозных вакцин иностранных торговых марок связана с рядом обстоятельств.

Во-первых, повышение конкурентоспособности отечественных торговых марок, это касается эффективности, реактогенности, и ценового фактора.

Во-вторых, Министерство здравоохранения в рамках централизованных закупок противогриппозных вакцин для Национального календаря профилактических прививок работает исключительно с отечественными препаратами. На долю именно этого типа государственных закупок, по разным оценкам, приходится 80-85% рынка [6, 8]. Соответственно, рыночная ниша реализации импортных вакцин невелика.

В-третьих, в условиях экономических санкций в отношении РФ, связанных с проведением специальной военной операции 2022, наблюдается общий спад объема импорта по причине усложнения логистических цепочек, усложнения условий валютных операций и т.д.

Укрупненно рынок противогриппозных вакцин РФ представлен:

1) Сегмент государственных закупок с дальнейшим проведением бесплатной прививочной кампании: государственные закупки Министерства здравоохранения для Национального календаря профилактических прививок, закупки за счет бюджетов непрофильных министерств и субъектов РФ.

2) Коммерческий сегмент: реализация через аптечные сети, и неструктурированную розницу; услуги вакцинации через сети коммерческих клиник.

Наибольшая доля рынка приходится на федеральные закупки для Национального календаря профилактических прививок (80-85%). Наименьшая доля (1-2%) – коммерческий сегмент.

На основе данных открытых источников, включая данных о заключенных контрактах на закупку в 2022-2023, на рис. 2-3 отражена динамика объемов государственных закупок противогриппозных вакцин с 2018 по 2022 г. [4, 5, 6, 8, 9, 11].

Данные рис. 2-3 отображают обозначенные выше тенденции: осуществляются закупки исключительно отечественных противогриппозных иммунных препаратов; постепенный переход к применению четырехвалентных вакцин; заметное влияние на объем закупок оказало снижение заболеваемости гриппом в эпидемиологических сезонах 2020-2021 и 2021-2022 гг, что связано с карантинными мероприятиями, направленными на контроль пандемии COVID-19.

В связи с отсутствием в открытом доступе статистической информации о объемах продаж противогриппозных вакцин различных торговых марок в коммерческом сегменте, осуществлена верхнеуровневая экспертная оценка представленности и уровня цен вакцин в аптечных сетях (электронные витрины интернет-аптек и данные агрегаторов, включая информацию региональных аптечных сетей).

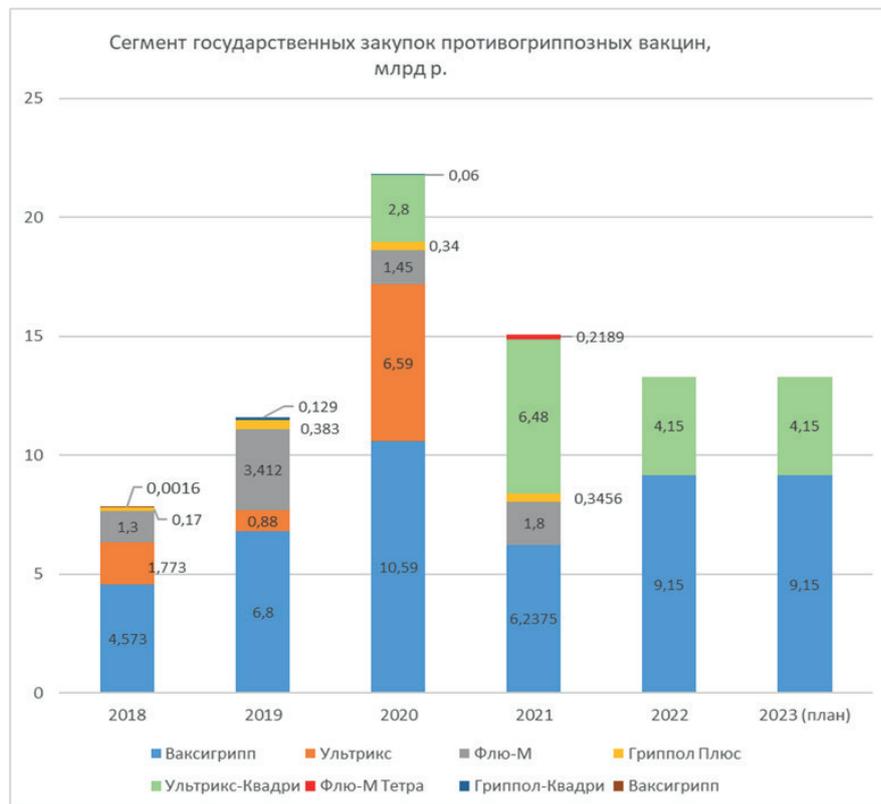


Рисунок 2. Динамика объемов государственных закупок противогриппозных вакцин, млрд.р.

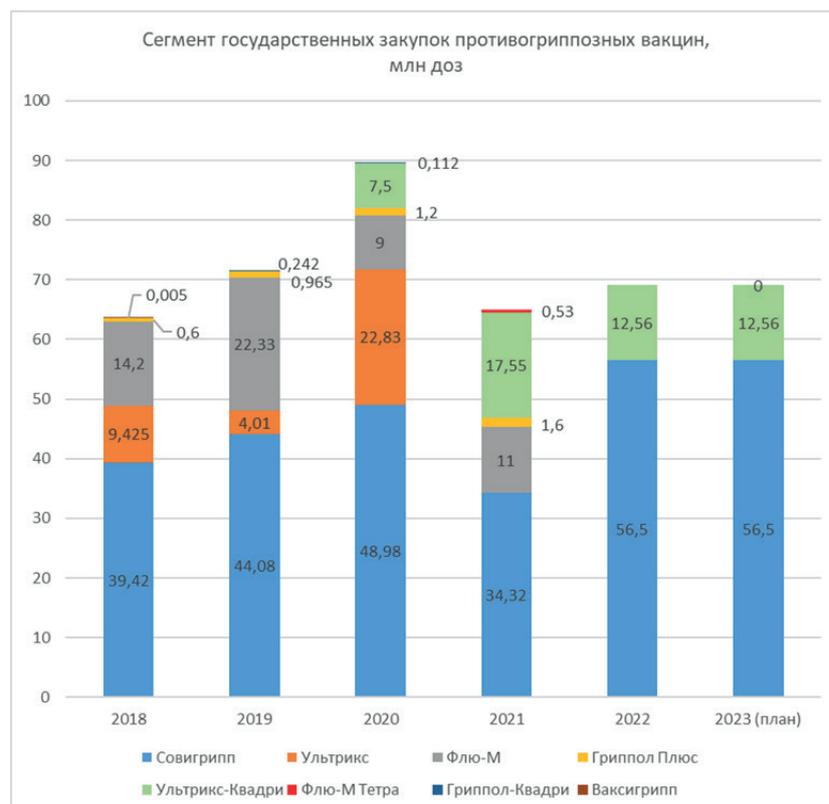


Рисунок 3. Динамика объемов государственных закупок противогриппозных вакцин, млн. доз

Полученная сводная информация об эпидемиологическом сезоне 2022-2023 (срез по состоянию на ноябрь 2022), отображена в табл. 1. Уровень цен на импортные и отечественные вакцины в коммерческом сегменте отличается незначительно. При этом исследования в иммуногенности и безопасности отечественных вакцин свидетельствуют об их высоком уровне конкурентоспособности в сравнении с вакцинами импортного производства [2, 7]. В целом данные табл. 1 подтверждают общие тенденции рынка противогриппозных вакцин РФ.

Таблица 1 – Наличие и уровень цен противогриппозных вакцин в розничной торговле (аптечных сетях) по состоянию на декабрь 2022 г.

№ п/п	Торговая марка, производитель	Диапазон цен, руб	Средняя цена, руб	Комментарий
Живые				
1	«Ультравак» (НПО «Микроген», Россия)	н/д	н/д	Не представлено в розничных аптечных сетях
2	Инфлюовир» (ФБУ «НПО «Микроген», Россия)	н/д	н/д	Не представлено в розничных аптечных сетях
Инактивированные трехкомпонентные				
3	«Ваксигрип» (Sanofi, Франция)	н/д	н/д	Отсутствует действующее регистрационное удостоверение
4	«Ультрикс» (ООО «ФОРТ», Россия)	319-483	401	Предложение ограничено
5	«Флю-М» (ФГУП «Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток» ФМБА России)	113-486	276	Широко представлен в аптечных сетях
6	«Гриппол плюс» («НПО Петровакс Фарм», Россия)	259-302	282	Широко представлен в аптечных сетях
7	«Совигрип» (НПО «Микроген» или ООО «ФОРТ», Россия)	н/д	н/д	Не представлено в розничных аптечных сетях
8	«Инфлюовак» (Солвей Фармасьютикалз Б.В., Нидерланды)	230-362	309	Широко представлен в аптечных сетях
9	«Инфлексал V» (Круселл Швейцария АГ, Швейцария)	н/д	н/д	Отсутствует действующее регистрационное удостоверение
10	«Флюарикс», (СмитКляйн Бичем, Германия)	н/д	н/д	Отсутствует действующее регистрационное удостоверение
Инактивированные четырехкомпонентные:				
11	«Ультрикс® Квадри» (ООО «ФОРТ», Россия)	348-570	419	Широко представлен в аптечных сетях
12	«Флю-М Тетра» (ФГУП «Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток» ФМБА России)	455-503	476	Предложение ограничено
13	«Гриппол® Квадривалент» («НПО Петровакс Фарм», Россия)	534-618	579	Представлено преимущественно в локальных региональных сетях

В заключении отметим:

- вакцинация как способ профилактики заболеваемости гриппом имеет первостепенное значение.
- учитывая изменчивость вируса гриппа, задача создания эффективных и безопасных вакцин представляет собой многогранную задачу.
- проведение регулярного мониторинга эффективности отечественных гриппозных вакцин позволит разработать научно обоснованные мероприятия по снижению заболеваемости за счет более рационального использования разных типов гриппозных вакцин для разных возрастных категорий населения.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.81.55 Сбыт продукции, маркетинг

34.25.23 Противовирусный иммунитет

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году» // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266 (Дата обращения: 20.01.2023)
2. Ерофеева М. К., Максакова В. Л., Шахланская Е. В., Бузицкая Ж. В., Крайнова Т. И., Стукова М. А. Профилактическая эффективность гриппозных вакцин в современных условиях (обзор литературы) // Фарматека. 2020. Т. 27. N 1. С.7-13. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.1.7-13>
3. Иммунопрофилактика и лечение гриппа: успехи и проблемы / Н. И. Брико, В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Н. А. Полежаева, Т. С. Салтыкова // Лечащий врач. 2019. N 12. С. 53-58. DOI: 10.26295/OS.2019.41.60.009
4. Коншина О. С., Ерофеева М. К., Никифорова А. Н., Максакова В. Л. Вакцинопрофилактика гриппа в современных условиях // Медицинский совет. 2016. N 7. С.86-89
5. Калиновская Е. Минздрав закупил на 15 млн доз меньше вакцины от гриппа на текущий эпидсезон // Фармацевтический вестник: еженедельная информационно-аналитическая газета. 07.12.2021. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Minzdrav-zakupil-na-15-mln-doz-menshe-vakciny-ot-grippa-na-tekushii-epidsezon.html> (Дата обращения: 01.02.2023)
6. Об итогах сезона гриппа 2021–2022 годов и мерах профилактики гриппа в эпидемическом сезоне 2022-2023 годов // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Магаданской области. URL: <https://49.rospotrebnadzor.ru/content/ob-itozh-sazona-grippa-2021-2022-godov-i-merah-profilaktiki-grippa-v-epidemicheskoy-sazon> (Дата обращения: 20.01.2023)

7. Оценка профилактической эффективности гриппозных вакцин / М. К. Ерофеева, М. А. Стукова, Е. В. Шахланская, Ж. В. Бузицкая, В. Л. Максакова, Т. И. Крайнова, М. М. Писарева, А. Б. Попов, М. Г. Позднякова, Д. А. Лioзнов // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20. N 5. С.52-60.
8. Роспотребнадзор достиг максимального уровня охвата населения прививками против гриппа. 22 января 2020 // ТАСС: Информационное агенство. URL: <https://tass.ru/obschestvo/7579819> (Дата обращения: 24.02.2023).
9. «Ростех» привьет каждого. Госкорпорация консолидирует поставки вакцин от гриппа // Газета Коммерсантъ N 137 (7338). 01.08.2022. URL: kommersant.ru/doc/5490908. (Дата обращения: 23.01.2023).
10. Статистика заболеваемости и смертности от гриппа в России // Rusind.ru. Финансы и статистика. URL: <https://rusind.ru/statistika-zabolevaemosti-i-smertnosti-ot-grippa-v-rossii.html> (Дата обращения: 22.01.2023)
11. Сычева А. Неуловимый грипп // Биомолекула. URL: <https://biomolecula.ru/articles/neulovimyi-gripp> (Дата обращения: 25.02.2023)

SUMMARY

ANALYSIS OF THE INFLUENZA VACCINES MARKET IN THE RUSSIAN FEDERATION

Rannyaya S.R., master's student of 2 year of study

Supervisor: **Simakova E.K.**, Candidate of Economic Sciences, Master of Jurisprudence, Associate Professor

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: s.rannyaya@gmail.com

As a result of this study, the specifics of the modern market of influenza vaccines in the Russian Federation, its dynamics in recent years were considered. the characteristic features of the public procurement segment and the commercial segment were identified, the reasons for the decrease in the volume of consumption of imported vaccines on the Russian market were considered.

Keywords: *Influenza, influenza vaccine, vaccination effectiveness, government procurement, retail trade, imported vaccines.*

REFERENCES

1. State report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020» // «Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare». 05.07.2021. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266 (accessed: 26.01.2023) (in Russ)
2. Erofeeva M. K., Maksakova V. L., Shakhlanская E. V., Buzitskaya Zh. V., Krainova T. I., Stukova M. A. Preventive effectiveness of influenza vaccines in modern conditions (literature review) // Pharmateca. 2020. Vol. 27. N 1. P.7-13. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.1.7-13> (in Russ)
3. Immunoprophylaxis and treatment of influenza: successes and problems / N. I. Briko, V. V. Nikiforov, T. G. Suranova, N. A. Polezhaeva, T. S. Saltykova // Attending physician. 2019. N 12. P. 53-58. DOI: 10.26295/OS.2019.41.60.009 (in Russ)
4. Konshina O. S., Erofeeva M. K., Nikiforova A. N., Maksakova V. L. Influenza vaccination in modern conditions // Medical Council. 2016. N 7. P.86-89. (in Russ)
5. Kalinovskaya E The Ministry of Health has purchased 15 million doses less than the flu vaccine for the current epidseason // Pharmaceutical Bulletin: weekly information and analytical newspaper. 07.12.2021. Available at: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Minzdrav-zakupil-na-15-mln-doz-menshe-vakciny-ot-grippa-na-tekushii-epidsezon.html> (accessed: 01.02.2023) (in Russ)
6. On the results of the flu season 2021-2022 and measures to prevent influenza in the epidemic season 2022-2023 // Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being in the Magadan region. Available at: <https://49.rospotrebnadzor.ru/content/ob-itoгах-сезона-гриппа-2021-2022-годов-и-мерах-профилактики-гриппа-в-эпидемическом-сезоне> (accessed: 20.01.2023) (in Russ)
7. Evaluation of the preventive effectiveness of influenza vaccines / М. К. Ерофеева, М. А. Стукова, Е. В. Шахланская, Zh. V. Buzitskaya, V. L. Maksakova, T. I. Krainova, M. M. Pisareva, A. B. Popov, M. G. Pozdnyakova, D. A. Lioznov // Epidemiology and Vaccine prevention. 2021. Vol. 20. N. 5. P.52-60 Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-profilakticheskoy-effektivnosti-grippoznyh-vaktsin> (accessed: 25.01.2023). (in Russ)
8. Rospotrebnadzor has reached the maximum level of coverage of the population with flu vaccinations. January 22, 2020. TASS: news agency. Available at: <https://tass.ru/obschestvo/7579819> (date of application: 24.02.2023). (in Russ)
9. Rostec will vaccinate everyone. The state «Corporation consolidates supplies of influenza vaccines» // Kommersant Newspaper N 137 (7338). 01.08.2022. Available at: kommersant.ru/doc/5490908 . (accessed: 23.01.2023).(in Russ)
10. Statistics of morbidity and mortality from influenza in Russia // Rusind.ru. Finance and statistics. Available at: <https://rusind.ru/statistika-zabolevaemosti-i-smertnosti-ot-grippa-v-rossii.html> (accessed: 22.01.2023) (in Russ)
11. Sycheva. A. The elusive flu // Biomolecula. Available at: <https://biomolecula.ru/articles/neulovimyi-gripp> (accessed: 25.02.2023). (in Russ)

ОБЗОР ПРОДУКТОВЫХ ИННОВАЦИЙ НА ГЛОБАЛЬНОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

Савинкова А.А., маг. 1 года обучения

Научный руководитель: Трофимова Е.О., докт. фарм. наук, проф. (ORCID: 0000-0002-4940-9953)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: savinkova.anna@spcru.ru

Статья посвящена обзору инновационных процессов на мировом фармацевтическом рынке. Рассмотрены динамика выведения на рынок продуктовых инноваций на основе новых фармацевтических субстанций, основные направления исследований и разработок, тенденции в финансировании инноваций, а также ключевые решения в области регуляторных требований, которые во многом явились драйверами инновационных процессов в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: *продуктовые инновации, мировой фармацевтический рынок, активные фармацевтические субстанции, исследования и разработки.*

Предприятия растут и преуспевают на современном рынке по множеству различных причин. Однако если посмотреть на организации, которые сегодня действительно выделяются из общей массы как явные лидеры в своих отраслях, становится ясно, что всех их объединяет общая позиция – приверженность инновациям.

Фармацевтическая отрасль занимает особое место в мировой экономике, является одной из самых высокотехнологичных индустрий, лидирует по объему затрат на научные исследования. Фармацевтический рынок считается крупнейшим сектором импорта и экспорта результатов НИОКР. Являясь социально значимой отраслью, фармацевтическая промышленность обеспечивает доступ пациентов и системы здравоохранения к современным лекарственным препаратам. Внедрение технологических и продуктовых инноваций является ключом к развитию фармацевтического бизнеса. Считается, что именно продуктовые инновации приводят к устойчивому росту компаний в долгосрочной перспективе.

Продуктовая инновация представляет собой внедренный на рынке новый или усовершенствованный продукт (товар, услуга), значительно отличающийся от продукта, производившегося ранее [1].

Целью данной работы является проведение обзора продуктовых инноваций на глобальном фармацевтическом рынке.

В качестве источника информации использовались обзоры компании The IQVIA Institute for Human Data Science, являющейся основным источником информации о глобальном фармацевтическом рынке [2-5]. Под продуктовой инновацией в масштабе мирового фармацевтического рынка понимали регистрацию (одобрение) и выведение (лонч, запуск) на рынок лекарств на основе новой активной фармацевтической субстанции (АФС).

Одобрение продуктовых инноваций и основные терапевтические направления разработок

Всего в течение 20 лет с 2002 г. по 2021 г. на мировой фармацевтический рынок было выведено 883 препарата на основе новых АФС [2,4]. В последние 10 лет состоялся лонч 552 инноваций, что составляет 62% (рис. 1). Общее число АФС, находившихся в активной разработке в глобальном масштабе в 2021 г., оценивается в 6085, что на 68% больше, чем в 2016 году.

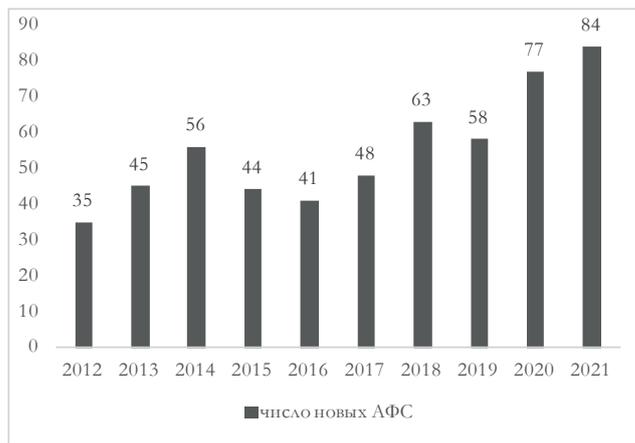
В 2021 году во всем мире были разрешены к применению рекордные 84 новые АФС, что отражает высокий потенциал системы биомедицинских инноваций, включая НИОКР и прохождение регистрационных процедур для инновационных лекарств.

Лидирующими терапевтическими направлениями по числу инноваций являются препараты для лечения онкологических, неврологических и инфекционных заболеваний (включая вакцины) (рис. 1). С 2017 по 2021 гг. по сравнению с предыдущим пятилетним периодом доля лончей для представителей этих групп увеличилась с 49% до 60%.

В общей сложности в течение 10 лет на рынок было выведено 169 новых онкологических препаратов, включая прорывные инновационные методы иммунотерапии. Почти весь рынок онкологических препаратов представляет собой тот или иной вид таргетной терапии, в которой более 37% (или 2226 препаратов) предназначено для лечения редких видов опухолей. Все чаще в онкологии используются так называемые биотерапевтические препараты следующего поколения, под которыми понимают клеточную терапию, генную терапию, редактирование генома, подавление нуклеотидов, РНК или мРНК терапию. В связи с повышенным интересом к терапии CAR-T и НК-клетками, РНК-терапии, редактированию генов, более 800 препаратов этой категории по состоянию на начало 2022 г. находились в стадии разработки.

За период с 2012 г. по 2021 г. в неврологии было одобрено 54 новых АФС, при этом многие из последних разработок предназначены для лечения наследственных нервно-мышечных заболеваний (рис. 1). Перспективные исследования в неврологии в основном сконцентрированы на болезнях Альцгеймера и Паркинсона, а также на целом ряде орфанных неврологических заболеваний.

Инновации для лечения и профилактики инфекций, помимо вакцин и противовирусных препаратов против COVID-19, включали в том числе средства для лечения малярии, туберкулеза, лихорадки Эбола. В общей сложности в течение 5 лет было одобрено 69 новых АФС. Разработки вакцин и средств для лечения инфекционных заболеваний до начала пандемии COVID-19 демонстрировали тенденцию к сокращению.



Всего лончей новых АФС 2012-2021 гг., в т.ч. по направлениям:	552
Онкология	169
Инфекции (вкл. вакцины)	69
Неврология	54
Диабет	24
Кардиология	23
Иммунология	23
Дерматология	17
Пульмонология	14

Рисунок 1. Глобальный запуск лекарственных препаратов на основе новой АФС, 2012-2021 гг. [2]

Больше всего лончей инновационных препаратов проводится на рынке США: в период с 2017 г. по 2021 г. в стране было зарегистрировано 278 препаратов на основе новых АФС (рис. 2). В 2021 году в США был произведен рекордный запуск 72 продуктов, из которых 44 (или 61%) были квалифицированы FDA как первые в своем классе, при этом более половины из них представляют собой лекарства для лечения орфанных заболеваний. За пятилетний период доля первых в своем классе и орфанных препаратов составила соответственно 43% и 51% от общего числа новых АФС.

ЕМА в 2021 году одобрило 46 новых АФС для стран ЕС и Великобритании, что составляет практически четверть от общего числа лончей новых АФС (188 запусков) в этих странах за пятилетний период. В Японии в 2021 г. было выведено на рынок 36 новых АФС, и это четвертый год подряд, когда было выпущено 30 или более инноваций. В Китае 29 подтвержденных лончей новых АФС довели их общее количество за пять лет до 175 (рис. 2).

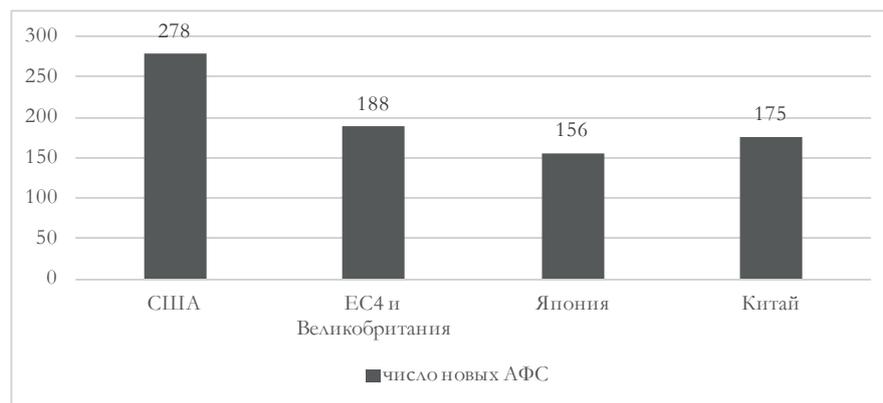


Рисунок 2. Запуск лекарственных препаратов на основе новых АФС в различных странах мира, в 2017-2021 гг. [2]

В целом столь активный рост числа одобрений инноваций в разных странах мира в 2021 г. во многом обусловлен активным использованием специальных режимов регистрации в условиях пандемии COVID-19. В частности, в США каждая четвертая новая АФС получила или ускоренное одобрение, или разрешение на экстренное применение, как в случае вакцин и терапевтических препаратов, связанных с COVID-19.

Клинические исследования

Глобальная пандемия COVID-19 наложила сильный отпечаток на деятельность фармацевтических компаний [3]. В этот период компании вынуждены были адаптироваться к изменившимся условиям, в т.ч. в сфере проведения клинических исследований. Сложность испытаний повысилась, главным образом, из-за ограничения числа задействованных стран и исследовательских центров. Несмотря на это, запланированные мероприятия по клиническим исследованиям продолжались на протяжении всей пандемии, поскольку отрасль выработала решения для устранения сбоев и логистических проблем.

Начиная с 2017 г. наблюдался отчетливый тренд увеличения общего числа проводимых клинических исследований (рис. 3). В 2021 г. эта тенденция усилилась: количество стартовавших клинических исследований увеличилось по сравнению с предыдущим годом на 14% и составило 5578. Для I фазы количество испытаний увеличилось на 8% после небольшого снижения в 2020 году. Испытания II фазы увеличились на 19%, испытания III фазы – на 15%.

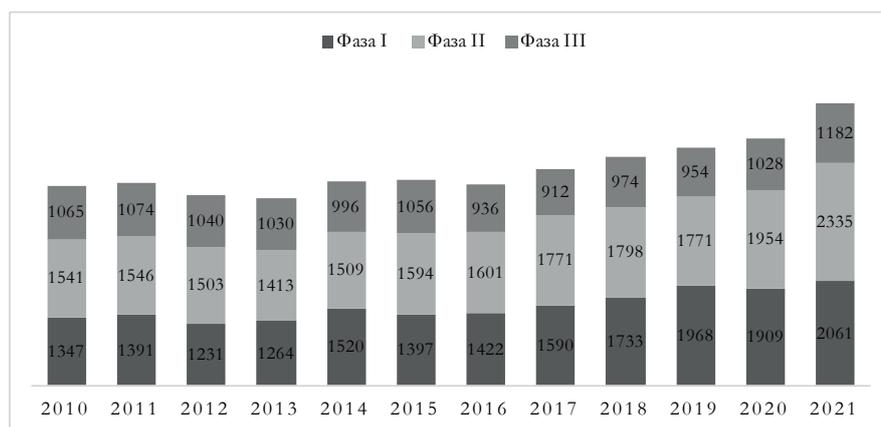


Рисунок 3. Общее количество запусков клинических исследований по фазам в 2010-2021 гг. [2]

Финансирование НИОКР

В 2020-2021 гг. деятельность, связанная с венчурными сделками и инвестициями в компаниях, занимающихся разработками в области естественных наук, возросла. В 2021 г. было заключено более 2000 сделок на сумму более 45 млрд долларов, что соответственно на 12% и 35% больше, чем в 2020 г.

15 крупнейших фармацевтических компаний США в 2021 г. инвестировали 133 млрд долларов в НИОКР (на 44% больше, чем в 2016 г.). Доля от общего числа сделок в целях расширения портфеля новых разработок с участием крупных фармацевтических компаний упала с 51% в 2016 г. до 38% в 2021 г. Причиной такого снижения может являться все возрастающая активность развивающихся биофармацевтических компаний (РБК).

РБК представляют собой компании с годовым объемом продаж менее 500 млн долларов и расходами на НИОКР менее 200 млн долларов в год. На их долю приходится 65% всех АФС, которые находятся в разработке (по сравнению с 1/2 в 2016 г. и 1/3 в 2001 г.). На РБК со штаб-квартирой в Китае в настоящее время приходится 17% от общего числа разработок (по сравнению с 6% пять лет назад), на европейские компании – 20%, на американские – 46%. Стоит отметить, что более половины новых АФС, одобренных в США в 2021 году, а также за пятилетний период в целом, запатентованы РБК.

Основные катализаторы инновационного цикла

Стремление всех заинтересованных сторон в ускорении инновационных циклов и более быстрому доведению научных открытий до пациентов является одной из важнейших задач, которые стоят перед фармацевтической отраслью. Решение этой задачи ассоциируется прежде всего с сокращением так называемого «белого пространства» – промежутков времени между стадиями клинических испытаний (т.е. разницы между временем, которое требуется инновации на прохождение клинических испытаний, и общей продолжительностью испытаний). В течение последнего десятилетия продолжительность «белого пространства» для новых одобренных АФС варьировалась примерно от 7 лет в случае препаратов для лечения респираторных заболеваний до всего одного года для орфанных противоопухолевых препаратов.

Во время пандемии начали набирать обороты удаленные, виртуальные и децентрализованные методы в клинических испытаниях. Такие методики снижают нагрузку на пациентов и исследователей, ускоряют сроки клинических исследований, и следовательно, помогают сократить инновационный цикл. Инновационным подходом к клиническим разработкам является также использование доказательств в виде фактических данных, или real-world evidence (RWE). Опыт лечения пациентов в реальной практике, в дополнение к данным, полученным в ходе рандомизированных контролируемых исследований, позволяет быстрее выводить на рынок новые препараты [5]. С 2011 по 2021 гг. RWE использовался при одобрении инноваций или новых показаний для существующих лекарств 31 раз, в том числе 11 раз в 2021 г. [2].

Заключение. По мере того, как глобальная система здравоохранения восстанавливает баланс после острого периода пандемии COVID-19, фармацевтическая отрасль устанавливает новые рекорды по числу выводимых на рынок инноваций, активности и уровню инвестиций в сфере исследований и разработок. На данный момент в России сокращается проведение международных клинических исследований [6]. В дальнейшем это может привести к снижению доступности на российском рынке инновационных лекарств, в частности для лечения онкологических заболеваний как лидирующего направления в сфере НИОКР в глобальном масштабе.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.54.31 Научно-технический прогресс. Новые технологии. Нововведения. Исследования и разработки
76.00.00 Медицина и здравоохранение

ЛИТЕРАТУРА

- Oslo manual 2018: guidelines for collecting, reporting and using data on innovation / The measurement of scientific, technological and innovation activities. 4th ed. Paris: OECD Publishing, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1787/9789264304604-en>.
- Global trends in R&D: overview through 2021 / IQVIA institute for human data science. February 2022. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-trends-in-r-and-d-2022> (Accessed: 18.02.2023).

3. The global use of medicines 2022 / IQVIA institute for human data science. January 2022. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicines-2022> (Accessed: 25.02.2023).
4. Global trends in R&D: overview through 2020 / IQVIA institute for human data science. May 2021. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-trends-in-r-and-d> (Accessed: 25.02.2023).
5. Global medicine spending and usage trends: outlook to 2024 / IQVIA institute for human data science. March 2020. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-medicine-spending-and-usage-trends> (Accessed: 25.02.2023)
6. Костарнова Н., Август О. Все дженевры истрепали. Число клинических испытаний оригинальных лекарств сокращается // Коммерсантъ. 2023. N17. С. 1. URL: <https://www.kommersant.ru/doc/5797133> (Дата обращения: 18.02.2023).

SUMMARY

OVERVIEW OF PRODUCT INNOVATIONS IN THE GLOBAL PHARMACEUTICAL MARKET

Savinkova A.A., undergraduate 1st year of study

Academic advisor: Trofimova E.O., PhD, DSc, Prof. (ORCID: 0000-0002-4940-9953)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: savinkova.anna@spcpcu.ru

The article is dealt with the review of innovative processes in the global pharmaceutical market. There were considered the dynamics of improvement of product innovations based on new pharmaceutical substances, the main directions of research and development, trends in innovation financing, as well as key regulatory decisions that were drivers of innovative processes during COVID-19 pandemic.

Keywords: *product innovations, global pharmaceutical market, active pharmaceutical substances, research and development.*

REFERENCES

1. Oslo manual 2018: guidelines for collecting, reporting and using data on innovation / The measurement of scientific, technological and innovation activities. 4th ed. Paris: OECD Publishing, 2018. <https://doi.org/10.1787/9789264304604-en>.
2. Global trends in R&D: overview through 2021 / IQVIA institute for human data science. February 2022. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-trends-in-r-and-d-2022> (Accessed: 25.02.2023).
3. The global use of medicines 2022 / IQVIA institute for human data science. January 2022. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicines-2022> (Accessed: 25.02.2023).
4. Global trends in R&D: overview through 2020 / IQVIA institute for human data science. May 2021. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-trends-in-r-and-d> (Accessed: 25.02.2023).
5. Global medicine spending and usage trends: outlook to 2024 / IQVIA institute for human data science. March 2020. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicines-2022> (Accessed: 25.02.2023).
6. Kostarnova N., Avgust O. Vse dzhenevry istrepali. Chislo klinicheskikh ispytaniy original'nykh lekarstv sokrashchaetsya // Kommersant. 2023. N 17. P. 1. Available at: <https://www.kommersant.ru/doc/5797133> (Accessed: 18.02.2023).

УДК 61:615.1

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ОКАЗАНИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Сметанина Д.Я., студ. 4 курса

Руководитель: Грицаненко Д.С., старший преподаватель кафедры медицинского и фармацевтического товароведения
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 14, лит. А, Российская Федерация

E-mail: darya.smetanina@spcpcu.ru

В обзорном исследовании представлен анализ показателей национальных и федеральных проектов, направленных на борьбу с онкологическими заболеваниями. Определена значимость нутритивной поддержки онкологических больных с точки зрения достижения ключевых целей в области здравоохранения. Представлены результаты изучения региональных приказов о маршрутизации онкологических больных, позволяющие установить количество и уровневую принадлежность медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю онкология.

Ключевые слова: *специализированная медицинская помощь по профилю онкология, организационные меры в здравоохранении, нутритивная поддержка, маршрутизация онкологических больных, национальные и федеральные проекты.*

Злокачественные новообразования являются глобальной проблемой современности. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 12 млн. новых случаев рака и около 6,2 млн. смертей

от него.[1] Анализ данных Федеральной службы государственной статистики демонстрирует, что за последние 20 лет в Российской Федерации произошел значимый рост числа выявленных случаев заболеваний 2] (рис. 1).



Рисунок 1. Динамика заболеваемости населения Российской Федерации новообразованиями в период 1995 – 2022 гг., тыс. чел.

В 2020 году в виду осложненных условий для проведения диагностических мероприятий впервые был отмечен спад в количестве впервые выявленных случаев заболевания. Однако при всех трудностях, вызванных эпидемиологическими ограничениями, работа онкологической службы не была остановлена полностью – доля злокачественных новообразований, диагностируемых на поздних стадиях, осталась в пределах средних значений предыдущих лет [3] (рис. 2).

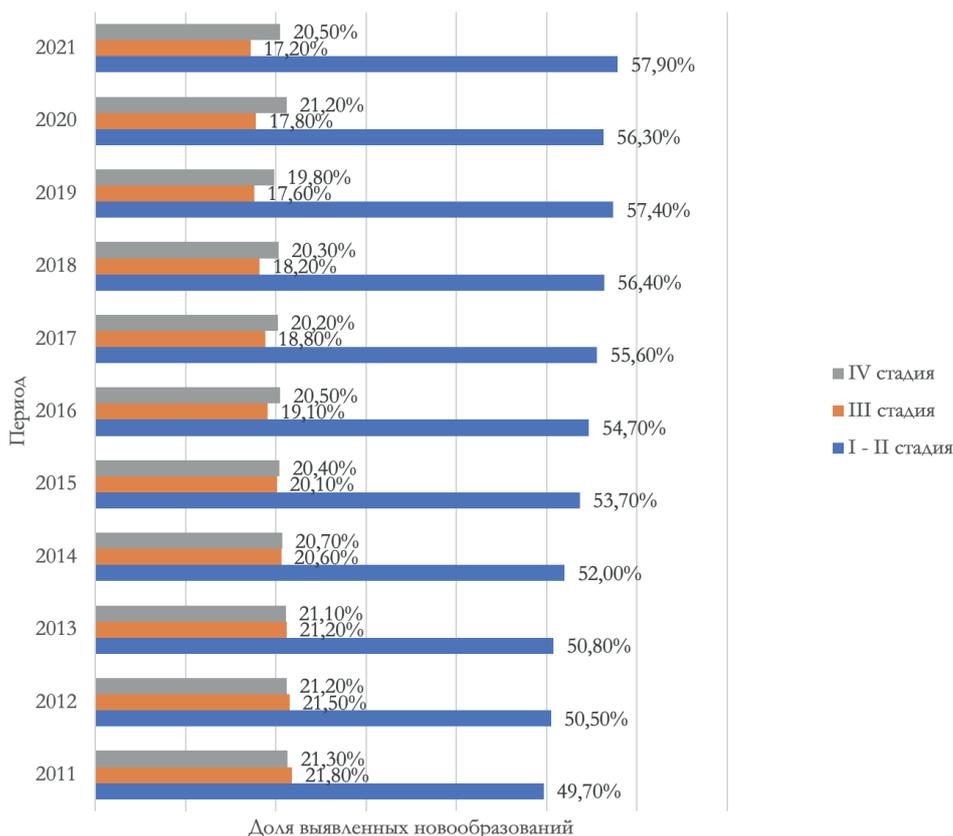


Рисунок 2. Доля новообразований, выявленных у граждан Российской Федерации на различных стадиях, в динамике по годам за период 2011-2021 гг.

Онкологические заболевания остаются одной из лидирующих причин смертности населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, наиболее угрожающими жизни в 2020 году были опухоли легких (1,8 млн. умерших), опухоли толстой и прямой кишки (900 тыс. умерших), новообразования печени (830 тыс. умерших), опухоли желудка (769 тыс. умерших) и молочной железы (685 тыс. умерших). [1]

Для преодоления сложившейся ситуации в Российской Федерации принимаются разнообразные, в том числе организационные меры, направленные на контроль и улучшение показателей заболеваемости по профилю онкология.

Целью настоящего обзорного исследования является анализ организационных мер, направленных на достижение целевых показателей национального и федерального проектов, а также определения места нутритивной поддержки он-

кологических больных в организационной структуре системы оказания специализированной медицинской помощи по профилю «онкология».

Одной из главных мер, принятых на законодательном уровне, является национальный проект «Здравоохранение», который рассчитан на период с 2019 по 2024 годы. Одной из ключевых целей национального проекта является снижение смертности от онкологических заболеваний. Достижение поставленной цели определяется через уменьшение показателей смертности населения трудоспособного возраста и смертности от новообразований (в том числе злокачественных). [4,5,6]

В рамках реализации поставленной цели национального проекта в 2019 году стартовал федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями». Основной целью данного федерального проекта является снижение смертности от новообразований, в том числе от злокачественных, до 185 случаев на 100 тыс. населения к 2024 году. Достижение поставленной цели определяется по трем основным показателям: доля злокачественных новообразований, выявленных на I-II стадиях; удельный вес больных со злокачественными новообразованиями, состоящих на учете 5 лет и более из общего числа больных со злокачественными образованиями, состоящих под диспансерным наблюдением; одногодичная летальность больных со злокачественными новообразованиями (умерли в течение года с момента установления диагноза из числа больных, взятых под диспансерное наблюдение в предыдущем году).

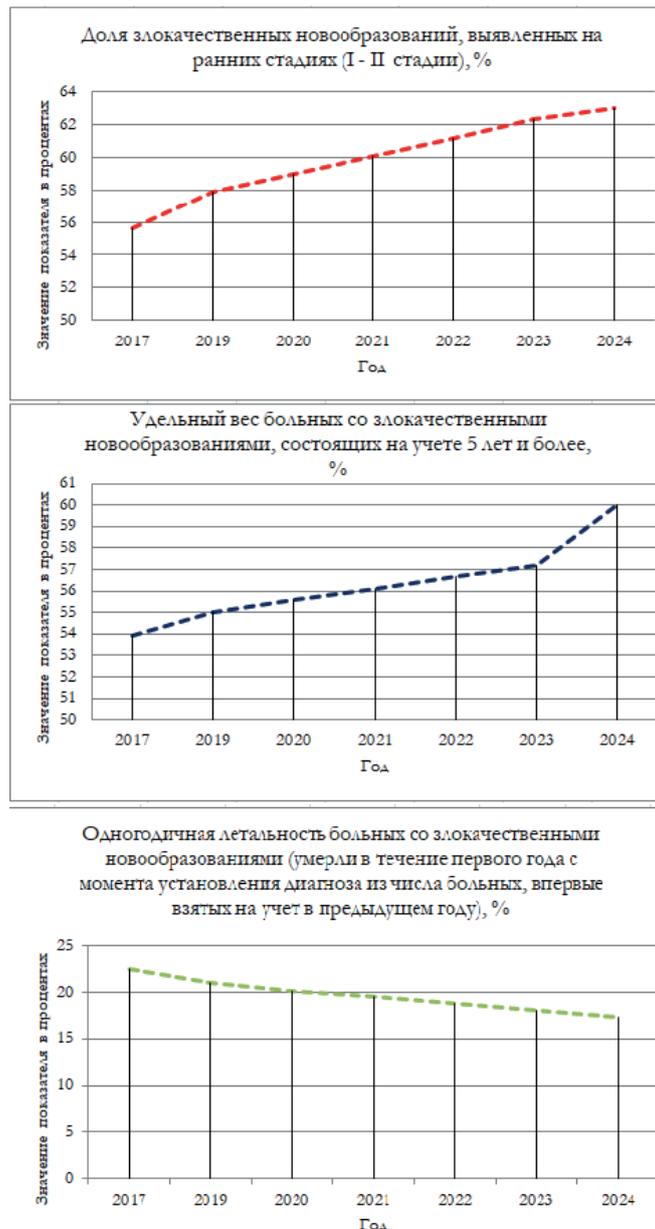


Рисунок 3. Планируемые значения целевых показателей федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями»

Основными организационными мерами, направленными на достижение значений показателей являются меры по совершенствованию профилактики и раннего выявления злокачественных новообразований, повышение эффективности диагностики и лечения злокачественных новообразований, в том числе с применением эффективных методов диагностики злокачественных новообразований и использованием телемедицинских технологий, внедрение высокоэффективных радиологических, химиотерапевтических и комбинированных хирургических методов лечения с использованием

клинических рекомендаций, обеспечение полного цикла при применении химиотерапевтического лечения у больных со злокачественными новообразованиями, повышение доступности высокотехнологичных методов лечения для пациентов с онкологическими заболеваниями, повышение профессиональной квалификации медицинского персонала первичного звена здравоохранения, врачей-онкологов, врачей-радиологов и других специалистов, участвующих в оказании онкологической помощи населению, развитие реабилитации онкологических больных, внедрение современных программ реабилитации онкологических больных и программ психосоциальной поддержки онкологических больных. [7]

Методика расчета основных целевых показателей демонстрирует ориентацию всего комплекса мер не только на раннюю диагностику и непосредственное излечение опухоли, но прежде всего на обеспечение выживаемости пациентов после лечения в течение как минимум 5 лет. [8] Это в полной мере соотносится с задачами государственной программы «Развитие здравоохранения» по увеличению ожидаемой продолжительности жизни и снижению смертности и инвалидизации населения. [9]

Система онкологической медицинской помощи в Российской Федерации происходит на основе трехуровневой системы, где 1-й уровень подразумевает под собой первичную медико-санитарную помощь (доврачебную, врачебную и специализированную), 2-й уровень – оказание специализированной стационарной (в том числе в форме дневных стационаров) помощи в лечебно-диагностических центрах и отделениях, и, наконец, 3-й уровень заключается в оказании медицинской помощи в специализированных центрах, диспансерах. В целях повышения эффективности оказания онкологической помощи, с введением с 1 января 2022 года обновленного Порядка оказания медицинской помощи онкологическим больным, Министерство здравоохранения ввело пункты о территориальном «закреплении» ответственных за оказание онкологической помощи организаций за каждым регионом, вся эта организационная система в совокупности имеет название маршрутизации (рис. 4). Организация лечения пациентов предполагает несколько этапов:

1. Оказание первичной доврачебной медико-санитарной помощи;
2. Оказание первичной врачебной медико-санитарной помощи;
3. Оказание первичной специализированной помощи;
4. Оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи.

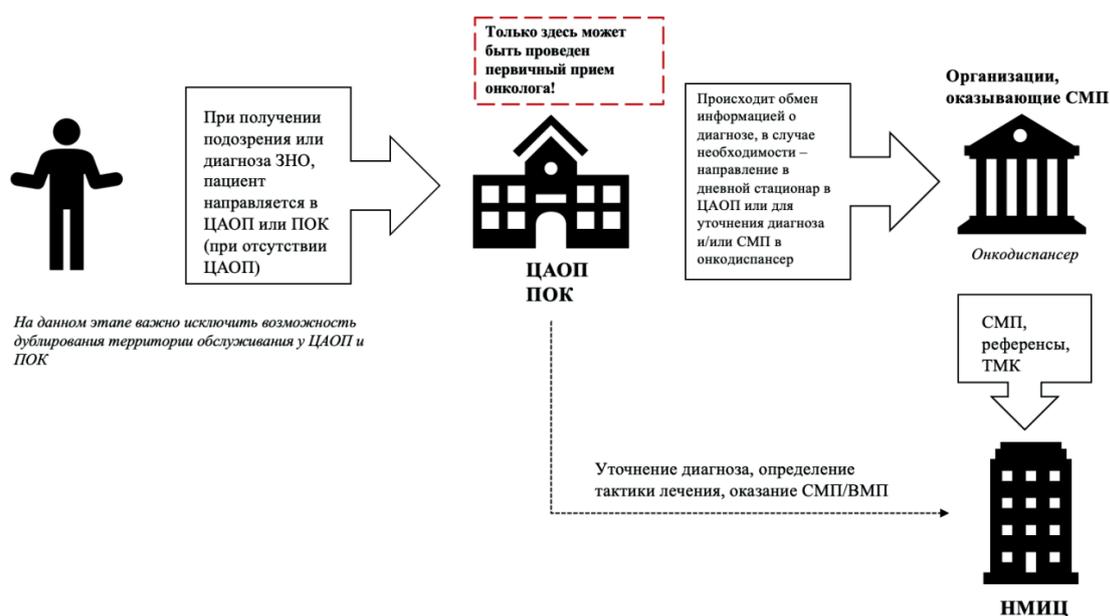


Рисунок 4. Схема порядка маршрутизации пациентов с онкологическими заболеваниями

В рамках исследования, нами были проанализированы приказы о маршрутизации, утвержденные в различных регионах Российской Федерации. В ходе выполнения работы медицинские организации были распределены по типам медицинских организаций. [10] По данным приказов на территории Российской Федерации по профилю онкология специализированную медицинскую помощь оказывают 1218 больниц, 199 амбулаторий, 98 диспансеров, 20 медико-санитарных частей и 68 специализированных центров. По количеству медицинских организаций выделены 10 регионов-лидеров:

1. Алтайский край – 118
2. Республика Башкортостан – 88
3. Республика Татарстан (Татарстан) – 79
4. Самарская область – 66
5. Приморский край – 60
6. Волгоградская область – 52
7. Удмуртская республика – 51
8. Московская область – 50
9. Оренбургская область – 50
10. Пермский край – 44

Совершенствование системы маршрутизации больных и техническое переоборудование медицинских организаций, безусловно, являются эффективными мерами по улучшению ситуации с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации, но достижение целей и задач по борьбе с онкологическими заболеваниями невозможно без поддержания в удовлетворительном состоянии основных потребностей каждого конкретного пациента, в том числе питания. Однако, анализ научных публикаций по теме нутритивной поддержки онкологических больных свидетельствует о том, что у пациентов онкологических отделений доля тех, кто имеет проблемы с недостатком веса, уже на момент диагностики колеблется от 15 до 40% в зависимости от типа новообразования, вследствие чего возникает истощение и ослабление организма. Помимо этого, частота выявления нутритивной недостаточности увеличивается по мере прогрессирования заболевания и достигает 80-90% в случае терминальных стадий. [11] Раковая кахексия характерна для трети пациентов вне зависимости от локализации онкологического процесса. [12]

Кроме снижения качества жизни и общей ее продолжительности, недоедание сказывается и на клинических показателях лечения – медиками была выявлена четкая корреляция между степенью недостаточности питания и повышением риска послеоперационных осложнений у онкологических больных хирургического профиля⁷, также было выявлено отрицательное влияние недоедания на частоту возникающих инфекций, продолжительность нахождения в стационаре и риск смертности. [13]

Обзор литературы подтверждает, что нутритивная поддержка и коррекция пищевого статуса оказывают непосредственное влияние на качество жизни и должны быть интегрированы в стандарты лечения онкологического пациента. Кроме того, контроль и коррекция нутритивного статуса должны стать неотъемлемой частью оценки уровня качества жизни и соответствовать потребностям и ожиданиям пациента. [14]

На сегодняшний день нутритивная поддержка пациентов указывается как обязательное условие успешного ведения онкологических пациентов в международных и отечественных рекомендациях, а также регламентирующих документах:

- приказ Минздрава России от 05.08.2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» с изменениями и дополнениями;
- Методические рекомендации «Специализированное лечебное питание в лечебно-профилактических учреждениях» (утв. Научным советом по медицинским проблемам питания при Министерстве здравоохранения и социального развития РФ и Российской академии медицинских наук 25.07.2005 г.);
- приказ Минздрава России от 21.06.2013 года № 395н «Об утверждении норм лечебного питания»;
- Практические рекомендации RUSSCO 2016 по нутритивной поддержке онкологических больных;
- NCCN Guidelines. Version 2.2016[15]

Таким образом, качество нутритивной поддержки косвенно оказывает влияние на достижение целевых показателей федеральных программ по борьбе с онкологическими заболеваниями, а также увеличению ожидаемой продолжительности жизни и снижению смертности и инвалидизации населения. При этом анализ Стандартов оказания специализированной медицинской помощи демонстрирует, что практика включения нутритивной поддержки с использованием специализированных продуктов энтерального питания мало распространена в клинической практике лечения по классу болезней «Новообразования». Так в перечне из 131 стандарта указания на применение мер нутритивной поддержки в форме назначения продуктов энтерального питания содержат только 12 стандартов. Недостаточность включения данного способа нутритивной поддержки в документы, регламентирующие порядок и стандарты оказания медицинской помощи по профилю онкология, особо отмечается в научных публикациях. [12]

При этом необходимо отметить, что результаты анализа объема потребления продуктов энтерального питания коррелируют с тем как развивается организационная система оказания специализированной медицинской помощи по профилю онкология. [16]

Заключение. Результаты обзорного исследования демонстрируют что комплекс организационных мер, принимаемых на законодательном уровне, направлен в том числе на достижение целевых показателей выживаемости пациентов после проведения терапевтических мероприятий. Выживаемость и качество жизни онкологических больных напрямую зависит от качества и объемов их нутритивной поддержки, в том числе с применением продуктов энтерального питания. Результаты исследования организационной структуры системы оказания специализированной медицинской помощи по профилю «онкология» позволит в дальнейшем исследовать основные подходы к назначению и определению объемов назначения продуктов энтерального питания на примере конкретных медицинских организаций. На основании представленных результатов, авторами сформулированы следующие критерии отбора медицинских организаций для изучения подходов к выбору и объемам назначения конкретных продуктов энтерального питания:

1. Отнесение медицинской организации к 3 уровню оказания медицинской помощи.
2. Медицинские организации относятся к федеральным округам, демонстрирующим наибольшие объемы потребления продуктов энтерального питания.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00. МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

76.75.175 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Голивец Т. П., Коваленко Б. С. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке // Научный результат. Серия: Медицина и фармация. 2015. Т. 1. N 4. С. 79-86. DOI 10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86.

2. Здравоохранение // Федеральная служба государственной статистики: официальный сайт. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (Дата обращения: 18.02.2023.)
3. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2021. 252 с.
4. Национальные проекты «Здравоохранение» и «Демография» // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooхранenie>. (Дата обращения: 18.02.2023.)
5. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президентом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 N 16) // Правительство Российской Федерации: официальный сайт. URL: <http://static.government.ru/media/files/gWYJ4OsAhPOweWajk1prKDEpregEcduI.pdf>. (Дата обращения: 20.02.2023.)
6. Информационные материалы по национальному проекту «Здравоохранение» // Правительство Российской Федерации: официальный сайт. URL: <http://static.government.ru/media/files/TVIdAva2IHGtqxvRQAQlzABVZ2dAna23R.pdf>. (Дата обращения: 20.02.2023.)
7. Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями» // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooхранenie/onko>. (Дата обращения: 18.02.2023.)
8. Приказ Минздрава России от 31.03.2021 N 276 (ред. от 30.07.2021) «Об утверждении методик расчета основных и дополнительных показателей федерального проекта “Борьба с онкологическими заболеваниями”, входящего в национальный проект “Здравоохранение”» // СПС КонсультантПлюс. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_442904/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdaddf518/#:~:text=марта%202021%20г.,N%20276%20%22Об%20утверждении%20методик%20расчета%20основных%20и%20дополнительных%20показателей,от%2030%20июля%202021%20г.. (Дата обращения: 18.02.2023.)
9. Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 N 1640 (ред. от 16.12.2022) “Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2023) // СПС КонсультантПлюс. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_286834/. (Дата обращения: 18.02.2023.)
10. Приказ Минздрава России от 06.08.2013 N 529н (ред. от 19.02.2020) «Об утверждении номенклатуры медицинских организаций» // СПС КонсультантПлюс. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_151979/. (Дата обращения: 18.02.2023.)
11. Virizueta J. A. [et al.]. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report // Clinical and translational oncology. 2018. Vol. 20. P. 619-629. DOI: 10.1007/s12094-017-1757-4
12. Хороненко В. Э., Сергиенко А. Д., Мандрыка Е. А., Ягубян Р. С., Хомяков В. М., Рябов А. Б. Оценка нутритивного статуса у онкологических больных // Трудный пациент. 2018. Т. 6. N 5. С. 22-26.
13. Gamze Akbulut. New perspective for nutritional support of cancer patients: Enteral/parenteral nutrition. // Experimental and therapeutic medicine. 2011. Vol. 2. N 4. P. 675-684. DOI: 10.3892/etm.2011.247
14. Гамеева Е. В., Хороненко В. Э., Шеметова М. М. Нутритивная недостаточность и терапия онкологических пациентов. современный взгляд на проблему // Сибирский онкологический журнал. 2020. Т. 19. N 2. С.116-124.
15. Бойко А. В., Геворков А. Р., Волкова Е. Э., Шашков С. В. Нутритивная поддержка как обязательный компонент терапии сопровождения при лучевом и химиолучевом лечении больных с опухолями головы и шеи // Опухоли головы и шеи. 2017. N1. С.50-60.
16. Киршикова К. Е. Анализ состояния ресурсного обеспечения медицинских организаций Российской Федерации специализированной пищевой продукцией энтерального питания // Молодая фармация – потенциал будущего: сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 апреля 2022 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2022. С. 1097-1100.

SUMMARY

ORGANIZATIONAL ASPECTS OF PROVIDING NUTRITIONAL SUPPORT TO CANCER PATIENTS IN THE RUSSIAN FEDERATION

Smetanina D., 4th year student

Advisor: **Gritsanenko D.S.**, senior lecturer of the Department of Medical and Pharmaceutical Commodity Science
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: darya.smetanina@spcpcu.ru

The review study presents an analysis of the indicators of national and federal projects aimed at combating oncological diseases. The importance of nutritional support for cancer patients in terms of achieving key goals in the field of healthcare is determined. The results of the study of regional orders on the routing of cancer patients are presented, which allow to establish the number and level of affiliation of medical organizations providing specialized medical care in the oncology profile.

Keywords: *specialized medical care in oncology, organizational measures in healthcare, nutritional support, routing of cancer patients, national and federal projects.*

REFERENCES

1. Golivets T.P., Kovalenko B.S. Analysis of European and international oncological morbidity in the study of XXI // Scientific results of biomedical research. 2015. No.4 (6). T. 1. N 4. C. 79-86. DOI 10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86.
2. Health care // Federal State Statistics Service: official website Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (Accessed: 02/18/2023)(In Russ)
3. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) / edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research. 2021. 252 p. (In Russ)
4. National projects «Healthcare» and «Demography» // Ministry of Health of the Russian Federation: official website: Available at: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooхранenie>. (Accessed: 02/18/2023) (In Russ)
5. Passport of the national project «Healthcare» (approved by the Presidium of the Presidential Council for Strategic Development and National Projects, Protocol No. 16 dated 12/24/2018) // Ministry of Health of the Russian Federation: official website. Available at: <http://static.government.ru/media/files/gWYJ4OsAhPOweWajk1prKDEpregEcdul.pdf>. (Accessed: 02/20/2023) (In Russ)
6. Information materials on the national project «Healthcare» // Ministry of Health of the Russian Federation: official website. Available at <http://static.government.ru/media/files/TVIdAva2IHGtqxrQAQlZABZ2dAna23R.pdf> (Accessed: 02/20/2023) (In Russ)
7. Federal project «Fight against oncological diseases» // Ministry of Health of the Russian Federation: official website. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooхранenie/onko> (Accessed: 02/18/2023) (In Russ)
8. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 31.03.2021 N 276 (ed. of 30.07.2021) «On approval of methods for calculating the main and additional indicators of the federal project “Fight against cancer”, included in the national project “Healthcare”». // Legal Reference System ConsultantPlus. Available at https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_442904/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdad518/#:~:text=марта%202021%20г.,N%20276%20%22Об%20утверждении%20методик%20расчета%20основных%20и%20дополнительных%20показателей,от%2030%20июля%202021%20г.. (Accessed: 18/02/2023) (In Russ)
9. Decree of the Government of the Russian Federation of 26.12.2017 N 1640 (ed. of 16.12.2022) «On approval of the state program of the Russian Federation Federation «Development of Healthcare» (with amendments and additions, intro. effective from 01.01.2023) . // Legal Reference System ConsultantPlus. Available at https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_286834/. (Accessed: 18/02/2023) (In Russ)
10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 06.08.2013 N 529n (ed. of 19.02.2020) «On approval of the nomenclature of medical organizations». // Legal Reference System ConsultantPlus. Available at https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_151979/. (Accessed: 18/02/2023) (In Russ)
11. Virizuela J. A. [et al.]. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report // Clinical and translational oncology. 2018. Vol. 20. P. 619-629. DOI: 10.1007/s12094-017-1757-4
12. Khoronenko V. E., Sergienko A. D., Mandryka E. A., Yagubyan R. S., Khomyakov V. M., Ryabov A. B. Assessment of nutritional status in cancer patients // Difficult patient. 2018. Vol. 16. N5. P. 22-26. (In Russ)
13. Gamze Akbulut. New perspective for nutritional support of cancer patients: Enteral/parenteral nutrition // Experimental and therapeutic medicine. 2011. Vol. 2. N 4. P. 675-684. DOI: 10.3892/etm.2011.247
14. Gameeva E. V., Horonenko V. E., Shemetova M. M. Nutritional insufficiency and therapy of cancer patients. a modern view of the problem // Siberian Oncological Journal. 2020. Vol. 19. N 2. P.116-124.(In Russ)
15. Boyko A. V., Gevorkov A. R., Volkova E. E., Shashkov S. V. Nutritional support as a mandatory component of maintenance therapy in radiation and chemoradiotherapy of patients with head and neck tumors // Tumors of the head and neck. 2017. N 1. P. 50-60.(In Russ)
16. Kirpikova K. E. Analysis of the state of resource provision of medical organizations of the Russian Federation with specialized food products of enteral nutrition // Young pharmacy-potential of the future: Collection of materials of the XII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation, Saint-Petersburg, March,14 – April, 18 . 2022. Saint-Petersburg: SPCPU, 2022. P. 1097-1100.(In Russ)

УДК 33:338.45

**ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА
АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Смирнов А.С., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Орлов А.С.**, кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой экономики и управления
(ORCID ID: 0000-0002-1467-6234, Researcher ID: AAD-2854-2022)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: smirnov.anatolij@spcpu.ru

В данной статье представлены результаты анализа производства активных фармацевтических субстанций на территории Российской Федерации с 1991 г. по 2022 г. Освещены исторические причины современного состояния и основ-

ные проблемы развития производства активных компонентов. Рассмотрены различные мероприятия и меры поддержки государством фармацевтической отрасли и промышленности в целом. На примере компании «Активный компонент» показана реализация таких мер и механизмов поддержки.

Ключевые слова: *российский фармацевтический рынок субстанций, активные фармацевтические ингредиенты, фармацевтический кластер, АО «Активный Компонент», Фонд Развития Промышленности, программа «Фарма 2030», офсетный контракт, программа «Субстанции России».*

До начала экономических реформ производство фармацевтических субстанций в нашей стране находилось на достаточно высоком уровне. Отечественная промышленность обеспечивала не только свои заводы по выпуску готовых лекарственных форм, но и многие заводы Европы и Америки. Готовые субстанции за рубежом закупались довольно редко. Ассортимент производимых субстанций в СССР включал 429 наименований: 350 – синтетические лекарственные препараты, 54 – антибиотики, 25 – витамины. Основное их число выпускалось на таких предприятиях химико-фармацевтической промышленности, как:

- Комбинат «Акрихин» 75 наименований (работает по настоящее время);
- Химико-фармацевтический комбинат «Фармакон» 49 наименований (ликвидирован в 2022 году);
- Усолье-Сибирский химико-фармацевтический комбинат 40 наименований (работает по настоящее время);
- Новокузнецкое химико-фармацевтическое объединение «Органика» 41 наименование (работает по настоящее время);
- Курское химико-фармацевтическое объединение «Курскфарм» 34 наименования (работает по настоящее время);
- НПО «Фермент» Литва 5 наименований (работает по настоящее время);

С начала 1990-х годов производство активных фармацевтических субстанций (АФС) стало резко снижаться. За период с 1992 по 2008 гг. объемы производства АФС в России сократились более чем в 20 раз. Перестроечный период затронул и производство АФС. Это привело к тому, что с учетом мощностей, оставшихся в странах ближнего зарубежья, были демонтированы или утратили свое значение по другим причинам мощности по выпуску 132 наименований АФС.

Целью работы является анализ современных проблем и перспектив развития отечественного производства активных фармацевтических субстанций. Для достижения поставленной цели требовалось решить несколько **задач**, среди которых можно выделить изучение основных причин современного состояния и проблем развития производства активных компонентов, оценку различных мероприятий и мер поддержки государством производителей АФС и анализ эффективности их реализации на примере компании «Активный компонент».

По оценке экспертов, в 1990–2000 гг. в РФ было ликвидировано до 90% производственных мощностей по синтезу фармацевтических субстанций. В начале XXI века данный тренд имел продолжение [2].

В 2002–2004 гг. были выведены производственные мощности в объеме 2,935 условных тонн АФС. В 2005 году использование мощности по производству АФС составило 22,4% от прежних масштабов производства, в том числе по витаминам – 23,9%, по антибиотикам – 5,5%, по лекарственным средствам синтетического происхождения – 26,7%. Особенно тяжелое положение сложилось в сфере научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, направленных на создание и освоение производства новых высокоэффективных АФС. В этой сфере не только не произошло изменений к лучшему, а наоборот, продолжилась деградация научно-технического потенциала. Заводы по производству лекарственных препаратов (ЛП) перешли на использование АФС, поставляемых иностранными поставщиками, отдавая предпочтение продукции Китая и Индии как более дешевой, и АФС из стран Европы как современным и высокоэффективным. Объем их поставок увеличивался пропорционально росту объемов выпуска ЛП. С позиции национальной безопасности страна в решении проблемы лекарственного обеспечения стала зависимой от иностранных поставщиков АФС.

В 2010 г. российский фармрынок был подвержен значительному воздействию со стороны государства. Принятие законов «Об обращении лекарственных средств», «Об обязательном медицинском страховании», ст. 70 ПФЗ «Об основах охраны здоровья граждан», Декларации о расширении государственных программ лекарственного обеспечения, развитие Федеральной целевой программы «Поддержка отечественного фармпрома», а также развитие региональных программ модернизации здравоохранения, кластеризация и т.д. – все это в той или иной степени сказалось на результатах развития рынка в 2010 г. Основной тенденцией 2011 года можно назвать формирование «фармацевтических кластеров».

Одним из факторов, который влияет на динамику фармацевтического рынка в РФ в 2014 году, является введение требований по обязательному соблюдению стандартов производства GMP (Good manufactured practice) с 01.01.2014 (ФЗ «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ). Закрытие предприятий, которые невозможно модернизировать, может привести к сокращению предложения и росту цен на отечественные медикаменты, что повлекло за собой снижение производства субстанций. Результатом этого стало снижение обеспеченности российских фармацевтических производителей отечественными субстанциями, показатель которой составил в 2019 г. лишь 16% (рис. 1) [3].

В 2017 году была разработана федеральная целевая программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». Ее стратегия заключается в том, чтобы с помощью технологической модернизации обеспечить производства отечественными предприятиями синтетического и биотехнологического сырья АФС для производства готовых лекарственных препаратов.

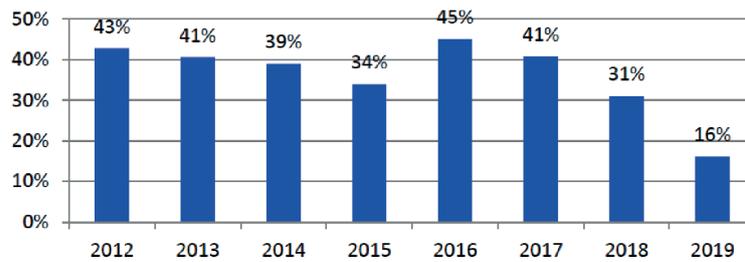


Рисунок 1. Доля внутреннего спроса на фармобстанции, обеспечиваемая собственным производством Российской Федерации в 2012-2019 гг.

В условиях глобализации отечественный фармацевтический рынок тесно связан с мировым в силу высокой доли импортных ЛС на нем, к тому же возможности производства дженериков зависят от сроков истечения патентной защиты оригинальных ЛП иностранных компаний.

В 2019 г. благодаря реализации в рамках национального проекта «Здравоохранение» направления, связанного главным образом с организацией онкологической помощи населению, драйвером роста фармацевтического рынка впервые стал госсегмент и закупка дорогостоящих препаратов. Благодаря этому снижение темпов роста российского фармрынка во многом неожиданно приостановилось [4].

Объем фармацевтического рынка России в 2020 году превысил 2040 млрд рублей, что на 9,8% выше, чем показатель 2019 года. На конечные итоги по фармрынку в 2020 году повлияли потребитель и его реакция на Covid-19, а именно фактор изменения потребительского спроса. Повышенный спрос на ту или иную группу препаратов, возникающий на фоне новостей о методах лечения коронавирусной инфекции, приводил к росту продаж, а иногда и дефектуре, так как производители не всегда были готовы своевременно закрыть потребность [5].

Производство активных фармацевтических субстанций лежит в основе сырьевого обеспечения производства лекарственных препаратов и во многом определяет количественные и качественные возможности фармацевтической промышленности. Кроме того, именно на стадии производства фармобстанций находит реализацию большинство научных и технических инноваций в сфере фармацевтики, что делает именно данную подотрасль одновременно и поставщиком, и потребителем инноваций, определяющим технологический уровень фармацевтической промышленности. Однако, несмотря на столь высокую значимость производства фармобстанций, можно констатировать, что в настоящее время уровень его развития в России не отвечает задачам развития фармацевтической отрасли. На данный момент только 6% фармпроизводителей обеспечены отечественными субстанциями для выпуска ЖВНЛП [3].

Серьезным испытанием для производителей становится поиск земельного участка под производство со всеми необходимыми требованиями и условиями для организации тонкого химического синтеза, но вопрос может быть решен благодаря Закону №116-ФЗ «Об особых экономических зонах в РФ». Особая экономическая зона (ОЭЗ) – часть территории Российской Федерации, которая определяется Правительством Российской Федерации и на которой действует особый режим осуществления предпринимательской деятельности, а также может применяться процедура свободной таможенной зоны. Финансирование создания объектов инженерной, транспортной, социальной, инновационной и иных инфраструктур особой экономической зоны за счет средств федерального бюджета, бюджетов субъектов Российской Федерации, местных бюджетов осуществляется в соответствии с бюджетным законодательством Российской Федерации.

Если компания стала резидентом ОЭЗ, то для нее предоставляются следующие льготы и преференции:

- Федеральный налог на имущество: 0%, 10 лет;
- Федеральный земельный налог: 0%, 5 лет;
- Федеральный налог на прибыль: 3% до 31.12.2020, 2% после 31.12.2020;
- Региональный налог на прибыль: от 5% (первые 10 лет) до 13.5% (после 15 лет);
- Федеральный НДС: 0% внутри ОЭЗ;
- Региональный транспортный налог: 0%, 10 лет;
- Льготная цена на аренду земли и ее выкуп в собственность.

При этом есть гарантия от неблагоприятного изменения законодательства о налогах и сборах.

Если инвестор имеет серьезные планы развития высокотехнологичного производства (объем инвестиций превышает 750 млн руб. без НДС), то может рассчитывать на государственную поддержку в соответствии с Постановлением Правительства РФ №708 от 16.07.2015 года в виде СПИК – специального инвестиционного контракта. Это соглашение между промышленным инвестором и государством, в котором фиксируются:

- гарантии стабильности налоговых и регуляторных условий и осуществление мер стимулирования деятельности в сфере промышленности;
- обязательства инвестора в предусмотренный соглашением срок создать (или модернизировать) и освоить производство промышленной продукции.

Срок действия СПИК равен сроку выхода проекта на операционную прибыль + 5 лет (но всего не более 10 лет). СПИК может дать упрощенный доступ к государственным заказам, налоговые льготы, стабильность налоговых и регуляторных условий для бизнеса, специальные федеральные и региональные меры стимулирования, в частности, предостав-

ление в аренду земельного участка, находящегося в государственной или муниципальной собственности, без проведения торгов, инфраструктурные обязательства, упрощенные процедуры участия в субсидиарных программах.

К середине 2019 года имеются (подписаны), одобрены или находятся на стадии рассмотрения СПИК следующих представителей фармацевтической индустрии:

- ООО «АстраЗенека Индастриз», Калужская область;
- ООО «ГЕРОФАРМ», Санкт-Петербург;
- АО «Санофи Россия», Орловская область;
- ЗАО «Биокад», Санкт-Петербург;
- ООО «Гротекс», Санкт-Петербург;
- ООО «НоваМедика», Калужская область;
- АО «Активный Компонент», Санкт-Петербург.

В 2022 году были приняты ряд существенных мер в поддержку фармпроизводителей, а именно:

- особые правила, по которым рассчитывается стоимость лекарственных препаратов из перечня ЖНВЛП, находящихся под угрозой дефицита или предназначенных для ликвидации чрезвычайных ситуаций, действуют и в случае «изменения курса иностранной валюты»;
- мораторий на плановые проверки: плановые контрольные мероприятия могут проводиться только на объектах высокой категории риска, таких как детские сады, школы, родильные дома, детские столовые, лагеря отдыха, а также производственные объекты, отнесённые ко II классу опасности;
- кредитные каникулы: на кредитные каникулы смогут претендовать заёмщики, которые заключили кредитный договор до 1 марта 2022 года. Обратиться к кредитору за получением отсрочки или уменьшением размера платежей можно до 30 сентября 2022 года. Максимальный срок кредитных каникул – шесть месяцев;
- внесение очередных изменений в «Положение о лицензировании фармацевтической деятельности»: теперь из документа исключён термин «переоформление лицензии». В связи с использованием единого реестра лицензий теперь эта процедура будет называться «внесение изменений в реестр».

В 2022 году Государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» (далее «ГП РФМП»), также известная как «Фарма – 2030» обретает новый вид. Новая программа развития фарм- и медпромышленности менее пространная и более конкретная, чем предыдущая. В ГП РФМП запланированы показатели, которых следует достичь к концу 2030 г. Ожидается, что через 8 лет совокупный объём производства лекарственных средств и ИМН достигнет по меньшей мере 1472 млрд руб. На конец 2020 г. он составлял 580,05 миллиардов руб. (АС – 485,75 млрд руб., медизделия – 94,3 млрд руб.), планируется, что рассматриваемый показатель за 10 лет вырастет в 2,5 раза. Одной из причин акцентированного внимания правительства к стимулированию роста отечественной фарминдустрии является курс на импортозамещение лекарственных средств. Импортонезависимость – в части фармсубстанций, препаратов перечня стратегически значимых АС, низкомаржинальных, но востребованных отечественной системой здравоохранения препаратов – стоит на первом месте в числе приоритетов новой госпрограммы. Предусмотрено, в частности, расширение производственной номенклатуры основных действующих веществ (активных фармсубстанций), а также сырьевых ингредиентов, необходимых для их производства в целях обеспечения лекарственной безопасности страны. В ГП РФМП указан следующий ориентир: к концу 2030 г. ожидается увеличение до 90 % доли стратегически значимых лекарственных средств, полный цикл производства которых осуществляется на территории России (их полный список содержится в Распоряжении Правительства РФ от 06.07.2010 № 1141-р) [1].

Достижение амбициозных целей, прописанных в ГП РФМП, невозможно без инноваций, постоянного научного прогресса и обновления технологий производства. Следует отметить, что наука в этой «триаде» стоит на первом месте. Новая программа предусматривает рост инвестиций в научные исследования, разработки, технологическое переоснащение производственных мощностей.

Программа поддержки производителей фармсубстанций, предусматривающая субсидирование ставки по долгосрочным инвестиционным кредитам, может быть запущена в России с 2023 г. Размер ставки кредита будет варьироваться в зависимости от анализа рисков по каждому проекту.

Кроме этого правительство совместно с банковской группой ВЭД.РУ планирует запустить инвестиционную программу «Субстанции России» по поддержке производителей фармацевтических субстанций.

Одной из самых важных мер в поддержке производителей фармацевтической продукции новые постановления по участию в госзакупках. Принцип, когда товар иностранного производства не может участвовать в российской госзакупке при наличии отечественной (ЕАЭС) конкуренции, с 2015 года введено Постановлением Правительства РФ от 30 ноября 2015 г. № 1289 «Об ограничениях и условиях допуска, происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд». В бизнес-среде этот принцип назвали «третий лишний».

Согласно постановлениям Правительства, при государственных (муниципальных) закупках теперь отклоняют все заявки по товарам из иностранных государств, если подано не менее 2-х предложений на поставку ГАС из стран Евразийского экономического союза (ЕАЭС). При этом производители, указанные в этих заявках, не должны входить в одну группу.

В перечень товаров, утвержденных указанными правительственными постановлениями, вошло 174 позиции, в том числе лекарственные средства.

В постановление 12.03.2021 внесены изменения, которые оговаривают локальный статус производства изделий и увеличивают список медицинских изделий, попадающих под данное постановление. Получение локального статуса для препа-

рата открывает возможность участвовать в торгах по принципу «второй лишней», где компания, производящая продукцию по полному циклу производства на территории ЕАЭС, имеет преимущество перед другими компаниями тендера.

Компания «Активный компонент», как лидер промышленного производства активных фармацевтических субстанций, использует разнообразные меры поддержки от государства, такие как:

1. СПИКИ на разработку и выпуск определённых объемов субстанций в течение оговоренного срока;
2. льготное кредитование от Фонда Развития Промышленности для инфраструктурных проектов, таких как строительство очистных сооружений и закупка спиртохранилищ;
3. офсетные контракты с г. Санкт-Петербург на длительную поставку онкологических препаратов для нужд здравоохранения г. Санкт-Петербурга.

Заключение. Большинство мер поддержки государства, к сожалению, направлено не на развитие промышленного производства субстанций и тонкого органического синтеза, а на развитие производства готовых лекарственных средств и в основном компаний, участвующих в секторах государственных поставок и заказов. Меры поддержки, которое правительство РФ оказывает участникам фармацевтического рынка, действительно поддерживают надлежащий уровень производства, помогают развиваться компаниям и увеличивать стабильность нашей страны в сфере обеспечения граждан лекарственными средствами, несмотря на тяжелое время, давление западных санкций и разрывы многих логистических цепочек поставок сырья и материалов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития

76.01.14 Коммерческие вопросы, маркетинг, конъюнктура, реклама в медицине и здравоохранении

76.01.73 Медицинская статистика

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности: постановление правительства Российской Федерации от 15.04.2014 г. № 305 // Официальный интернет-портал правовой информации: сайт. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201404240024> (Дата обращения 14.02.2023)

2. Абрамова М. Б. О проблемах и тенденциях развития российского фармацевтического рынка // Теоретическая экономика. 2018. № 2 (44). С.106-112.

3. Доклад о состоянии рынка фармацевтических субстанций Евразийского экономического союза / Евразийская экономическая комиссия. Москва, 2021. 44 с. // ЕЭК: сайт. URL: https://eec.eaunion.org/upload/iblock/b16/Analyz_substancii_2020.pdf (Дата обращения: 14.02.2023)

4. Еликбаев К. Н., Дятлова М. И. Общий рынок лекарственных средств. ЕАЭС: анализ текущего состояния и проблем развития // Фундаментальные исследования, 2022. № 3. С. 47-52.

5. Фармацевтический рынок России 2021 г. // DSM Group: сайт. URL: <https://dsm.ru/docs/Report2021RU.pdf> (Дата обращения 14.02.2023)

SUMMARY

ISSUES AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF INDUSTRIAL PRODUCTION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS IN THE RUSSIAN FEDERATION

Smirnov A.S., 1st year master student

Adviser: **Orlov A.S.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, chairholder of Economics and Management

(ORCID ID: 0000-0002-1467-6234, Researcher ID: AAD-2854-2022)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: smirnov.anatolij@spcpu.ru

This article presents the results of the analysis of the production of active pharmaceutical substances on the territory of the Russian Federation from 1991 to 2022. The historical reasons of the current state and the main problems of the development of the production of active components are highlighted. Various measures and measures of state support for the pharmaceutical industry and industry in general are considered. The example of the company “Active Component” shows the implementation of such measures and support mechanisms.

Keywords: *Russian pharmaceutical substances market, active pharmaceutical ingredients, pharmaceutical cluster, «Active Component» JSC, Industrial Development Fund, «Pharma 2030» program, offset contract, «Substances of Russia» program.*

REFERENCES

1. On Approval of the State Program of the Russian Federation «Development of the pharmaceutical and medical industry: resolution of the government of the Russian Federation». № 305 dated 15.04.2014 // Internet portal of legal information: website. Available at: <http://www.pravo.gov.ru> (Accessed 14.02.2023) (In Russ)

2. Abramova M. B. On problems and trends in the development of the Russian pharmaceutical market // Theoretical economics. 2018. N 2 (44). P. 106-112. (In Russ)
3. Report on the state of the pharmaceutical substances market of the Eurasian Economic Union // Eurasian Economic Commission. Moscow, 2021. 44 p. Available at: https://eec.eaeunion.org/upload/iblock/b16/Analyz_substancii_2020.pdf (Accessed 14.02.2023) (In Russ)
4. Elikbayev K. N., Dyatlova M. I. The common market of medicines of the EAEU: analysis of the current state and problems of development // Fundamental research. 2022. N 3. P. 47-52. (In Russ)
5. Pharmaceutical market of Russia 2021 // DSM Group: website. Available at: <https://dsm.ru/docs/Report2021RU.pdf> (Accessed 17.02.2023) (In Russ)

УДК 338.28

РЫНОК И РЕГУЛИРОВАНИЕ ОБРАЩЕНИЯ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Сорокина К.Н., магистрант 1 года обучения (ResearcherID: A-5421-2014, ORCID: 0000-0002-7382-1470)

Научный руководитель: **Коваленко А.В.**, кандидат экономических наук, доцент кафедры ЭиУ
(ResearcherID: HNQ-0436-2023, ORCID: 0000-0002-0314-841X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А, 197022, Россия

E-mail: sorokina.kseniya@spcpu.ru

В статье представлены данные о современном состоянии рынка активных фармацевтических субстанций в Российской Федерации, дана структура их производства. Приведены особенности регистрации активных фармацевтических субстанций в США, ЕС, Китае и РФ. Показано, что основными тенденциями в данной области является унификация требований к производству фармсубстанций а также единый механизм их регистрации.

Ключевые слова: *активные фармацевтические субстанции, производство, ГМР, ЕАЭС, регулирование рынка, фармация.*

Мировой кризис в сфере внешнеторговых отношений в 2020 г, возникший вследствие пандемии Covid-19, негативно сказался на развитии мировой фармацевтической отрасли. В частности, обострилась проблема обеспечения производителей импортным сырьем для производства лекарственных средств – активными фармацевтическими субстанциями (АФС) [1]. Интерес отечественных производителей в отношении АФС, используемых при производстве лекарственных средств, реализуется в двух направлениях: во-первых, использование импортных субстанций для производства воспроизведенных лекарственных средств, что обуславливает высокий уровень импорта данных продуктов; во-вторых, инновационные исследования в области создания оригинальных лекарственных средств. В то же время даже при наличии необходимой научно-технической базы производство новых АФС зачастую требует значительных временных и финансовых затрат, нередко превышающих стоимость имеющихся на рынке аналогов. В то же время ни одна страна в мире не является полностью самодостаточной в отношении производства АФС [2]. Очевидно, что развитие отечественного производства АФС является гарантом благополучия граждан РФ, и для решения этой проблемы необходимо всесторонне проанализировать рынок АФС в РФ. Другим аспектом производства АФС является подтверждение качества производства и регистрация в соответствии с актуальными на данный момент процедурами, предусмотренными законодательством. Таким образом, целью настоящей работы явился анализ современных тенденций в области производства АФС и их регистрации в соответствии с требованиями законодательства.

По статистике, начиная с 1992 г. производство АФС российскими предприятиями сократилось почти в восемнадцать раз [4]. Это в прежде всего обусловлено увеличением затрат на такие ресурсы, как топливо, электроэнергию и химическое сырье. Поскольку производство АФС в РФ является ресурсоемким, то не может конкурировать с АФС, производимыми за рубежом. Кроме того, в РФ в производстве этой продукции используется низкосортное сырье (как для самих АФС, так и для полупродуктов), что также связано с использованием ряда промышленными предприятиями устаревших технологических процессов, не позволяющих производить конкурентоспособную продукцию. Ключевая проблема производства отечественных АФС заключается в том, что большая часть АФС импортируется из Китая и Индии [5].

Цена на фармсубстанции во многом определяет уровень цен и динамику готовых лекарственных форм на внутреннем рынке ЕАЭС: по разным оценкам, доля АФС в стоимости фармпрепаратов составляет от 50% до 80%. В структуре затрат на производство АФС важное место занимают транспортные (логистические) расходы. По данным RNC Pharma, большая часть субстанций перевозится путем морских перевозок – 67,4%. Следующими по популярности являются автомобильный (16,9%), авиа- (12,7%) и железнодорожный транспорт (3%). Увеличение транспортных тарифов приводит к увеличению стоимости исходных веществ, реагентов и другого сырья, применяемых для синтеза АФС. Стоимость перевозки 1 кг АФС от поставщиков в последнее время значительно увеличилась: из Китая с 6 (2018 г.) до 12 (2020 г.) долларов США, из Индии – с 4 (2018 г.) до 18 (2020 г.) долларов США. Затраты на автомобильные перевозки выросли на 10-15% [6]. В структуре стоимости АФС существенную часть составляет затраты на сырье (около 40%) и топливо, затраченного на их перевозку (около 25%). Поэтому на фоне резкого ежегодного роста цен на сырье и энергоносители

увеличивается себестоимость производства веществ, даже крупнотоннажные производства при этом становятся убыточными, что приводит к их остановке. Пандемия Covid-19 не только привела к увеличению стоимости международных перевозок, но и к разрыву цепочек поставок. Для обеспечения непрерывности поставок крупнейшие фармацевтические компании в 2020 г инициировали процесс создания транснациональных холдингов, минуя традиционных азиатских поставщиков АФС – Китай и Индию. Компания Sanofi, объединила около 12 производителей АФС, оставшихся в Европе, в одну холдинговую компанию.

Одной из основных тенденций отечественного рынка лекарственных средств является переориентация потребителей на лекарства отечественного производства. Отмечается ежемесячный рост стоимости лекарственных средств не менее чем на 0,8%. В абсолютном выражении продажи отечественной фармацевтической продукции в январе 2018 г. выросли на 1,4% по сравнению с аналогичным месяцем 2017 г., показатель для импортных лекарственных средств снизился на 2,0%. При этом в РФ в основном производятся воспроизведенные лекарственные препараты, так как отечественные производители в основном ориентируются на эту бизнес-модель, позволяющую получать относительно небольшую прибыль за счет импортозамещения. Однако ряд компаний ориентируются не только на выпуск низкомаржинальной продукции, но и на оригинальную продукцию в рамках общего производственного цикла. Показано, что менее 2% выручки тратится на исследования и разработку новых препаратов, хотя эта цифра продолжает расти у крупнейших отечественных компаний, работающих по модели полного производственного цикла, в том числе:

- ООО «Герофарм» – по производству прегабалина (полный цикл);
- ЗАО «Фармославль» – осуществляет полный цикл разработки, исследований, разработки и производства оригинальных высокотехнологичных препаратов;
- ПАО «Фармсинтез» имеет современный высокотехнологичный комплекс по производству активных фармацевтических субстанций (АФК);
- ООО «Самсон-Мед» [7].

Рынок АФС в РФ, а также в государствах-членах ЕАЭС полностью зависит от импортных поставок. В настоящее время внутреннее производство фармацевтических субстанций в государствах-членах Евразийского экономического союза составляет 10-20% внутреннего спроса, что не может удовлетворить потребности местных производителей готовых лекарственных средств. Основными поставщиками сырья для мировой фарминдустрии являются Китай и Индия, стоимость продукции которых намного ниже, чем у европейских производителей. В то же время в феврале 2020 г китайские фармацевтические компании начали закрываться, а китайский импорт лекарств упал на 45% в натуральном выражении и на 44% в иностранной валюте по сравнению с январем. После Китая Индия впервые приостановила экспорт своих АФС, запретив экспорт 26 АФС, произведенных в сотрудничестве с китайскими производителями. Поэтому, как и на мировом рынке, так и в РФ, образовался дефицит этого стратегического сырья.

Основными поставщиками АФС в Россию являются Китай (30% от общего объема физического импорта в 2019 г.), Южная Корея (17%), Германия (12%) и Индонезия (11%) [2]. По итогам 2018 г в РФ было ввезено субстанций на сумму 1,36 млрд долларов, что на 9% меньше, чем за аналогичный период прошедшего года. Естественный прирост также значительно отрицательный (-4%). В 2018 г. было импортировано 13,38 млн кг АФС [8].

Российские производители фармацевтического сырья при этом специализируются на выпуске небольших объемов АФС. Основными АФС, производимыми в РФ, являются: инсулин (16%), периндоприл (8%), диосмин (4%), ацетилсалициловая кислота (11%), парацетамол (11%), метформин (6%) [9].

В последние годы одним из основных отраслевых приоритетов государственной политики стало устойчивое развитие фармацевтического рынка России. Основными целями национальной политики являются снижение зависимости от импорта, создание международных научных центров и предприятий, разработка и производство эффективных и безопасных лекарственных средств в сотрудничестве с ведущими мировыми производителями, что также требует стабильных поставок АФС. Важной тенденцией является реструктуризация и широкое использование инновационных технологий в мировой фармацевтической отрасли. В то же время эта отрасль имеет характеристики специфического инновационного процесса, сложной структуры, множества высокотехнологичных рабочих мест и привлекательных инвестиций. Второе направление снижения импортозависимости – формирование фармацевтических кластеров. В 2012 г. в РФ были сформированы восемь инновационно-промышленных кластеров: два в Московской области, по одному в Санкт-Петербурге, Алтайском крае, Томской, Новосибирской, Калужской и Ленинградской областях. Кластеры отечественной фармацевтической промышленности насчитывают 266 предприятий, на которых работает более 100 000 человек (32% из которых занимаются исследованиями и разработками инновационных лекарственных средств). В этих кластерах ведущие мировые фармацевтические компании, такие как «Novartis», «Pfizer», «Teva», «AstraZeneca», «Novo Nordisk», «Sanofi», добились определенной степени локализации. Для создания производств, не зависящих от импорта, необходимо инвестирование средств в заводы полного цикла, осуществляющих как синтез АФС, так и производство готовых лекарственных форм, необходимость значительных инвестиций в организацию сертификации производства АФС (в соответствии с требованиями GMP) и соблюдение экологических норм при их производстве, острая конкуренция со стороны поставщиков из третьих стран как по цене, так и по ассортименту фармсубстанций, зависимость от поставок компонентов, используемых для производства субстанций полного цикла [ЕАЭС].

Регистрация АФС является необходимым этапом для ее применения в производстве лекарственных средств. Анализ этой процедуры в различных странах позволит выявить особенности этой процедуры в отечественной практике.

Для ввода АФС в оборот в США необходим сертификат качества (отражающий соответствие субстанции фармокопее USP), предоставляемый в FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медика-

ментов США). При этом с 2006 г в США также необходимо проходить процедуру подтверждения соответствия качества других веществ, используемых для производства лекарственных препаратов (в частности, вспомогательных веществ) [10]. Сертификат соответствия и знак USP (Verified USP – «Одобрено USP») является сертификатом качества лекарственных средств и АФС и подтверждает что:

- производство соответствует требованиям GMP;
- соответствие документации производственному процессу и контроль качества исходных веществ;
- образцы АФС отбираются представителем USP, и далее используются для определения соответствия стандартам FDA по чистоте, эффективности и качеству.
- АФС проверяются на соответствие USP на всех этапах обращения.

Для получения регистрационного удостоверения на АФС в ЕС можно использовать две процедуры. Во-первых, можно предоставить в Европейский директорат по качеству лекарственных средств (EDQM) описание (файл) производства АФС (включающий описание производства, данные по контролю качества АФС, данные об основных примесях, результаты исследования токсичности, спецификации на исходные вещества), данные исследований по стабильности АФС и результаты химического анализа партии АФС. Вторым вариантом регистрации является определение соответствия АФС требованиям Европейской фармакопеи (EP). Последняя процедура, введенная в 1994 г., применяется только для АФС, описанных в европейских патентах. Сертификат качества на АФС выдается EDQM в соответствии с резолюцией Комитета общественного здравоохранения Европейского совета AP-CSP(99)4 [11].

Согласно китайскому законодательству, сертификация АФС проводится компаниями, зарегистрированными в SFDA (государственным агентством по контролю за качеством фармацевтических препаратов, по аналогии с ЕМЕА в Европейском союзе и FDA в США) на соответствие требованиям GMP. Однако некоторые китайские АФС, производятся компаниями, не зарегистрированными в SFDA [12], что создает дополнительные риски при использовании таких субстанций для производства лекарственных препаратов.

В марте 2002 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации принято решение (письмо № 2510/2844-02-32 от 27.03.2002 г.) о необходимости регистрации в установленном порядке всех импортируемых субстанций, при которой должны указывать следующие сведения:

- досье на АФС, включая спецификацию и описание производства, результаты исследования стабильности веществ, методов оценки качества;
- нормативная документация для АФС;
- свидетельство о регистрации в стране происхождения.

С введением ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества на фармацевтическую продукцию» [13], отечественные предприятия, производящие фармакопейные субстанции, должны представить на утверждение в Министерство здравоохранения РФ собственные нормативные документы с учетом технических требований к контролю качества субстанций, в том числе сертификаты качества, полученных в стране происхождения [14]. В процессах производства лекарственных средств в РФ часто используют вспомогательные вещества, качество которых контролируют в соответствии с ГОСТ или ТУ, а не по фармакопейным статьям. Такая ситуация обусловлена тем, что качество вспомогательных веществ может анализироваться в соответствии с фармакопейными статьями только для 30 вспомогательных веществ.

Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» определил ввод в оборот АФС как их допуск в производство лекарственных средств. Такие АФС должны входить в государственный реестр, либо могут быть зарегистрированы при рассмотрении досье на лекарственный препарат и АФС. По требованию разработчика (изготовителя) субстанции или уполномоченного им юридического лица, фармацевтическая субстанция может быть включена в Государственный реестр лекарственных средств при условии проведения оценки качества субстанции в порядке, предусмотренном статьей 34 ФЗ № 61-ФЗ.

Таким образом, система допуска АФС в оборот в РФ и других странах имеет много общего, и прежде всего должна подтверждать соответствие производства АФС требованиям GMP. При этом в Китае и РФ существует возможность производства субстанций, не отвечающих требованиям национальной фармакопеи.

В 2020 году была принята первая часть Фармакопеи ЕАЭС, в которой описан единый подход к качеству лекарственных средств для России, Беларуси, Армении, Казахстана и Кыргызстана. Все лекарственные препараты, которые были зарегистрированы до 1 января 2016 года, сохраняют свое обращение до 31 декабря 2025 г. В связи с этим все производители должны привести регистрационные досье к новому единому стандарту. При этом проводят фармацевтическую экспертизу образцов лекарственного препарата и инспекцию на соответствие нормам надлежащей клинической практики (GCP), надлежащей производственной практики (GMP) и надлежащей практики фармаконадзора (GVP) [15]. Для препаратов, обращающихся на едином рынке ЕАЭС, основной считается фармакопея ЕАЭС. При отсутствии в ней данных для субстанции, вспомогательных веществ, упаковочных материалов и (или) лекарственных препаратов необходимо ориентироваться на требования национальной фармакопеи. Если же данных нет в национальной фармакопее – необходимо ориентироваться на так называемые авторитетные фармакопеи, например Европейскую фармакопею и Фармакопею США. В ином случае необходимо использовать стандарт заявителя (его мастер-файл, или нормативные документы, или ТУ) [16].

Заключение. Анализ литературы показал, что в РФ наблюдается значительное превалирование импорта АФС над производством отечественных субстанций. Основной причиной является малая конкурентоспособность и неразвитость этой отрасли отечественной промышленности, а также длительность и сложность процедуры введения в оборот АФС. При этом меры, предпринимаемые в РФ в отношении стимулирования отечественного производства лекарственных

средств, формируют благоприятную среду для создания современных производств АФС. Развитие этой отрасли промышленности является критически важным для обеспечения бесперебойного лекарственного обеспечения населения РФ. Гармонизация национальных требований к качеству производимых АФС позволит осуществлять производство качественных лекарственных препаратов с учетом современных требований к GMP.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.00.00 Экономика и экономические науки

06.81.00 Экономика и организация предприятия. Управление предприятием

ЛИТЕРАТУРА

1. Об обращении лекарственных средств: федеральный закон N 61-ФЗ от 12.04.2010 (последняя редакция) 12 апреля 2010 года // КонсультантПлюс: сайт. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (Дата обращения – 07.02.2023).
2. Ворона А. А., Губина М. А. Фармацевтический рынок ЕАЭС: тенденции и перспективы развития // Евразийская интеграция: экономика, право, политика. 2022. N 4. С. 43-54.
3. Измайлов А. М. Проблемы развития промышленного производства фармацевтических субстанций в России // Инновационное развитие экономики: тенденции и перспективы. 2017. Т. 1. С. 188-192.
4. Романова С. А. Фармпромышленность за последние 11 лет // Ремедиум. 2008. N 10. С. 49–56.
5. Захарова В., Романова С., Журов Д. Еще жива надежда: состояние производства фармацевтических субстанций. 1992–2004 // Ремедиум. 2004. N 12. С. 74–83.
6. Ковалёва Е. А., Баландина И. А., Митькина А. И. Международный и отечественный опыт в сфере регулирования допуска фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ в производство лекарственных препаратов // Вестники Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2011. N 1. С. 19 – 24.
7. Базуева А. В., Еремичева О. Ю., Вережкина Д. С. Маркетинговые аспекты вывода на фармацевтический рынок субстанции для производства отечественных лекарств // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2018. Т. 13. N 1. С. 214 – 218.
8. Импорт фармацевтических субстанций по итогам 2018 года // Ремедиум. 2019. N 7-8. С. 33-36.
9. Кунев С. В., Кунева Л. В. Конкурентоспособность российских фармацевтических производителей: проблема ограничения развития продуктового портфеля и тенденции ее решения // Мир науки и образования. 2017. N 1 (9). С.2.
10. USP Dietary Supplement Verification Program: manual for Participants // USP: сайт. URL: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/DS/dsvp-manual-participants.pdf> (Дата обращения: 07.02.2023).
11. Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор / Н. А. Ляпунов, В. А. Загорный, В. П. Безуглая [и др.]. Киев: Морион, 1998. 384 с.
12. Дугин И. Китайский синдром // Фармацевтический вестник. 2008. N 9 (499). С. 11.
13. ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов: сайт. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200123383> (Дата обращения – 07.02.2023).
14. Правила государственной регистрации лекарственных средств. Утверждены Минздравом РФ 1.12.98 г. N 01/29-14 // КонсультантПлюс: сайт. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23336/ (Дата обращения : 07.02.2023).
15. Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207379/ (Дата обращения : 07.02.2023).
16. Александров А. В. Регистрационное досье ЕАЭС на лекарственные препараты глазами специалиста по контролю качества // Лаборатория и производство. 2020. N 5(14). С. 30-40. DOI 10.32757/2619-0923.2020.5.14.30.40.

SUMMARY

MARKET AND REGULATION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL SUBSTANCES IN THE RUSSIAN FEDERATION

Sorokina K.N., 1st year master student (ResearcherID: A-5421-2014, ORCID: 0000-0002-7382-1470)

Supervisor: **Kovalenko A.V.**, Candidate of Economic Sciences, Associate Professor of the Department of E&M

(ResearcherID: HNQ-0436-2023, ORCID: 0000-0002-0314-841X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

St. Petersburg, Professor Popov st., 14, lit. A, 197022, Russia

E-mail: sorokina.kseniya@spccpu.ru

The article presents data on the current state of the market of active pharmaceutical ingredients in the Russian Federation with a structure of their production is given. The features of registration of active pharmaceutical ingredients in the USA, EU, China and the Russian Federation are given. It is shown that the main trends in this area are the unification of requirements for the production of pharmaceutical substances, as well as a single mechanism for their registration.

Keywords: *active pharmaceutical ingredients, production, GMP, EAEU, market regulation, pharmacy.*

REFERENCES

1. Federal Law «On the Circulation of Medicines» dated April 12, 2010 N 61-FZ (last edition) April 12, 2010 N 61-FZ // ConsultantPlus: website. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (Accessed: 02/07/2023). (In Russ)
2. Vorona A. A., Gubina M. A. Pharmaceutical market of the EAEU: trends and development prospects // Eurasian integration: economics, law, politics. 2022. N 4. P. 43-54. (In Russ)
3. Izmailov A. M. Problems of development of industrial production of pharmaceutical substances in Russia // Innovative development of the economy: trends and prospects. 2017. Vol. 1. P. 188-192. (In Russ)
4. Romanova S. Pharmaceutical industry over the past 11 years // Remedium. 2008. N 10. P. 49–56. (In Russ)
5. Zakharova V., Romanova S., Zhurov D. Hope is still alive: the state of production of pharmaceutical substances. 1992–2004 // Remedium. 2004. N 12. P. 74-83. (In Russ)
6. Kovaleva E. L., Balandina I. A., Mitkina L. I. International and domestic experience in the field of regulation of the admission of pharmaceutical substances and excipients in the production of medicines // Bulletin of the scientific center for expertise of medicinal products. 2011. N 1. P. 19 – 24. (In Russ)
7. Bazueva A. V., Eremicheva O. Yu., Verevkin D. S. Marketing aspects of bringing to the pharmaceutical market substances for the production of domestic drugs // Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them. 2018. Vol. 13. N 1. P. 214 – 218. (In Russ)
8. Import of pharmaceutical substances at the end of 2018 // Remedium. 2019. N 7-8. P. 33-36. (In Russ)
9. Kunev S. V., Kuneva L. V. Competitiveness of Russian pharmaceutical manufacturers: the problem of limiting the development of the product portfolio and trends in its solution // World of Science and Education. 2017. N 1 (9). P. 2. (In Russ)
10. USP Dietary Supplement Verification Program: manual for Participants // USP: website. Available at: <https://www.usp.org/verification-services/api-verification-program> (Accessed 02/07/2023).
11. Licensing in the European Union: the pharmaceutical sector / N. A. Lyapunov, V. A. Zagoriy, V. P. Bezuglaya [et al.]. Kyiv: Morion, 1998. 384 p.
12. Dugin I. Chinese syndrome // Pharmaceutical Bulletin. 2008. N. 9 (499). P. 11. (In Russ)
13. OST 91500.05.001-00 «Quality standards for medicines. Basic Provisions» // Electronic fund of legal and normative-technical documents: website. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200123383> (Accessed: 06/07/2023). (In Russ)
14. Rules for state registration of medicines. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on December 1, 1998, N 01/29-14 // ConsultantPlus: website. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23336/ (Accessed: 02/07/2023). (In Russ)
15. Decision of the EEC Council dated 03.11.2016 No. 78 «On the Rules for Registration and Examination of Medicinal Products for Medical Use» // ConsultantPlus: website. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207379/ (Accessed: 02/07/2023). (In Russ)
16. Alexandrov A. V. Registration dossier of the EAEU for medicines through the eyes of a quality control specialist // Laboratory and production. 2020. N 5(14). P. 30-40. DOI 10.32757/2619-0923.2020.5.14.30.40. (In Russ)

УДК 331.108

**ПРЕДПОЧИТАЕМЫЕ КАЧЕСТВА НАСТАВНИКОВ
ДЛЯ БУДУЩИХ СОТРУДНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ**

Тимофеева П.В., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0004-1846-6041)

Руководитель: **Сафронова Ж.С.**, к. пед. н., доцент, доцент (Author ID: 430717, ORCID: 0000-0003-2231-5655)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: polina.timofeeva@spcru.ru

В статье описаны значение и роль наставничества для адаптации персонала, представлено исследование предпочтительных качеств наставников для будущих сотрудников фармацевтических компаний. Выявлен пул предпочтительных и нежелательных профессионально-личностных качеств наставников, ожидания от взаимодействия с наставниками. Автором сделан вывод о том, что для наставников необходимыми качествами являются умение объяснять, обучать, убеждать и фармацевтическим предприятиям важно уделять данному обстоятельству пристальное внимание. Также поставлены дальнейшие задачи исследования феномена наставничества.

Ключевые слова: адаптация, наставничество, качества наставника, педагогические умения, фармацевтическое предприятие, молодые сотрудники, возраст наставника, кадры.

Адаптация работника в компании выступает одним из главных направлений современной практики в менеджменте персонала. Она является «механизмом управления профессиональной стороной нового сотрудника, вливания его в корпоративную культуру компании» [1]. «Какой бы совершенной ни была система подбора персонала, если не уделяется внимание адаптационному периоду, то компания не получит ожидаемой эффективности» [1]. В толковом словаре

Ожегова, приводится следующее определение: «адаптация – это приспособление организма к изменяющимся внешним условиям» [2]. В большом энциклопедическом словаре толкование адаптации социальной звучит как «процесс взаимодействия личности или социальной группы со средой социальной; включает усвоение норм и ценностей среды в процессе социализации, а также изменение, преобразование среды в соответствии с новыми условиями и целями деятельности» [3].

Одним из приоритетных направлений в адаптации персонала производственного фармацевтического предприятия является наставничество. «Наставничество предполагает активное партнёрство» [4]. При попадании в новую для человека среду наставник помогает адаптироваться к непривычным условиям. В современном мире, в свете всех социально-экономических преобразований, важно уметь правильно применять имеющиеся навыки и быстро овладевать новыми знаниями, интегрировать их в свою профессиональную деятельность. Поэтому персоналу необходимо постоянно совершенствоваться, в этом проявляется одна из задач наставника.

«Эффективные организации рассматривают наставничество как стратегически значимый элемент системы развития персонала, выдвигая на первый план задачи формирования уникальных знаний, навыков и компетенций сотрудников, развития их потенциала, формирования поведенческих моделей, соответствующих целям развития организации, повышения вовлеченности и инновационной активности персонала» [5]. «Наставничество позволяет преодолеть разрыв между теорией и практикой, дополняя знания, полученные молодым сотрудником, недавним выпускником учебного заведения в ходе формального обучения, практическим опытом» [5].

Наставничество помогает талантливым и амбициозным молодым сотрудникам планировать свою карьеру, развивать соответствующие навыки и компетенции, становиться более самостоятельными, ответственными и целеустремленными. «Наставничество содействует трансляции миссии, ценностей фармацевтического предприятия на все ее уровни взаимоотношений через тесные коммуникации между наставником и подопечным сотрудником, помогая понять и внести необходимые изменения в индивидуальный стиль работы и поведение» [5]. Таким образом, значение и роль наставника трудно переоценить, что требует пристального внимания к выбору наставников для новых сотрудников, исследования качеств, социально и профессионально значимых для молодых сотрудников. Только при этом условии функции наставников будут реализованы на высоком уровне, а адаптация персонала будет органичной и целесообразной требованиям профессиональной деятельности фармацевтического предприятия.

Методология исследования. Целью исследования является выявление предпочитаемых качеств наставников для будущих сотрудников фармацевтических компаний. В ходе исследования были выполнены следующие задачи: обоснована актуальность выбранной темы; определены методы исследования и выборка исследования; проведен анализ результатов и обоснованы выводы.

Методом исследования был выбран социологический опрос-анкетирование. Анкета состояла из 8 закрытых вопросов с выбором одного или нескольких (не более 3) вариантов ответа. Обработка результатов и их анализ был проведен с помощью онлайн-инструмента Google-Forms.

В опросе приняли участие студенты 4 курса Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, таких направлений, как химическая технология, фармация, биотехнология и химия. Всего было опрошено 46 человек – респонденты, планирующие связать свою профессиональную деятельность с фармацевтической отраслью и стать сотрудниками промышленных фармацевтических и биотехнологических компаний.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ результатов анкетирования показал следующее. По гендерному признаку голоса разделились следующим образом: 78,3 % женщины и 21,7% мужчины, среди них выявлена доля респондентов по направлениям: фармация (34,8%), биотехнология (30,4%), химическая технология (26,1%) и химия (8,7%).

На вопрос о том, кто, по их мнению, должен быть наставником новичка на предприятии были получены следующие ответы. Высококвалифицированный, опытный работник (80,4%), также студенты видят на этой должности такого же молодого сотрудника, недавно прошедшего период адаптации (34,8%) или руководителя (32,6%) (рис. 1).

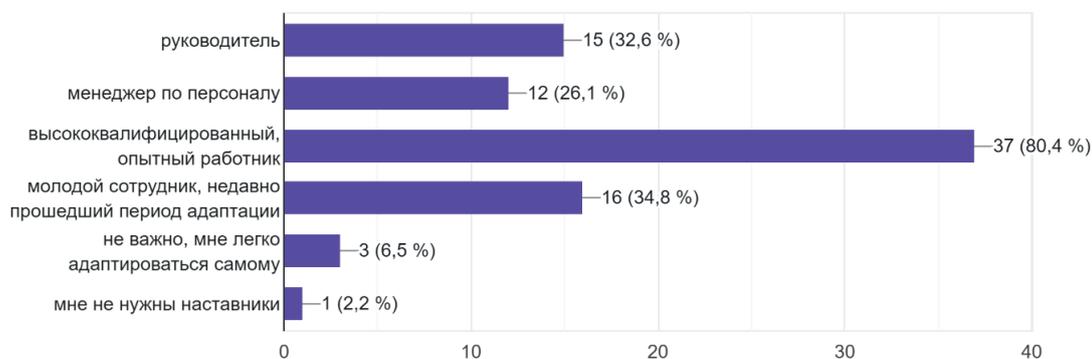


Рисунок 1. Предпочитаемый статус наставника

Таким образом, можно заключить, что молодежь в подавляющем большинстве ориентируется на опыт и статус наставника. Также треть опрошенных отдадут предпочтение молодым сотрудникам предприятия, близким по возрасту и руководителям как опытным профессионалам. Менеджеры по персоналу занимают четвертую строчку. Подавляющее меньшинство считают, что им легко адаптироваться самим.

Далее участникам надо было выбрать несколько личностных качеств, которыми должен обладать наставник. Для будущих молодых сотрудников важна прежде всего:

- отзывчивость (69,6%),
- дружелюбие и открытость (65,2%);
- уважение к молодым сотрудникам (45,7%).

Только треть респондентов отметили качества: коммуникабельность, любовь к работе.

Следует заметить, что такие качества как: принципиальность; умение настоять на своем не являются приоритетными и не были выбраны респондентами. Это может быть связано с тем, что наставник в первую очередь является для молодого специалиста опорой и ориентиром, он с пониманием должен относиться к сложности адаптации сотрудника и помогать ему освоиться в новой среде (рис. 2).

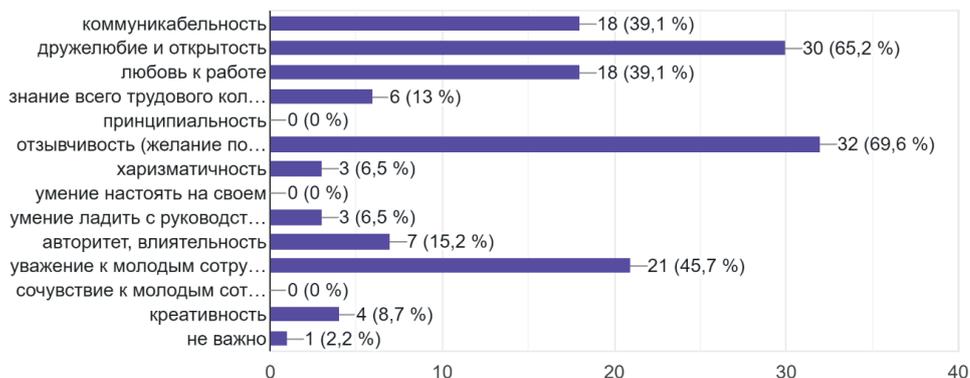


Рисунок 2. Личностные качества, которыми прежде всего должен обладать наставник

На вопрос, какими профессиональными качествами должен обладать наставник, респонденты сошлись во мнении, что это умение обучать, объяснять, убеждать (73,9%), а также знание производственных процессов (65,2%). Это легко объяснить тем, что наставник является источником знаний и опыта, которые молодой специалист должен перенять и приумножить для будущего развития фармацевтической отрасли (рис. 3).

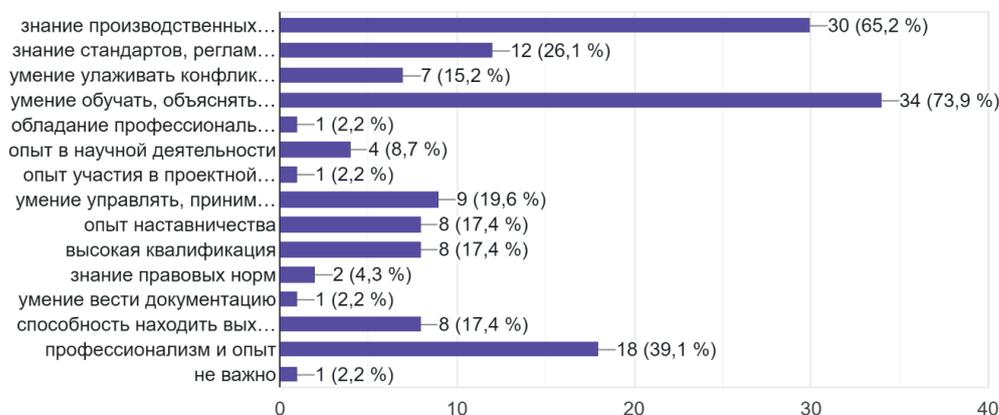


Рисунок 3. Профессиональные качества, которыми должен обладать наставник

Анализ ответов респондентов позволил выявить, что наиболее ожидаемыми результатами от взаимодействия с наставником являются: понимание производственных процессов (50%), понимание всех аспектов деятельности (50%), включенность в работу (37%).

Интересен факт, что повышение заработка (2,2%) и связи с руководством (2,2%), не являются приоритетными ожиданиями, из чего можно сделать вывод, что молодые специалисты идут за развитием своих профессиональных знаний и навыков, а заработанная плата и карьера являются вторичными (рис. 4).

Респонденты также должны были отметить черты, которые не приемлемы для наставника. Неприемлемыми чертами личности для респондентов являются: высокомерие (69,6%), демонстрация превосходства (43,5%), отсутствие педагогических навыков (39,1%) Это является подтверждением того, что наставник должен обладать терпением, чувством такта, уметь учить и передавать знания, прежде всего (рис. 5).

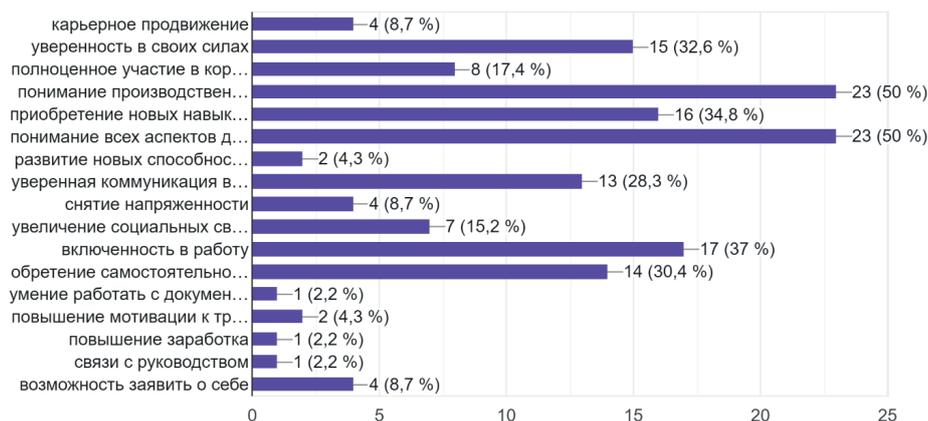


Рисунок 4. Ожидания от взаимодействия с наставником

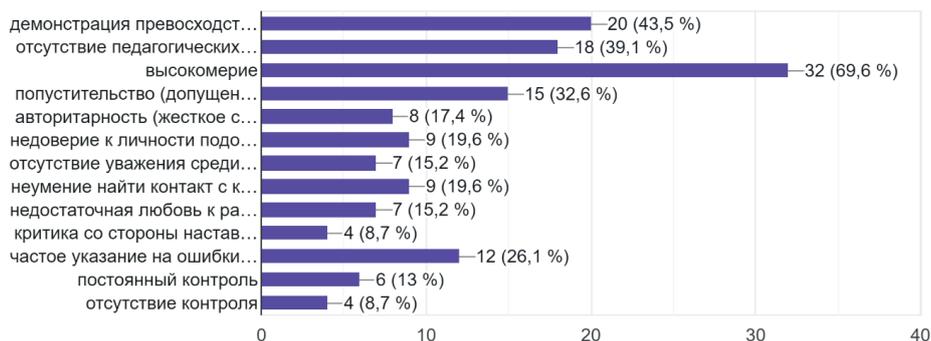


Рисунок 5. Неприемлемые качества для наставника

Один из вопросов касался возраста наставников и позволил выявить идеальный возраст для наставника. Здесь единого ответа нет, большинство голосов набрал диапазон 30-35 лет (34,8%), но хочется также отметить, что 17,4% голосов было отдано за ответ «не важно», из чего можно сделать вывод, что возраст наставника не играет основную роль, главное это его профессиональные и личностные качества.

Заключение. На основании проведенного опроса можно сделать вывод, что студенты заинтересованы в личности наставника, им важны определенные его черты, квалификация и профессионализм. Одним из предпочитаемых профессиональных умений являются педагогические умения, а именно, умение обучать, объяснять, убеждать. Особенно подчеркнем, что не во всех производственных фармацевтических организациях уделяется внимание развитию данных умений у наставников, что может стать причиной конфликтов между наставниками и новыми сотрудниками, привести к неадекватной адаптации новичков. Отдельному вниманию подлежит рассмотрение подготовки наставников, развитие личностных качеств. Также важно исследовать наиболее эффективные модели наставничества, предпочитаемые молодыми сотрудниками, которые уже имеют опыт наставничества, что является темой дальнейших исследований.

В целом, наставничество как инструмент адаптации способствует наиболее эффективной работе с молодыми кадрами, а разнообразие моделей наставничества позволяет фармацевтической компании сформировать наиболее подходящую систему взаимодействия с молодыми сотрудниками, создавая тем самым мощный инструмент привлечения, удержания и развития персонала.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.00.00. Экономика и экономические науки.

06.81.65. Кадры предприятия. Организация труда. Условия труда. Оплата труда. Заработная плата на предприятии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филатова М. Н., Щербакова Н. С. Подходы к формированию системы адаптации на предприятиях // Вестник РГГУ. Серия «Экономика. Управление. Право». 2022. №3. Ч. 2. С. 159-169.
2. Ожегов С. И. Толковый словарь русского языка: 100000 слов, терминов и выражений. 28-е изд., перераб. Москва: Мир и образование, 2015. 1375 с.
3. Большой энциклопедический словарь / гл. ред. А. М. Прохоров. Москва: Советская энциклопедия; Санкт-Петербург: Фонд «Ленингр. галерея», 2002. 1628 с.
4. Красникова Я. В. Наставничество как способ повышения эффективности использования кадровых ресурсов предприятия // Профессиональная ориентация. 2017. № 2 С. 230-233.
5. Эсаулова И. А. Новые модели наставничества в практике обучения и развития персонала // Стратегии бизнеса. 2017. №6. С. 8-13.

SUMMARY

PREFERRED QUALITIES OF MENTORS
FOR FUTURE EMPLOYEES OF PHARMACEUTICAL COMPANIESTimofeeva P.V., 4th year student (ORCID: 0009-0004-1846-6041)

Academic adviser: Safronova Zh.S., Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor

(Author ID: 430717, ORCID: 0000-0003-2231-5655)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Professor Popov str., 14, Russian Federation

E-mail: polina.timofeeva@spcpcu.ru

The article describes the importance and role of mentoring for staff adaptation, presents a study of the preferred qualities of mentors for future employees of pharmaceutical companies. The pool of preferred and undesirable professional and personal qualities of mentors, expectations from interaction with mentors were revealed. The author concluded that the necessary qualities for mentors are the ability to explain, teach, and persuade, and it is important for pharmaceutical companies to pay close attention to this circumstance. The author also set further objectives for research on the phenomenon of mentoring.

Keywords: *adaptation, mentoring, mentor qualities, pedagogical skills, pharmaceutical enterprise, young employees, age of mentor, personnel.*

REFERENCES

1. Filatova M. N., Shcherbakova N. S. Approaches to Formation of Adaptation System at Enterprises // Vestnik RGGU. Series «Economics. Management. Law». 2022. N 3. Part 2. P. 159-169. (in Russ)
2. Ozhegov S. I. The Explanatory Dictionary of the Russian Language: 100000 words, terms and expressions. 28-th edition, revised. Moscow: The World and Education, 2015. P. 1375. (in Russ)
3. The Great Encyclopedic Dictionary / ed. by A. M. Prokhorov. Moscow: Soviet Encyclopedia; St. Petersburg: Leningrad Gallery Foundation, 2002. P. 1628. (in Russ)
4. Krasnikova Y. V. Mentoring as a way to improve the efficiency of human resources of the enterprise // Vocational Guidance. 2017. N2 P. 230-233. (in Russ)
5. Esaulova I. A. New models of mentoring in the practice of training and development of personnel // Business Strategies. 2017. N6. P. 8-13. (in Russ)

УДК 615.233/.238:380.13

АНАЛИЗ РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ОТ КАШЛЯ И ПРОСТУДЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Турсынбек А.С., магистрант 2 курса (ORCID: 0000-0002-2239-6400)

Руководитель: Саякова Г.М., к.фарм.н., профессор (ORCID: 0000-0003-1144-8938), Жумашова Г.Т., PhD, доцент

Казахский национальный медицинский университет им С.Д. Асфендиярова

050012, Республика Казахстан, г. Алматы, ул.Толе би, 94

E-mail: aruzhan_1112@bk.ru

В статье проведен маркетинговый анализ фармацевтического рынка препаратов от кашля и простуды в действующей Республике Казахстан. В статье приведены сведения о лекарственных формах лекарственных средств, зарегистрированных на территории Республики Казахстан, долях стран-производителей и условиях выпуска. Ожидается, что выявленные показатели позволят определить рыночный спрос и актуальность препаратов от кашля и простуды.

Ключевые слова: *маркетинг, лекарственный препарат, госреестр, фармацевтический рынок, средства от кашля и простудных заболеваний.*

По данным Всемирной организации здравоохранения, респираторными инфекциями ежегодно страдает каждый третий житель нашей планеты, и в настоящее время это является актуальной клинической и социальной проблемой [1]. В понятие острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) входят заболевания дыхательных путей, такие как грипп, простуда, заболевания горла, заложенность носа, бронхит, синусит, отит. Согласно статистическим данным, снижение числа инфицированных коронавирусом привело к ослаблению карантинных мер, и в 2022 г. по сравнению с 2021 г. доля больных ОРВИ и гриппом увеличилась на 10% [2].

Цель исследования. Провести маркетинговый анализ современного фармацевтического рынка лекарственных средств, применяемых при кашле и простудных заболеваниях, зарегистрированных в стране, определить их номенклатуру, долю отечественных производителей и лекарственных форм, зарегистрированных в государственном реестре.

Материалы и методы. Использовались государственный реестр Республики Казахстан, структурные, графические, сравнительные методы анализа и статистические сборники.

Результаты. Научно-исследовательские работы проводились на основании Государственного реестра лекарственных средств Республики Казахстан. В государственном реестре РК зарегистрировано 835 международных наименований

для группы препаратов (R) для лечения заболеваний респираторной системы [3], а их процентное соотношение представлено в виде диаграммы на рис. 1 ниже.

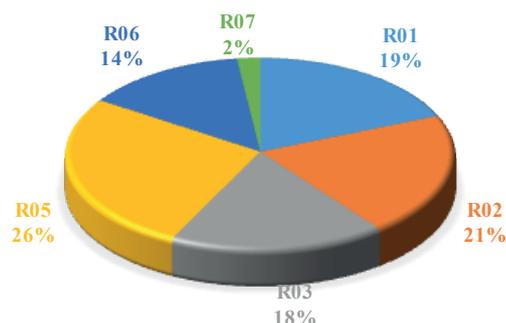


Рисунок 1. Доля лекарственных средств (R) для лечения заболеваний респираторной системы, зарегистрированных в государственном реестре РК, %

Лекарственные средства для лечения заболеваний респираторной системы (R) были классифицированы по следующим группам:

1. R01 Назальные препараты
2. R02 Препараты для лечения заболеваний горла
3. R03 Лекарственные средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей
4. R05 Лекарства от кашля и простуды
5. R06 Системно действующие антигистаминные препараты
6. R07 Другие лекарственные средства для лечения респираторных заболеваний

Доля «R05 Лекарства от кашля и простуды» из группы препаратов для лечения заболеваний респираторной системы (R) высока по сравнению с другими группами (27%, рис. 1). В свою очередь препараты этой группы делятся на несколько групп следующим образом, а их процентное соотношение показано на рисунке 2. Они:

1. R05C Отхаркивающие препараты, кроме комбинаций с противокашлевыми средствами
2. R05D Противокашлевые препараты, кроме комбинаций с отхаркивающими средствами
3. R05F Противокашлевые препараты в комбинации с отхаркивающими препаратами
4. R05X Другие противокашлевые средства [4].

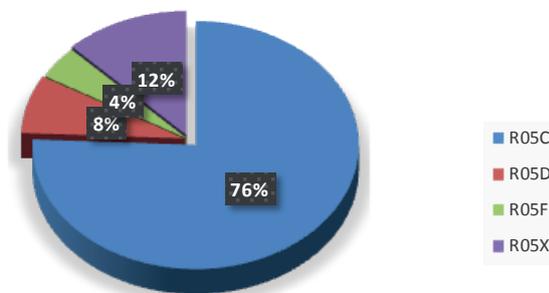


Рисунок 2. Процентная доля «Средств от кашля и простуды R05», зарегистрированных в государственном реестре РК, %

По результатам рисунка 2 видно, что в группе «R05 Лекарственные средства, применяемые при кашле и простуде» высокий процент лекарственных средств с кодом R05C ATX в государственном реестре. Количество стран-производителей в государственном реестре ЛС с кодом ATX R05 составляет 25 (табл. 1).

Таблица 1 – Процентная и количественная доля препаратов от кашля и простуды на фармацевтическом рынке РК по странам-производителям

Страна производитель	Кол./во	Процентная доля, %	Страна производитель	Кол./во	Процентная доля, %
Австралия	1	0,4	Нидерланды	1	0,4
Австрия	6	3	Пакистан	14	6
Беларусь	6	3	Польша	2	1
Болгария	6	3	Россия	10	4,5
Великобритания	1	0,4	Румыния	2	1
Венгрия	3	1,4	Словения	5	2,3
Вьетнам	2	1	Турция	6	3
Германия	49	22	Украина	7	3,2

Страна производитель	Кол./во	Процентная доля, %	Страна производитель	Кол./во	Процентная доля, %
Египет	3	1,4	Франция	3	1,4
Индия	34	15	Республика Чех	2	1
Италия	12	5	Швейцария	5	2,3
Казахстан	36	16	Эстония	2	1
Латвия	3	1,4			

Как видно из таблицы 1, можно выделить пятерку стран по доле стран-производителей лекарственных средств от кашля и простуды, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств Республики Казахстан. Это: Германия, Казахстан, Индия, Пакистан и Италия. Эти пять стран показаны в виде диаграммы ниже (рис. 3).

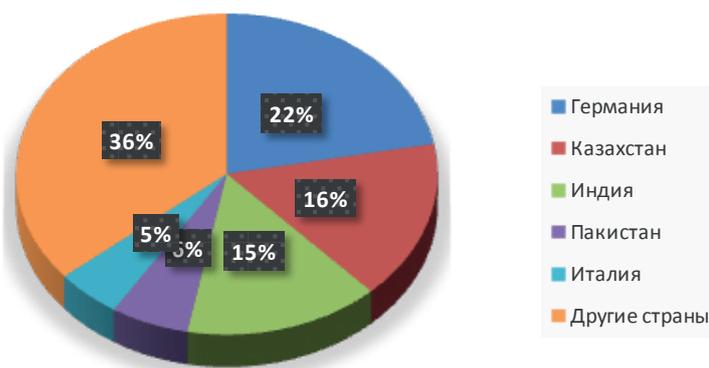


Рисунок 3. Доля стран-производителей препаратов от кашля и простуды, зарегистрированных в государственном реестре РК, %

Известно, что лекарственные средства, применяемые при кашле и простуде, зарегистрированные в Государственном реестре лекарственных средств Республики Казахстан, выпускаются на современном фармацевтическом рынке в различных лекарственных формах. Для сравнения, из таблицы 2 ниже, наиболее распространенной жидкой лекарственной формой является сироп (32,13%), твердой лекарственной формой является таблетка (24,9%), а также пастилка (9,95%), раствор (9,95%), порошок (7,24%).

Таблица 2 – Процентная и количественная доля лекарственных средств, применяемых при кашле и простуде, в государственном реестре лекарственных средств Республики Казахстан по лекарственным формам

Лекарственная форма	R05	R05C	R05D	R05F	R05X	Общ.кол./во	Процентная доля, %
Жидкий бальзам					1	1	0,45
Гранула		2				2	0,90
Капли		3	3		1	7	3,17
Капсула		11				11	4,98
Мазь					5	5	2,26
Пастилки	7	3		4	8	22	9,95
Порошок		14			2	16	7,24
Раствор	1	18	2		1	22	9,95
Сироп		57	9	2	3	71	32,13
Суспензия			1			1	0,45
Таблетка	1	46	1	3	4	55	24,9
Экстракты	2	1				3	1,36
Эликсир		2				2	0,90
Трава		2			1	3	1,36
Итого							100

На долю оригинальных препаратов приходится 30% лекарств от кашля и простуды, а на дженерики – 70%. Доля оригинальных и генерических препаратов представлена на рисунке 4.

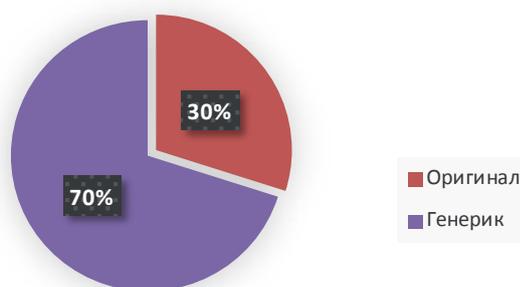


Рисунок 4. Процентная доля дженериков и оригинальных препаратов

Если обратиться к данным Государственного реестра РК о выпуске зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств РК средств от кашля и простуды на действующем фармацевтическом рынке, т.е. из Государственного реестра Республики Казахстан установлено, что 91,4 % препаратов этой группы отпускаются без рецепта, а 8,6 % – по рецепту. В Таблице 3 и на рисунке 5 показана условия отпуска из аптек лекарственных средств под кодом R05 АТХ.

Таблица 3 – Показатель отпуска из аптек лекарственных средств, применяемых при кашле и простуде, в государственном реестре лекарственных средств Республики Казахстан

Код АТХ	Группа	По рецепту		Без рецепта	
		Количество	Процентная доля, %	Количество	Процентная доля, %
R05C	Отхаркивающие препараты, кроме комбинаций с противокашлевыми средствами	14	6,7	145	69
R05D	Противокашлевые препараты, кроме комбинаций с отхаркивающими средствами	3	1,4	13	6,2
R05F	Противокашлевые препараты в комбинации с отхаркивающими препаратами			9	4,3
R05X	Другие противокашлевые средства	1	0,5	25	11,9

Только 6,3% зарегистрированного в РК количества лекарственных средств, изготовленных на основе лекарственного растительного сырья применяемых при кашле и простуде, имеют растительную основу (рис. 5), и только 1,8% из них принадлежат отечественным производителям (рис. 6). На территории нашей страны насчитывается более 1,5 тысяч видов лекарственных растений. Это доказательство того, что сырье используется не по назначению.

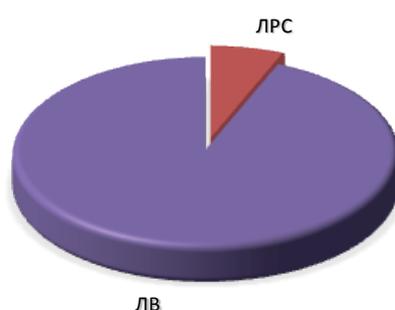


Рисунок 5. Классификация лекарственных средств, применяемых при кашле и простуде, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств Республики Казахстан

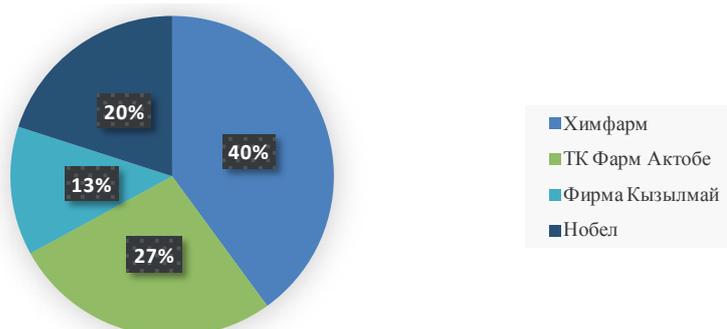


Рисунок 6. Доли отечественной компании-производителя сиропов от кашля и простуды, зарегистрированные в Государственном реестре лекарственных средств Республики Казахстан

Кроме того, в государственном реестре лекарственных средств РК наибольшую долю имеют лекарственные средства в жидкой лекарственной форме, применяемые при кашле и простуде – сироп (3,6%), которого изготовлено на основе лекарственного растительного сырья, 0,9% от этого количества производится только в стране отечественными фармацевтическими производственными компаниями.

Количество фармацевтических предприятий в Республике Казахстан составляет 33, из них 17 работают по требованиям GMP. Отметим перечень отечественных предприятий-производителей, составляющих указанную долю: Химфарм, Нобель, ТК Фарм Актобе, Абди Ибрахим Глобал Фарм, ВИВА ФАРМ, ФиОлеум, Эйкос-Фарм, Фирма Кызылмай [3].

Приведенные выше данные позволяют видеть, что отечественные фармацевтические предприятия имеют небольшую долю в производстве лекарственных средств, применяемых при кашле и простуде.

Выводы: В нашей статье проведен структурный, графический, сравнительный анализ препаратов с кодом R05 АТХ с использованием государственного реестра лекарственных средств Республики Казахстан. В результате:

1. Доля лекарственных средств (R) для лечения заболеваний респираторной системы, зарегистрированных в государственном реестре Республики Казахстан; доля «R05 Лекарства от кашля и простуды»; доля стран, производящих лекарства от кашля и простуды;

2. Количественные сведения о состоянии и подлинности лекарственных средств, применяемых при кашле и простуде, в Государственном реестре лекарственных средств Республики Казахстан, условиях отпуска из аптек;

3. Определены доли отечественных предприятий по производству лекарственных средств от кашля и простуды в государственном реестре лекарственных средств Республики Казахстан.

Кроме того, в ходе маркетингового анализа установлено, что по сравнению с отечественными лекарственными препаратами доля зарубежных производителей значительно выше, и доля лекарственных средств, полученных на основе лекарственного растительного сырья, которого в стране предостаточно, очень малы. Это означает, что необходимо еще развивать работу отечественных фармпредприятий и осваивать использование сырья в стране.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б., Карпов О. И., Леонова М. В., Ефременкова О. В. Клинико-экономическая оценка средств, применяемых для профилактики и лечения ОРВИ у детей //Качественная клиническая практика. Специальный выпуск «Профилактика и лечение ОРВИ». 2002. С.18-33.

2. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2022 году. Статистический сборник / Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстан. Нур-Султан, 2021. С. 270.

3. Государственный реестр ЛС и МИ // Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан. сайт. URL: <http://register.ndda.kz> (Дата обращения: 02.03.2022).

4. Об утверждении Перечня лекарственных средств и медицинских изделий для бесплатного и (или) льготного амбулаторного обеспечения отдельных категорий граждан Республики Казахстан с определенными заболеваниями (состояниями): приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 5 августа 2021 года № ҚР ДСМ-75. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 6 августа 2021 года N 23885. Эдилет: информационно-правовая система нормативных правовых актов Республики Казахстан: сайт. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100023885/history> (Дата обращения: 02.03.2022).

SUMMARY

ANALYSIS OF THE MARKET FOR COUGH AND COLD DRUGS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Tursynbek A.S., undergraduate 2 course (ORCID: 0000-0002-2239-6400)

Head: **Sayakova G.M.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0003-1144-8938),

Zhumashova G.T., PhD, Associate Professor

Kazakh National Medical University named after. S.D. Asfendiyarov

94 Tolebi St., Almaty, Republic of Kazakhstan, 050012

E-mail: aruzhan_1112@bk.ru

The article provides a marketing analysis of the pharmaceutical market for cough and cold preparations in the current Republic of Kazakhstan. The article provides information about the dosage forms of medicines registered in the Republic of Kazakhstan, the shares of manufacturing countries and the terms of release. It is expected that the identified indicators will help determine the market demand and relevance of cough and cold medicines.

Keywords: *marketing, medicinal product, state register, pharmaceutical market, cough and cold remedies.*

REFERENCES

1. Belousov Yu. B., Karpov O. I., Leonova M. V. Clinical and economic evaluation of drugs used for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children. / Qualitative clinical practice, special issue «Prevention and treatment of acute respiratory infections» 2002. P. 18-33. (In Russ)
2. The health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2022. Statistical compendium / Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan. Nur-Sultan, 2021. P. 270. (In Russ).
3. State Register of medicines and medical devices // National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices of the Committee for Medical and Pharmaceutical Control of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Available at: <http://register.ndda.kz> (Accessed: 02.03.2022) (In Russ).
4. On approval of the List of medicines and medical devices for free and (or) preferential outpatient provision of certain categories of citizens of the Republic of Kazakhstan with certain diseases (conditions): order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated August 5, 2021 № RK MH-75. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan August 6, 2021 № 23885. // Adilet: legal information system of regulatory legal acts of the Republic of Kazakhstan. Available at: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100023885/history> (Accessed: 02.03.2022) (In Russ)

УДК 614.27

РАЗРАБОТКА РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ САЙТОВ ОНЛАЙН-АПТЕК

Ульянова И.Е., аспирант 1 года обучения (ORCID: 0000-0002-1142-9430)

Руководитель: Егорова С.Н., д.фармац.н., профессор, заместитель директора по образовательной деятельности, Институт фармации (ORCID: 0000-0001-7671-3179)
 Казанский государственный медицинский университет
 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49, Российская Федерация
 E-mail: lukoianovalrina@gmail.com, Svetlana.egorova@kazangmu.ru

В работе предложены рекомендации по стандартизации сайтов онлайн-аптек для совершенствования качества предоставления аптечных услуг в Интернет-среде. Комплекс включает в себя разработку модели, позволяющей расширить функциональные возможности и улучшить оказываемую фармацевтическую помощь при покупке лекарств и других аптечных товаров.

Ключевые слова: аптеки, онлайн-аптека, интернет-аптека, онлайн-консультирование, фармацевтическое консультирование, дистанционная торговля, критерии оценки, юзабилити.

Цифровизация экономики и переход аптек в онлайн режим является актуальным вопросом в современном мире. Данный переход в дистанционный формат позволяет повысить эффективность и удобство предоставления услуг потребителям Интернет-аптек. Дистанционная торговля позволяет аптекам сохранять конкурентное преимущество по предоставлению персонализированных товаров и услуг потребителям товаров аптечного ассортимента, а также более высокое качество обслуживания. Регламентация перехода аптек в Интернет-пространство является важной задачей как для бизнеса, так и для государства в целом [1].

Тем не менее, существует беспокойство по поводу безопасности информации, предоставляемой через Интернет. В проведенных нами ранее исследованиях [2] по анализу требований Надлежащей аптечной практики в отношении ОТС-препаратов на сайтах Интернет-аптек были выявлены общие проблемы. Интернет-торговля лекарственными препаратами только начала зарождаться на территории Российской Федерации. В связи с этим дистанционная реализация товаров аптечного ассортимента требует стандартизации цифровых услуг аптечных сетей, разработку и формирование нормативной базы. Дальнейшее регулирование российской фармацевтической отрасли позволит предоставлять высокий уровень услуг, а также защиту населения от мошеннических операций, фальсифицированных, контрафактных и недоброкачественных препаратов.

В настоящее время фармацевтические работники предоставляют консультационную помощь посетителям аптеки при выборе ОТС-препаратов при симптомах в рамках ответственного самолечения, но нет унифицированных требований к содержанию данной информации. Профессиональный стандарт «Провизор» предусматривает, что специалист должен быть в состоянии распознавать состояния и жалобы, требующие консультации врача, однако на сегодняшний день нет перечня таких состояний и алгоритма действий провизора с подобными жалобами [3].

Цель исследования – разработать рекомендации по стандартизации сайтов Интернет-аптек.

Задачи:

1. Оценить состояние современного состояния интернет-аптек и выявить несоответствия в отношении требований к офлайн-аптекам.
2. Сформулировать рекомендации стандартизации сайтов онлайн-аптек.
3. Расширить функциональные возможности и повысить качество фармацевтической помощи в интернет-торговле лекарственными препаратами.
4. Сократить время и упростить процедуру заказа и покупки лекарственных препаратов клиентами.

Материалы и методы. Материалом для изучения стали Web-сайты аптек (№ 86), приказы Минздрава России, Минтруда России, Минторга РСФСР, Постановления Правительства, Федеральные Законы и научные публикации.

При проведении анализа использовались следующие методы: логический, сравнительный, структурный и контент-анализ.

Результаты и их обсуждение. Согласно данным статистики DSM Group на конец 2020 года около 110 аптечных сетей получили разрешение на онлайн-торговлю лекарственными средствами.

Количество сайтов определялось по формуле минимального объема выборки для бесповторного отбора:

$$n = (N \times t^2 \times \sigma^2) / (\Delta^2 N + t^2 \sigma^2)$$

где N – объем генеральной совокупности, который равен общему количеству Интернет-аптек в РФ;

t – коэффициент доверия (P = 0,95; t = 1,96);

σ – вариации изучаемого признака (σ² = 0,25);

Δ – допустимая ошибка выборки (0,05).

Требуемая выборка составила 86 сайтов Интернет-аптек.

В ходе сравнительного анализа требований, предъявляемых к традиционным аптекам и интернет-аптекам, был произведен поиск в поисковых системах Google и Yandex, по ключевым словам, «аптека купить», «аптека приобрести препарат», «интернет-аптека». В результате был определен и проанализирован список 86 онлайн-аптек по критериям оценки. Исследование показало, что в отношении интернет-торговли данные услуги не полностью реализованы.

Для повышения удобства пользования и качества фармацевтической помощи в интернет-торговле ЛП необходимо расширить функциональные возможности, сократить время, упростить процедуру заказа и покупки ЛП для клиентов онлайн-аптек. Для этого на сайте интернет-аптеки необходимо использовать функции, позволяющие выбрать ЛП и другие товары аптечного ассортимента, разрешенные к отпуску без рецепта врача.

Нами предложена удобная платформа для заказа лекарственных средств, обеспечивающая расширение функциональных возможностей и повышение качества фармацевтической помощи в интернет-торговле.

Предлагаемый способ заказа лекарственных препаратов содержит (блок 1), через который осуществляется доступ к сайту с открытием в ней поисковой системы (блок 2); для ознакомления с лицензией, представленной в системе необходимо перейти в блок 3. При нажатии на иконку, реализованную средствами разметки, должен осуществляться переход на полную версию лицензии в виде документа. Модуль поиска (блок 4) предназначен для осуществления запроса в базу данных и далее пользователю предоставляется результат вводимого запроса.

Информационный комплекс рекомендаций по стандартизации сайтов онлайн-аптек (блок 5), позволяет осуществить выбор товаров аптечного ассортимента, а именно:

1. Наличие лицензии и указание на публичную оферту для обеспечения однозначной трактовки цены посетителем интернет-аптеки;
2. Информация о аналогах выбранного ОТС- и Rx-препарата;
3. Информация о маркировке и фактических сроках годности лекарственных препаратов;
4. Онлайн-книга жалоб и предложений;
5. Раздел, представляющий возможность получить онлайн-консультацию у фармацевтического/медицинского специалиста;
6. Возможность проведения оценки совместимости лекарственных препаратов.

Приведенные рекомендации по стандартизации цифровых услуг аптечных сетей включают в себя разработку единых критериев по предоставлению товаров аптечного ассортимента. Это позволяет Интернет-аптекам предоставлять услуги более быстро и эффективно, а также обеспечивает прозрачность и безопасность предоставления качественных услуг онлайн-потребителям.

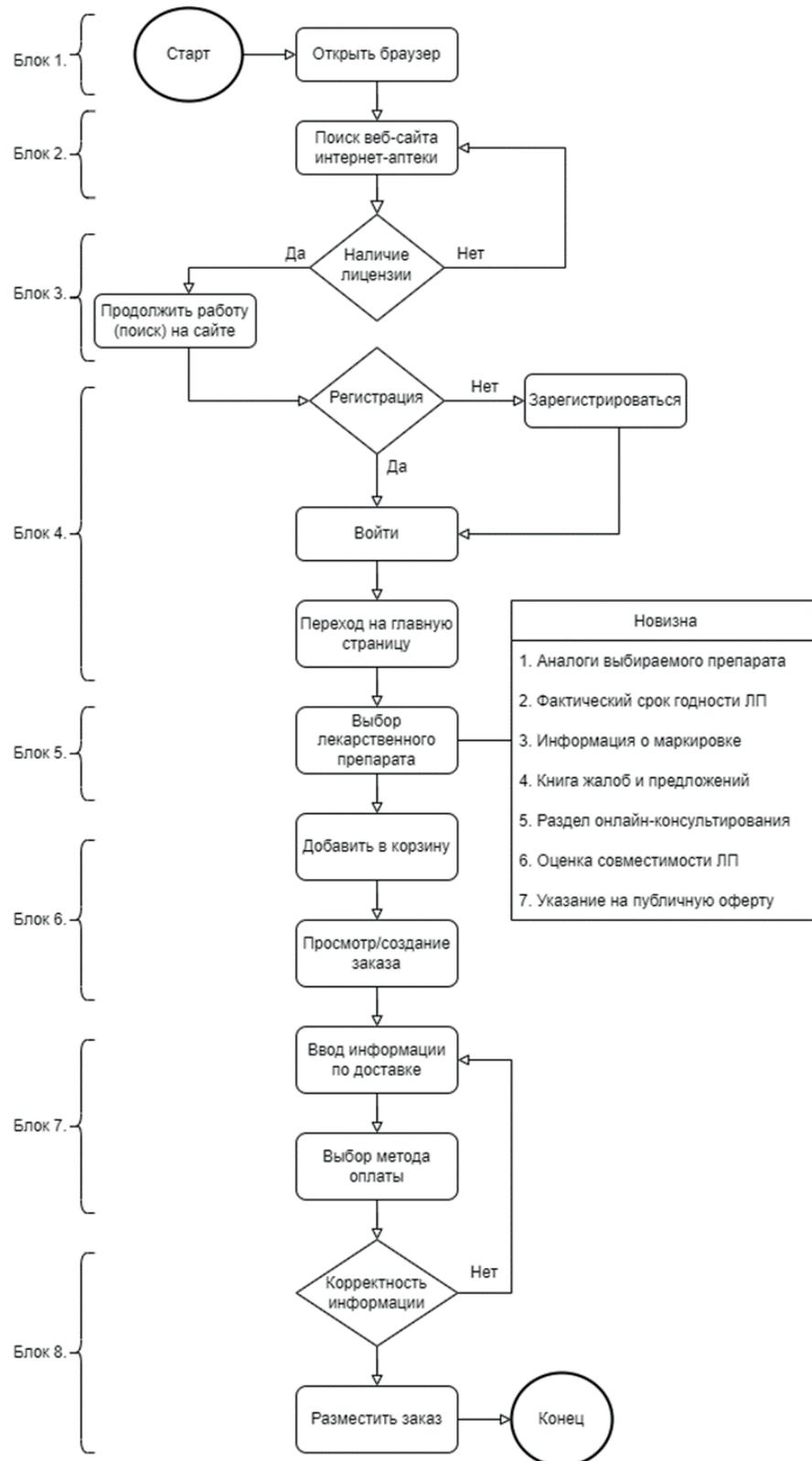


Рисунок. Способ заказа лекарственных препаратов

Заключение. Таким образом, нами оценено состояние интернет-аптек в настоящее время, выявлены имеющиеся недостатки, сформулированы и обоснованы рекомендации по стандартизации сайтов онлайн-аптек, содержащие комплекс информации: лицензию аптеки на главной странице; указания на публичную оферту; информацию об аналогах выбираемого лекарственного препарата; информацию о маркировке и сроках годности лекарственных препаратов; книгу жалоб и предложений онлайн; раздел онлайн-консультации с фармацевтическим/медицинским специалистом, и позволяет провести оценку совместимости лекарственных препаратов, а также предложена удобная платформа для заказа товаров аптечного ассортимента, обеспечивающая расширение функциональных возможностей и повышение качества фармацевтической помощи в интернет-торговле.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Pardo M., Speciale A. The Community Pharmacist: Perceived Barriers and Patient-Centered Care Communication. // Int J Environ Res Public Health. 2020. Vol. 17, N 2. P.536. doi.org/10.3390/ijerph17020536
2. Лукоянова И. Е., Егорова С. Н. Анализ соблюдения требований надлежащей аптечной практики по фармацевтическому консультированию в отношении ОТС-препаратов на сайтах интернет-аптек // Современная организация лекарственного обеспечения. 2021. Т. 8. N 3. С. 14-21. doi.org/10.30809/solo.3.2021.2
3. Об утверждении профессионального стандарта «Провизор»: приказ Минтруда России от 09.03.2016 N91 Н // КонсультантПлюс: сайт. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_196697/4d5be2d4ee9cfe7b4d16744d36bdb243c8028825/ (Дата обращения: 07.02.2023)

SUMMARY

DEVELOPMENT OF RECOMMENDATIONS
FOR THE STANDARDIZATION OF ONLINE PHARMACY SITESUlianova I.E., 1st year postgraduate student (ORCID: 0000-0002-1142-9430)

Supervisor: Egorova S.N., Ph.D., Prof., Deputy Director for Educational Activities, Institute of Pharmacy

(ORCID: 0000-0001-7671-3179)

Kazan State Medical University

420012, Republic of Tatarstan, Kazan, Butlerova st., 49, Russian Federation

E-mail: lukoianovalrina@gmail.com, Svetlana.egorova@kazangmu.ru

The paper proposes recommendations for standardizing online pharmacy sites to improve the quality of pharmacy services in the Internet environment. The complex includes the development of a model that allows expanding the functionality and improving the pharmaceutical assistance provided when buying medicines and other pharmacy products.

Keywords: *pharmacies, online pharmacy, online pharmacy, online consulting, pharmaceutical consulting, distance selling, evaluation criteria, usability.*

REFERENCES

1. Pardo M., Speciale A. The Community Pharmacist: Perceived Barriers and Patient-Centered Care Communication. // Int J Environ Res Public Health. 2020. Vol. 17, N 2. P.536. doi.org/10.3390/ijerph17020536
2. Lukoyanova I. E., Egorova S. N. Analysis of compliance with the requirements of good pharmacy practice for pharmaceutical advice on OTC drugs on the websites of online pharmacies // Modern organization of drug supply. 2021. Vol. 8. N 3. P. 14-21. doi.org/10.30809/solo.3.2021.2 (in Russ)
3. On approval of the professional standard «Pharmacist»: order of the Ministry of Labor of Russia dated March 9, 2016 N 91n. // ConsultantPlus: website. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_196697/4d5be2d4ee9cfe7b4d16744d36bdb243c8028825/ (in Russ) (Accessed: 07.02.2023)

УДК 614.27

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Фалин В.Д., маг. 2 года обучения

Научный руководитель: Коваленко А.В., кандидат экономических наук, доц. кафедры ЭиУ

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: falin.vladimir@pharminnotech.com, anna.kovalenko@pharminnotech.com

В статье представлены результаты анализа антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, сравнивается стоимость терапии установленными суточными дозами препаратов с различными международными непатентованными наименованиями.

Ключевые слова: *фармакоэкономический анализ, лекарственные препараты, фибрилляция предсердий, инсульт, новые оральные антикоагулянты, варфарин.*

Цель. Провести фармакоэкономический анализ сходных по эффективности препаратов группы антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Материалы и методы. В качестве источника данных о стоимости препаратов использована справочная служба «ЭКМИ», агрегирующая и показывающая информацию о наличии и стоимости препаратов в различных аптечных сетях Санкт-Петербурга и Ленинградской области. При проведении анализа использованы следующие методы: контент-анализ, описательный, сравнительный и математический.

Результаты и обсуждение. Фибрилляция предсердий (ФП) – нарушение сердечного ритма, способное с высокой долей вероятности привести к тромбоэмболическим осложнениям, в частности – ишемическому инсульту. До трети ишемических инсультов развиваются на фоне фибрилляции предсердий, каждый третий пациент с ФП, перенесший инсульт, умирает в течение 3 месяцев после него [1].

Важной частью терапии пациентов с ФП является предотвращение инсульта, для данной цели используются антикоагулянты – препараты, снижающие свертываемость крови.

Среди препаратов группы антикоагулянтов исследователи выделяют группу «новых оральных антикоагулянтов» (НОАК) [2] или «прямых пероральных антикоагулянтов», препаратов, разработанных в качестве альтернативы варфарину при длительной противотромботической терапии. В данную категорию входят следующие вещества: дабигатран (прямой ингибитор тромбина), ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (ингибиторы фактора Ха). В различных исследованиях проводятся сравнения эффективности и безопасности этих четырех препаратов друг с другом и с варфарином, что может позволить назвать эти препараты товарами-заменителями по отношению друг к другу. Исследования показывают, что НОАК характеризуются большим значением «чистой клинической пользы» по сравнению с варфарином.

Был проведен ценовой анализ и сравнение данных препаратов с точки зрения доступности для потребителя. У каждого препарата существуют свои различные дозировки, поэтому в качестве объекта сравнения был использован показатель установленной суточной дозы (DDD), – средняя поддерживающая дозировка препарата, определенный согласно достоверным данным об используемых в клинической практике дозировках [3]. ВОЗ определил для рассматриваемых препаратов следующие DDD [4].

Таблица 1 – Установленные суточные дозировки препаратов согласно данным ВОЗ

Препарат	DDD, мг.	Препарат	DDD, мг.
дабигатран	300	апиксабан	10
ривароксабан	20	эдоксабан	60

Для определения стоимости одной установленной суточной дозы была использована справочная служба «ЭКМИ» (адрес в сети Интернет: acmespb.ru). Для расчета взята максимальная и минимальная стоимости каждой имеющейся в продаже дозировки препарата, определена средняя стоимость одного миллиграмма препарата и через него определена стоимость одной DDD по состоянию на 10 февраля 2023 года.

Несмотря на наличие государственной регистрации у препарата эдоксабана под торговой маркой Ликсиана от компании АО «Сервье», препарат еще не поступил в продажу на российском рынке, поскольку был зарегистрирован в августе 2022. Препарат также отсутствует в перечне ЖНВЛП, что не дает опоры на ограничение по максимальной цене.

Таблица 2 – Анализ стоимости установленной суточной дозы НОАК

Препарат	Производитель	Дозировка, мг	Кол-во в упаковке, шт.	Средняя стоимость 1 мг, руб	DDD, мг	Стоимость 1 DDD
Дабигатран	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL	75	30	0,73	300	219,27
Дабигатран	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL	110	30	0,57	300	171,41
Дабигатран	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL	110	60	0,49	300	148,27
Дабигатран	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL	110	180	0,52	300	154,99
Ривароксабан	BAYER, AG	2,5	14	25,96	20	519,14
Ривароксабан	BAYER, AG	2,5	28	26,09	20	521,86
Ривароксабан	BAYER, AG	2,5	56	25,66	20	513,29
Ривароксабан	BAYER, AG	2,5	98	24,48	20	489,51
Ривароксабан	BAYER, AG	10	14	10,65	20	213,07
Ривароксабан	BAYER, AG	10	28	11,03	20	220,50
Ривароксабан	BAYER, AG	10	98	10,83	20	216,60
Ривароксабан	BAYER, AG	15	98	7,19	20	143,89

Препарат	Производитель	Дозировка, мг	Кол-во в упаковке, шт.	Средняя стоимость 1 мг, руб	DDD, мг	Стоимость 1 DDD
Ривароксабан	BAYER, AG	20	98	5,36	20	107,19
Аликсабан	Пфайзер Инк.	2,5	10	17,44	10	174,40
Аликсабан	Пфайзер Инк.	2,5	20	16,53	10	165,30
Аликсабан	Пфайзер Инк.	2,5	60	16,60	10	166,00
Аликсабан	Пфайзер Инк.	5	10	8,80	10	88,00
Аликсабан	Пфайзер Инк.	5	20	8,41	10	84,05
Аликсабан	Пфайзер Инк.	5	30	8,77	10	87,67
Аликсабан	Пфайзер Инк.	5	60	8,30	10	82,97

Результат анализа показан на приведенном ниже графике. Как можно видеть, наибольшая стоимость поддерживающей терапии составляет 521 руб. 86 коп. за в день при приеме Ривароксабана (Ксарелто) дозировкой 2,5 мг и покупке его в упаковках по 28 таблеток. Наиболее доступным для потребителя выступает Аликсабан (Эликвис), при покупке его в дозировке 5 мг в упаковках по 60 таблеток, стоимостью 82 рубля 97 копеек в день.

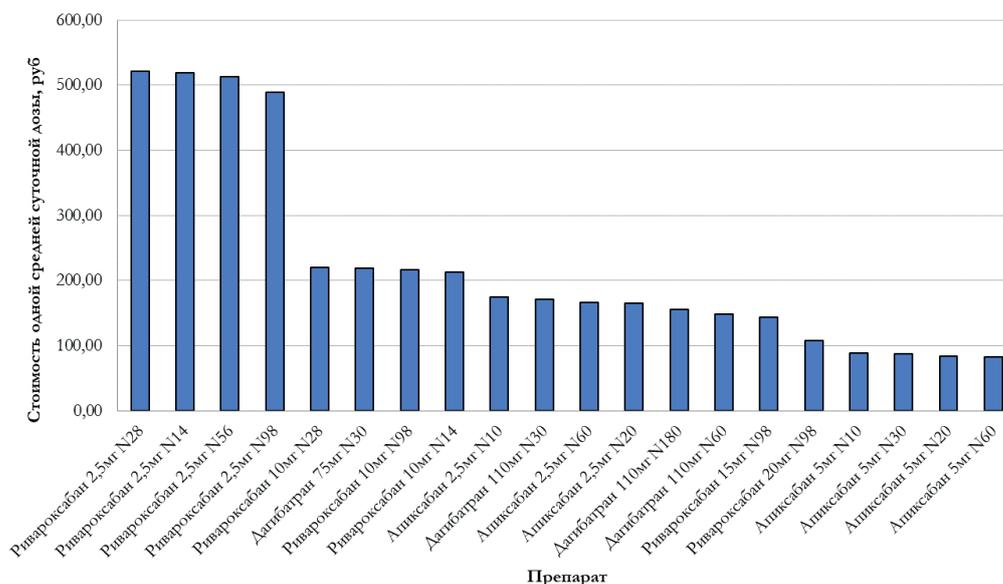


Рисунок 1. Сравнение стоимости установленных суточных доз НОАК

Для сравнение стоимости терапии НОАК с варфарином был проведен аналогичный анализ в отношении четырех препаратов варфарина в таблетках от разных производителей в имеющихся в продаже дозировках, определена стоимость средней поддерживающей дозы. Согласно данным ВОЗ, DDD варфарина при оральном применении составляет 7,5 мг [4].

Таблица 3 – Анализ стоимости установленной суточной дозы НОАК

Препарат	Производитель	Дозировка, мг	Кол-во в упаковке, шт.	Средняя стоимость 1 мг, руб	DDD, мг	Стоимость 1 DDD
Варфарин	КАНОНФАРМА ПРОДАКШН ЗАО	2,5	50	0,63	7,5	4,71
Варфарин	КАНОНФАРМА ПРОДАКШН ЗАО	2,5	100	0,54	7,5	4,02
Варфарин	STADA Arzneimittel, AG	2,5	100	0,57	7,5	4,26
Варфарин	Оболенское – фармацевтическое предприятие АО	2,5	50	0,67	7,5	5,04
Варфарин	Оболенское – фармацевтическое предприятие АО	2,5	100	0,49	7,5	3,71

Наибольшая стоимость средней дневной дозы варфарина составляет 5 рублей 4 копейки, наименьшая 3 рубля 71 копейку. Таким образом, прием сравнимых по терапевтическому эффекту дозировок НОАК оказывается минимум в 16 раз дороже варфарина для конечного потребителя.

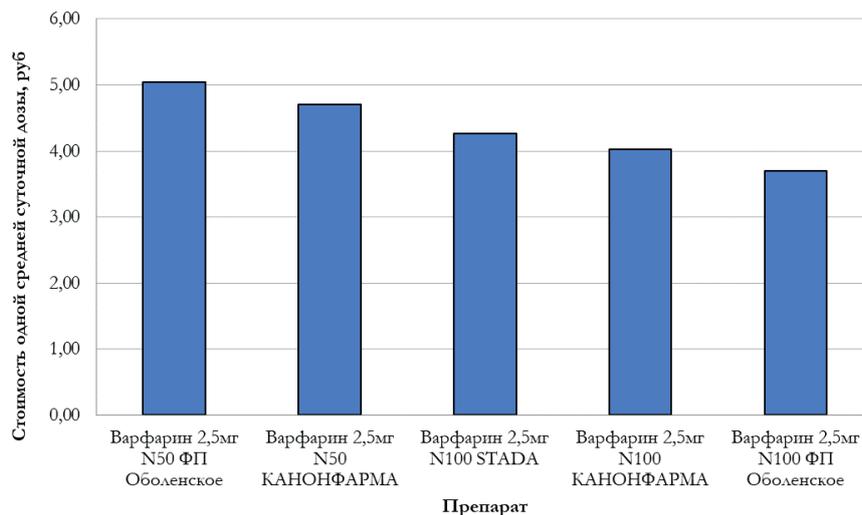


Рисунок 2. Сравнение стоимости установленных суточных доз препаратов варфарина

Согласно исследованиям приверженности к терапии НОАК, пациенты зачастую (в 41,4% случаев) отказываются от продолжения терапии НОАК [1, 8, 13], в том числе из-за высокой стоимости препаратов и удовлетворенности терапией более дешевым варфарином. Терапия варфарином приносит свой эффект, однако требует лабораторного контроля международного нормализованного отношения (МНО) крови [6]. В случае отсутствия возможности такого контроля возрастают риски кровотечения или снижается эффективность терапии.

Заключение. Определена стоимость дневной установленной дозы препаратов группы антикоагулянтов – новых оральных антикоагулянтов и варфарина, применяемых в терапии пациентов с фибрилляцией предсердий. Показано что стоимость терапии НОАК существенно превышает терапию варфарином и может оказаться причиной отказа пациентов от терапии.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.71.47 Экономика здравоохранения и социального обеспечения

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев В. В., Львова О. А., Шамалов Н. А.. Проблемы выбора антикоагулянта для вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20. N 6. С. 78-83.
2. Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В. Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13. N 5. P.699-705.
3. Application for DDD // WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Available at: https://www.whocc.no/ddd/application_for_ddd/ (Accessed: 10.02.2023)
4. WHO – ATC/DDD Index // WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B01A&showdescription=no (Accessed: 10.02.2023)
5. Леушина Е. А. Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий в практике врача-терапевта // Кардиологический вестник. 2022. Т. 17. N2-2. С. 57.
6. Зверева П. И., Федорин М. М., Скирденко Ю. П., Николаев Н. А. Антитромботическая терапия при неклапанной фибрилляции предсердий: проблемы адекватного выбора // Научное обозрение. Медицинские науки. 2018. N 2. С. 9-14.
7. Кулеш А. А., Демин Д. А. Вопросы совершенствования ведения пациентов, перенесших ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022. Т. 14. N6. С. 115-121.
8. Базира К. Проблемы приверженности к лечению пероральными антикоагулянтами у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий в Кыргызской Республике // Наука и инновации в медицине. 2021. Т. 6. N 4. С. 50-54. DOI 10.35693/2500-1388-2021-6-4-50-54.
9. Набиева Л. В., Старожилова Е. В., Шпаковская Я. А., Мешкова Н. А. Анализ применения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в поликлинических условиях // Аллея науки. 2020. Т. 1. N 5(44). С. 77-82
10. Новикова Т. Н., Ашуров А. Б., Подопригора Е. А., Хагуш А. Л. Антикоагулянтная терапия XXI века при фибрилляции предсердий в реальной клинической практике // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. N S1. С. 11.
11. Рузина Е. В., Голухова Е. З. Обзор современных концепций тройной и двойной антитромбоцитарной терапии у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца // Креативная кардиология. 2019. Т. 13. N4. С. 308-319. DOI 10.24022/1997-3187-2019-13-4-308-319.
12. Фазлова И. Х. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий // Международный научный журнал «Инновационное развитие» 2018. N 5(22). С. 242-244.

13. Янишевский С. Н., Цыган Н. В., Голохвастов С. Ю. [и др.]. Размышления о приверженности терапии оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий // Известия Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 39. N S3-3. С. 262-264.

14. Новые оральные антикоагулянты как эффективная и безопасная профилактика кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий / Е. А. Захарьян, В. И. Садовой, С. Р. Зекрияева, О. В. Солдатова // Крымский терапевтический журнал. 2019. N 4. С. 59-63.

15. Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутищенко, С. Н. Толпыгина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, N5. С. 211-219. DOI 10.15829/1728-8800-2020-2680.

SUMMARY

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF ANTICOAGULANT USE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Falin V.D., undergraduate 2nd year student

Academic advise: **Kovalenko A.V.**, candidate of economic sciences, docent

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: falin.vladimir@pharminnotech.com, anna.kovalenko@pharminnotech.com

The article presents the results of analysis of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and compares the cost of therapy with established daily doses of drugs with different international nonproprietary names.

Keywords: *Pharmacoeconomic analysis, drugs, atrial fibrillation, stroke, new oral anticoagulants, warfarin.*

REFERENCES

- Gusev V. V., Lvova O. A., Shamalov N. A. Problems of anticoagulant choice for secondary prevention of stroke in patients with atrial fibrillation // Cardiovascular therapy and prevention. 2021. Vol. 20, N6. P.78-83. (In Russ)
- Martsevich S. Y., Lukina Y. V. Warfarin and its significance in the era of new oral anticoagulants. Issues of treatment efficacy and safety monitoring. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2017. Vol. 13. N 5. P. 699-705. (In Russ)
- Application for DDD // WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: website. Available at: https://www.whocc.no/ddd/application_for_ddd/ (Accessed: 10.02.2023)
- WHO – ATC/DDD Index // WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: website Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B01A&showdescription=no (Accessed 10.02.2023).
- Leushina Ye. A. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in practice of general practitioner // Vestnik Kardiologicheskiiy. 2022. V. 17. N 2-2. P. 57.(In Russ)
- Zvereva P. I., Fedorin M. M., Skirdenko Y. P., Nikolaev N.A. Antithrombotic therapy in non-valvular atrial fibrillation: problems of adequate choice // Scientific Review. Medical sciences. 2018. N 2. P. 9-14. (In Russ)
- Kulesh A. A., Demin D. A. Issues of improving the management of patients with ischemic stroke against atrial fibrillation // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2022. Vol. 14. N 6. P. 115-121. (In Russ)
- Bazira K. Problems of adherence to treatment by oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation in Kyrgyz Republic // Science and Innovations in Medicine. 2021. Vol. 6. N 4. P. 50-54. DOI 10.35693/2500-1388-2021-6-4-50-54.(In Russ)
- Nabieva L. V., Starozhilova E. V., Shpakovskaya Y. A., Meshkova N. A. Analysis of anticoagulant therapy use in patients with atrial fibrillation in outpatient settings // Science Alley. 2020. Vol. 1. N 5(44). P. 77-82 .(In Russ)
- Novikova T. N., Ashurov A. B., Podoprighora E. A., Khagush A. L. Anticoagulant therapy of XXI century in atrial fibrillation in real clinical practice // Russian Journal of Cardiology. 2020. Vol. 25. N S1. P. 11. (In Russ)
- Ruzina, E. V., Golukhova E.Z. Review of modern concepts of triple and dual antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation combined with coronary heart disease // Creative Cardiology. 2019. V. 13. N4. P.308-319. DOI 10.24022/1997-3187-2019-13-4-308-319. (In Russ)
- Fazlova I. H. Anticoagulant therapy in atrial fibrillation // International Scientific Journal «Innovative Development» 2018. N 5(22). P. 242-244. (In Russ)
- Yanishevsky S. N., Tsygan N. V., Golokhvostov S.Yu [et al.]. Reflections on adherence to therapy with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // Proceedings of the Russian Military Medical Academy. 2020. Vol. 39. N S3-3. P. 262-264. (In Russ)
- New oral anticoagulants as effective and safe prevention of cardioembolic stroke in patients with atrial fibrillation / E. A. Zakharyan, V. I. Sadovoy, S. R. Zekriyaeva, O. V. Soldatova // Crimean Therapeutic Journal. 2019. N 4. P. 59-63. (In Russ)
- Main factors of adherence to new oral anticoagulants and its dynamics in patients with non-valvular atrial fibrillation within an outpatient registry: results of the ANTEI study / Yu. V. Lukina, N. P. Kutishenko, S. N. Tolpygina [et al.] // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020. Vol. 19. N 5. P.211-219. DOI 10.15829/1728-8800-2020-2680. (In Russ)

УДК 61:615.12

**РЕАЛИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДИСТАНЦИОННЫМ СПОСОБОМ:
ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ****Хизбуллина А.Р.**, студ. 5 курса**Руководитель: Фёдорова Н.В.**, к. фарм. н., старший преподаватель
Иркутский государственный медицинский университет
664003, Иркутск, ул. Карла Маркса, д. 10, Российская Федерация
E-mail: lilkhizbullina@mail.ru

В статье представлены результаты систематизации нормативно-правовых и литературных источников по вопросам реализации лекарственных препаратов с использованием технологий электронной коммерции, а также определены перспективы осуществления on-line-продажи лекарственных препаратов на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: *электронная коммерция, фармацевтические маркетплейсы, лекарственные препараты, дистанционная продажа, фармацевтический бизнес.*

Оборот лекарственных средств (ЛС) в Российской Федерации (РФ) – предмет пристального внимания законодательной и исполнительной власти. Реализации лекарственных препаратов (ЛП) аптечными организациями (АО) в режиме on-line предполагает серьезные поступательные изменения в нормативно-правовой базе.

Цель. Изучить существующие возможности реализации лекарственных препаратов с использованием технологий электронной коммерции и определить перспективные пути развития сферы торговли лекарственными средствами посредством интернет технологий.

Материалы и методы. Материалом для изучения стала федеральная нормативно-правовая база, регламентирующая реализацию ЛС в режиме on-line. В ходе работы использован метод контент-анализа, хронологический и описательный метод.

Результаты и обсуждение. Современное информационное пространство открывает все большие возможности для продажи товаров посредством маркетплейсов. Однако реализация ЛС через интернет стала возможной лишь в 2020 году благодаря Указу Президента РФ от 17 марта 2020 г. № 187 «О розничной торговле лекарственными препаратами для медицинского применения», что во многом было обусловлено началом пандемии корона вируса. Согласно данному Указу АО, имеющим лицензию на осуществление фармацевтической деятельности и соответствующее разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, разрешена розничная торговля ЛП для медицинского применения, отпускаемым без рецепта, дистанционным способом.

Федеральным законом от 3 апреля 2020 г. N 105-ФЗ «О внесении изменений в статью 15.1 Федерального закона «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» и Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» были внесены соответствующие изменения, что окончательно закрепило порядок розничной торговли безрецептурными ЛП для медицинского применения. Данным законом был также сделан первый шаг (в качестве временной меры, действовавшей до 31 декабря 2020 года включительно) в направлении дистанционной торговли рецептурными ЛП для медицинского применения (за исключением наркотических и психотропных ЛП, а также спиртосодержащих ЛП с объемной долей этилового спирта свыше 25 процентов) дистанционным способом в условиях чрезвычайной ситуации и (или) при возникновении угрозы распространения заболевания, представляющего опасность для окружающих.

Последовавшее за Указом Постановление Правительства РФ от 16 мая 2020 г. № 697 «Об утверждении Правил выдачи разрешения на осуществление розничной торговли лекарственными препаратами для медицинского применения дистанционным способом», осуществления такой торговли и доставки указанных лекарственных препаратов гражданам и внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации по вопросу розничной торговли лекарственными препаратами для медицинского применения дистанционным способом» конкретизировало условия и требования к реализации безрецептурных ЛП. Принципиальным новшеством стала возможность доставки ЛП по месту жительства покупателя, что повышает доступность ЛС для граждан и расширяет перечень фармацевтических услуг.

Согласно Постановлению прием заявок для заказа и продажи ЛП онлайн возможен при наличии:

1. Не менее 10 мест осуществления фармацевтической деятельности на территории России;
2. Оборудованных помещений (мест) для хранения сформированных заказов в соответствии с установленными правилами надлежащей практики их хранения и перевозки;
3. Сайта в Интернете или мобильного приложения;
4. Собственной курьерской службы, имеющей оборудование, обеспечивающее поддержание необходимого температурного режима для доставки термолабильных лекарств, или заключенного договора со службой курьерской доставки, имеющей такое оборудование;
5. Электронной системы платежей или мобильных платежных терминалов для проведения электронных платежей, в том числе с помощью банковских карт, непосредственно в месте оказания услуги.

Обязательным требованием является обязанность АО обеспечивать конфиденциальность персональных данных покупателя в соответствии с требованиями российского законодательства.

При оформлении онлайн-заказа на лекарство покупатель должен быть проинформирован о показаниях к применению выбранного препарата, его цене, сроке годности, условиях отпуска, правилах хранения и взаимодействии с другими

АП. Дополнительно Постановлением Правительства РФ от 31 мая 2021 г. № 827 «О внесении изменений в Правила выдачи разрешения на осуществление розничной торговли лекарственными препаратами для медицинского применения дистанционным способом, осуществления такой торговли и доставки указанных лекарственных препаратов гражданам» уточнено, что с 1 сентября 2021 года под таким информированием понимается и размещение на сайте и в приложении аптеки или агрегатора – в предложении о продаже препарата – последней актуальной инструкции по применению данного лекарства. При этом агрегатор обязан размещать еще и сведения о справочной службе аптеки, которая продает соответствующее лекарство, в том числе телефон, адрес электронной почты и ФИО ответственного за прием заказов работника АО.

В случае нарушения условий хранения или порчи препаратов лицом, осуществляющим доставку по договору с АО, ответственность перед покупателем несет аптека. Отдельное положение указанного пункта посвящено ответственности за реализацию фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных и не зарегистрированных в России лекарств – ее несут и аптеки, и осуществляющие доставку лица.

Дополнительным гарантом качества фармацевтической продукции, реализуемой, в том числе, и посредством on-line торговли явилась введенная в России Постановлением Правительства РФ от 14 декабря 2018 г. N 1556 «Об утверждении Положения о системе мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения» обязательная маркировка препаратов для улучшения мониторинга оборота ЛС на рынке. В качестве контрольных знаков используются двухмерные штриховые коды (Data Matrix Code). Оборот маркированной продукции отражается в специально разработанной Федеральной налоговой службой (ФНС) системе мониторинга движения ЛП (ИС МДЛП). С помощью данной системы имеется возможность прослеживать путь каждой упаковки лекарств от производителя до момента реализации [1,2,3,4].

В случае выявления нарушений: размещения сведений о продаже лекарств организациями, не имеющими права на фармацевтическую деятельность или разрешения на дистанционную торговлю, предложений об онлайн-продаже не зарегистрированных на территории РФ препаратов, а также рецептурных лекарств – соответствующие ресурсы вносятся в реестр сайтов, содержащих информацию, распространение которой в России запрещено (подп. «з» п. 5 ст. 15.1 Федерального закона от 27 июля 2006 г. № 149-ФЗ «Об информации, информационных технологиях и о защите информации», п. 4.1 Правил принятия уполномоченными Правительством РФ федеральными органами исполнительной власти решений в отношении отдельных видов информации и материалов, распространяемых посредством информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», распространение которых в Российской Федерации запрещено). На постоянной основе Росздравнадзор осуществляет и мониторинг предложений о дистанционной торговле лекарствами.

Также указаны основания для прекращения действия разрешения, в числе которых – не только прекращение действия лицензии на осуществление фармацевтической деятельности или несоответствие АО установленным требованиям, но и двукратное и более в течение одного календарного года со дня выдачи разрешения привлечение организации к административной ответственности за обращение фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных и незарегистрированных ЛС, медицинских изделий и оборот фальсифицированных БАД или за нарушение законодательства об обращении ЛС.

Аптечные организации также могут самостоятельно принять решение о прекращении осуществления розничной торговли ЛП дистанционным способом, что послужит основанием для прекращения действия разрешения на такую деятельность.

На сегодняшний день стоит актуальный вопрос с отпуском рецептурных ЛП. В настоящее время законодательно обоснованной является лишь услуга бронирования на сайте аптечных сетей рецептурных ЛП, после доставки которых, потребитель должен забирать заказ из аптеки самостоятельно. Федеральный закон от 31 июля 2020 г. № 258-ФЗ «Об экспериментальных правовых режимах в сфере цифровых инноваций в Российской Федерации» позволяет вводить экспериментальные правовые режимы (ЭПР) для разработки, апробации и внедрения цифровых инноваций по ряду направлений. Среди них в том числе – продажа товаров, работ и услуг дистанционным способом, а также фармацевтическая деятельность.

В июне 2021 года Минэкономразвития России опубликовало законопроект, предусматривающий закрепление в Законе № 61-ФЗ, во-первых, возможности неприменения или изменения его положений в рамках ЭПР, во-вторых, необходимую основу для установления первого ЭПР в этой сфере – для тестирования возможности продажи рецептурных ЛП дистанционным способом. Наркотические, психотропные препараты, а также сильнодействующие лекарства, содержащие малые дозы наркотических и психотропных веществ и их прекурсоров, и препараты с объемной долей этилового спирта более 25% в эксперимент включать не планируется.

Как отмечается в пояснительной записке к законопроекту, дистанционная продажа рецептурных лекарств выгодна и для граждан, так как повысит доступность для них данных препаратов, что особенно актуально в условиях пандемии, а для отдельных категорий, например маломобильных граждан и лиц с хроническими заболеваниями, – и в спокойное с эпидемиологической точки зрения время, и для бизнеса – аптеки смогут расширить каналы продаж и клиентскую базу.

Работники аптек отмечают, что при обработке интернет заказов количество запросов о покупке рецептурных ЛП в среднем в три раза выше, чем запросов на безрецептурные лекарства. Такой заказ обязательно собирается покупателю, но не всегда доходит до оплаты. Многие забывают свои рецептурные бланки, либо пытаются обойти законы.

В настоящее время в Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» уже внесены поправки, устанавливающие правила проведения трехлетнего эксперимента по осуществлению дистанционной розничной торговли рецептурными лекарственными препаратами (в том числе по электронным рецептам). Экс-

перимент стартует с 1 марта 2023 года на территориях Москвы, Московской и Белгородской областей в соответствии с Федеральным законом от 20 октября 2022 г. № 405-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Выбор регионов объясняется тем, что пока только эти три российских региона создали информационные системы, которые позволяют обеспечить хождение электронных рецептов на лекарства.

Перечень рецептурных препаратов, которые могут быть объектом «экспериментальной» дистанционной продажи, утвердит Минздрав России (в частности, предполагается прямой запрет на онлайн-продажи наркотических, психотропных, сильнодействующих, радиофармацевтических препаратов, иммунобиологических лекарственных препаратов (ИБЛП), препаратов с более чем 25% этанола, термолабильных с условиями хранения при температуре ниже +15 градусов и тех препаратов, которые изготавливаются в аптеке). Кроме того, вне эксперимента останутся «льготные» рецептурные препараты, которые отпускаются бесплатно или со скидкой.

Перечень требований к аптекам, которые решат участвовать в эксперименте, утвердит Правительство РФ (от участия в эксперименте можно будет в любой момент отказаться), регионы будут вправе установить «местные» особенности проведения эксперимента.

При доставке рецептурного лекарства покупатель должен будет предъявить курьеру документ, удостоверяющий его личность, для идентификации своей личности и установления соответствия его личности и лица, указанного в рецепте (законного представителя, уполномоченного лица).

Дистанционная розничная торговля ЛП по рецептам в форме электронного документа открывает новые дополнительные возможности по совершенствованию медицинского и фармацевтического обслуживания, это – одно из условий для дистанционной продажи рецептурных лекарств.

Суть электронного рецепта в том, чтобы сохранить информацию о лечении, которое врач назначил пациенту. Он создается в медицинской информационной системе врача, подписывается его усиленной квалифицированной электронной подписью и передается по защищенным каналам. Через них его увидит фармацевт, к пациенту он поступит в личный кабинет на портале госуслуг, кроме того, сведения о нем будут доступны Росздравнадзору, который всегда сможет проверить, соответствует ли выписанный препарат требованиям клинических рекомендаций.

Оформление рецептов в форме электронного документа, подписанного усиленной квалифицированной электронной подписью (УКЭП) врача, почти на все виды рецептурных ЛП стало возможным с 2019 года согласно приказу МЗ РФ от 14 января 2019 г. № 4н (в настоящее время утратил силу). В настоящее время требования к оформлению рецептов в форме электронного документа детально регламентированы приказом Минздрава России от 24 ноября 2021 г. №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов».

В Москве схема получения и использования электронного рецепта в соответствии с Приказом Департамента здравоохранения г. Москвы от 28 декабря 2020 г. № 1488 «Об утверждении Регламента взаимодействия участников информационного взаимодействия при формировании и использовании рецептов на лекарственные препараты, сформированных в форме электронных документов» предусматривает, что по желанию пациента ему выдается не бумажный, а электронный рецепт, подписанный усиленной квалифицированной электронной подписью (УКЭП) медицинского работника. При этом по просьбе пациента также может быть выдан дубликат рецепта на бумажном носителе. Оформленный рецепт регистрируется в единой медицинской информационно-аналитической системе Москвы (ЕМИАС). При регистрации ему присваивается уникальный идентификатор: серия и номер рецепта – для всех зарегистрированных в ЕМИАС рецептов действует единая нумерация.

Также для каждого рецепта формируется уникальный идентификационный код (УИК), который используется для авторизации его держателя при получении препарата в АО. Уникальный код рецепта в машиночитаемом формате (QR-код рецепта), который нужно предъявить в аптеке, чтобы приобрести лекарство, можно получить в личном кабинете пациента на портале госуслуг Москвы (код можно скачать и распечатать) или в приложении ЕМИАС.ИНФО. И распечатанный код, и скриншот экрана с кодом пациент может передать доверенному лицу для приобретения им лекарства для пациента. Данный порядок позволяет «не привязывать» пациента к определенной аптеке, за исключением случаев по льготному обеспечению.

Использование УИК пока еще не получил повсеместного распространения. Так, в Иркутской области к системе «Электронный рецепт» подключено 35 АО Иркутской области, ежедневно в области выписывают 6-8 тысяч электронных рецептов, что составляет около 70% всех рецептурных назначений, внедрена выписка электронных рецептов на льготные ЛП. Однако отсутствие необходимой IT-инфраструктуры ограничивает возможности приобретения ЛП в предпочтительной аптеке. Врач выписывает рецепт, который отображается в локальной системе, а пациент, приходя в прикрепленную аптеку и предоставляя данные СНИЛС, получает ЛП.

Представители фармацевтической отрасли полагают, что установить соответствующий экспериментальный правовой режим (ЭПР) нужно как можно скорее, чтобы отработать процесс дистанционной продажи и доставки на дом рецептурных препаратов и при положительных результатах запустить его по всей стране. При этом регионам, по их мнению, следует более активно внедрять электронные рецепты, тем более, что система электронных рецептов является составной частью единого цифрового контура в здравоохранении, который должен быть создан на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения до 2024 года (это предусмотрено федеральным проектом «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе ЕГИСЗ» национального проекта «Здравоохранение», а

также Распоряжением Правительства РФ от 29 декабря 2021 г. № 3980-р «Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации здравоохранения» [1, 5, 6].

Заключение. Интернет-услуги аптек – это один из дополнительных каналов коммуникации с потребителем, который позволяет предоставить потребителям возможность оперативно найти информацию о препарате, сравнить характеристики и сделать выбор. Анализ нормативно-правовой базы, заинтересованность участников фармацевтического рынка и современные тенденции в области дистанционной торговли свидетельствуют, что электронная коммерция в области фармации имеет значительные перспективы применительно к различным сегментам фармацевтической продукции. Динамика развития электронной коммерции вообще и аптечной в частности позволяет сделать прогноз о вероятности формирования специализированных фармацевтических маркетплейсов на базе крупных аптечных сетей, а также развитие сотрудничества аптек с логистическими сервисами.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Клиническая фармакология. Фармация

ЛИТЕРАТУРА

1. Об обращении лекарственных средств: федеральный закон N 61-ФЗ от 12.04.2010 // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (Дата обращения: 17.02.2023)
2. Об утверждении Правил выдачи разрешения на осуществление розничной торговли лекарственными препаратами для медицинского применения дистанционным способом, осуществления такой торговли и доставки указанных лекарственных препаратов гражданам и внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации по вопросу розничной торговли лекарственными препаратами для медицинского применения дистанционным способом: постановление Правительства РФ № 697 от 16 мая 2020 г. // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_352724/794a4e1a36cd1030400b43c44e8b6e4e2fc8d414/ (Дата обращения: 17.02.2023)
3. О внесении изменений в Правила выдачи разрешения на осуществление розничной торговли лекарственными препаратами для медицинского применения дистанционным способом, осуществления такой торговли и доставки указанных лекарственных препаратов гражданам: постановление Правительства РФ № 827 от 31 мая 2021 г. // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385619/92d969e26a4326c5d02fa79b8f9cf4994ee5633b/ (Дата обращения: 17.02.2023)
4. Об утверждении Регламента взаимодействия участников информационного взаимодействия при формировании и использовании рецептов на лекарственные препараты, сформированных в форме электронных документов: приказ Департамента здравоохранения г. Москвы № 1488 от 28 декабря 2020 г. // Гарант.ру: сайт. URL: <https://base.garant.ru/400283280/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> (Дата обращения: 17.02.2023)
5. Фотеева А. В., Баршадская О. С., Ростова Н. Б. Процедура взаимного признания при регистрации лекарственных препаратов: новые вызовы или возможности // Научно-производственный рецензируемый журнал. 2022. Том 11. N 1. С. 159-164.

SUMMARY

REMOTE SALES OF DRUGS: OPPORTUNITIES AND PROSPECTS

Khizbullina L.R., 5th year student

Supervisor: **Fedorova N.V.**, Ph.D. PhD, Senior Lecturer

Irkutsk State Medical University

664003, Irkutsk, st. Karla Marksa str., 10 Russian Federation

E-mail: lilkhizbullina@mail.ru

The article presents the results of systematization of regulatory and literary sources on the sale of medicines using e-commerce technologies, as well as the prospects for the implementation of on-line sales of medicines in the Russian Federation.

Keywords: *e-commerce, pharmaceutical marketplaces, medicines, distance selling, pharmaceutical business.*

REFERENCES

1. On the circulation of medicines: federal law N 61-FZ dated April 12, 2010 // ConsultantPlus: website. Available at :https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (Accessed: 17.02.2023).(in Russ)
2. On approval of the Rules for issuing permits for the remote retail trade of medicinal products for medical use, such trade and delivery of these medicinal products to citizens, and amendments to certain acts of the Government of the Russian Federation on the issue of remote retailing of medicines for medical use: decree of the Government of the Russian Federation N. 697 of May 16, 2020 // ConsultantPlus: website. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_352724/794a4e1a36cd1030400b43c44e8b6e4e2fc8d414/ (Accessed: 17.02.2023).(In Russ)
3. On amendments to the Rules for issuing permits for the remote retail trade of medicinal products for medical use, such trade and delivery of these medicinal products to citizens: decree of the Government of the Russian Federation N 827 of May 31, 2021 // ConsultantPlus: website. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385619/92d969e26a4326c5d02fa79b8f9cf4994ee5633b/ (Accessed: 17.02.2023).(In Russ)

4. On approval of the regulations for the interaction of participants in information interaction in the formation and use of prescriptions for medicines formed in the form of electronic documents: order of the Moscow Department of Health N 1488 of December 28, 2020 //Garant.ru: website. Available at: <https://base.garant.ru/400283280/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> (Accessed: 17.02.2023). (In Russ)

5. Foteeva A. V., Barshadskaya O. S., Rostova N. B. Mutual recognition procedure for drug registration: new challenges or opportunities // Scientific and production peer-reviewed journal. 2022. Vol. 11. N 1. P.159-164. (In Russ)

УДК 174.4

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОДВИЖЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ ОТ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ДО ПОТРЕБИТЕЛЯ

Хорунжая А.А., асп. 1 года обучения (ORCID:0000-0002-5901-0313, ResearcherID: HNB-4729-2023)

Руководитель: **Неронова М.Ю.**, к.филос.наук, доцент кафедры социально-гуманитарных дисциплин

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, Российская Федерация

E-mail: anastasiya.horunzhaya@spcru.ru

В статье рассмотрены этические аспекты продвижения лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента на фармацевтическом рынке. Рассмотрены основные понятия этики и деонтологии фармацевтической деятельности, особенности и проблематика фармацевтической деонтологии. Проведен анализ нормативно-правовых документов, регламентирующих деятельность субъектов фармацевтического ретейла и обеспечивающих использование лекарственных средств и других товаров аптечного ассортимента потенциальными потребителями.

Ключевые слова: *фармацевтическая деятельность, фармацевтическая этика, деонтология, товары аптечного ассортимента, этика рекламы, фармацевтические аспекты биоэтики.*

Современный российский фармацевтический рынок претерпевает качественные изменения и активно растет. Внедряя новые технологии производства и продвижения препаратов, отечественные производители стремятся повысить свою конкурентоспособность. С каждым годом возрастает число регистрируемых в мире и в нашей стране лекарственных средств (далее-ЛС) и других товаров аптечного ассортимента. Вместе с тем среди продвигаемых на рынок и циркулирующих (представленных) на нем ЛС далеко не все достаточно полно и объективно охарактеризованы по критериям эффективности, безопасности и экономической целесообразности использования [3].

Все чаще возникает необходимость в специалистах по проведению клинических испытаний, регистрации лекарственных средств. Возросла потребность в кадрах по производству лекарственных препаратов: прежде всего это провизоры – контролеры качества технологи.

Повышается и уровень требований к компетентности кадров. В числе требований, предъявляемых к специалистам по препаратам аптечного ассортимента, – знание специфики маркетинга и рекламы, направленной на целевую аудиторию – конечного потребителя. Если же речь идет о продвижении препаратов госпитальной группы, дорогих или редко применяемых лекарственных средствах, то основной акцент делается на особенностях работы с лидерами мнений и опыте участия в тендерных закупках [3].

По сравнению с другими секторами рынка, эта отрасль является чрезвычайно динамичной, высокотехнологичной, требующей от профессионала постоянного повышения уровня своей компетентности. Главной целью этических критериев продвижения лекарственных средств на рынок является оказание поддержки и содействие улучшению медико-санитарной помощи путем рационального использования лекарственных средств.

Целью исследования является анализ внедрения этических аспектов продвижения лекарственных средств на фармацевтическом рынке от производителя до потребителя.

В качестве метода исследования использовался контент-анализ.

Продвижение на рынок – термин, относящийся ко всем видам информационно-рекламной деятельности, которая имеет целью стимулировать назначение, поставку, закупку и использование ЛС и помогает рационализировать сам рынок.

Можно выделить следующие принципы продвижения ЛС на рынок с этической точки зрения:

1) информационно-рекламная деятельность должна проходить в рамках национальной политики в области здравоохранения и осуществляться в соответствии с национальным законодательством, а также добровольными этическими кодексами;

2) все информационно-рекламные материалы обязательно должны быть надежными, точными, достоверными, содержательными, сбалансированными, современными, доказательными и со вкусом оформленными. Важно отметить, что в рекламных материалах не должны содержаться формулировки и непроверенные выводы, вводящие в заблуждение. Нельзя опускать какую-нибудь часть информации, что может повлечь за собой неоправданный риск или неоправданное назначение лекарства;

3) слово «безопасно» должно использоваться лишь по отношению к лекарствам, которые прошли надлежащую проверку;

4) сравнение лекарств должно проводиться на основе реальных фактов, быть беспристрастным и аргументированным;
 5) научные данные должны предоставляться лицам, назначающим ЛС, а также всем тем, кто имеет право на их получение;

6) информационно-рекламная деятельность не должна ставиться в зависимость от финансовых или материальных выгод, которые могут предоставляться практикующим врачам [4,5].

В сфере международного рекламного бизнеса существуют определенные ограничения этического характера. Так, в соответствии с законодательством о рекламе в странах Европейского Союза запрещается, например, реклама лекарственных препаратов в средствах массовой информации посредством выступлений врача, который говорит о показаниях, дозировках данного лекарственного средства и т.д. Это противоречит принципам врачебной этики и может повлечь за собой лишение права заниматься врачебной деятельностью. Кроме того, в странах Европейского Союза установлены и такие требования к рекламе: она не должна побуждать пациента отказываться от визита к врачу; лекарственные средства не могут представляться в рекламных роликах как абсолютно безопасные и наилучшие; нельзя сравнивать рекламируемый препарат с другими, нельзя привлекать в рекламных целях популярных людей, которые бы сказали, например, что предпочитают одно лекарственное средство другому и т.п.

Надлежащая реклама должна не только соответствовать всем установленным правовым нормам, но и отвечать основным требованиям фармацевтической деонтологии, но и содержать информацию об адресном обращении в случае возникновения проблем. Реклама для широких слоев населения не должна включать информацию о препаратах, применяемых против тяжелых состояний и болезней, которые компетентен лечить только квалифицированный врач. В некоторых странах идут к утверждению списков таких состояний. Но, например, в России такого списка нет. И если проанализировать рекламу в СМИ, то можно услышать информацию о средствах лечения самых тяжелых состояний и болезней. С этической точки зрения реклама не должна злоупотреблять заботой людей о своем здоровье.

В последнее время сформировались негативные тенденции относительно поведения на фармацевтическом рынке производителей лекарственных средств. Случаи недобросовестной конкуренции, следует пресекать. Любые действия хозяйствующих субъектов, направленные на получение преимуществ и противоречащие законодательству и требованиям добросовестности (в частности, этическим требованиям разумности и справедливости), могут причинять и причиняют убытки другим хозяйствующим субъектам, в том числе наносят вред репутации и должны быть наказуемы [6].

Недобросовестная конкуренция проявляется:

- в виде распространения ложных, искажённых сведений;
- при введении в заблуждение по характеру, месту, способу производства, потребительским качествам, количеству товара;
- при некорректном сравнении субъектов, производящих фармацевтические товары;
- при продаже, обмене и введении в оборот товара, если при этом незаконно используются результаты интеллектуальной деятельности, принадлежащей другим субъектам.

Важным элементом этических основ фармацевтической отрасли является деятельность дистрибьютеров, работающих на рынке продаж фармацевтической отрасли. Какой может быть этическая конкуренция на рынке оптовых продаж аптечных товаров? Надлежащая дистрибьютерская практика (Good Distribution Practice – GDP) должна гарантировать:

- что лекарственные препараты передаются в розничную продажу без какого-либо изменения их свойств;
- что соблюдаются все условия хранения лекарственных препаратов, включая их транспортировку исключающую контаминацию (загрязнение) другими препаратами;
- что лекарственные препараты хранятся надлежащим образом в безопасных и надлежащих помещениях;
- доставку необходимых товаров по соответствующим адресам в течение удовлетворительного периода времени;
- своевременное изъятие любого некачественного лекарственного препарата;
- создание эффективной методики противодействия появлению недоброкачественной или фальсифицированной продукции и её отзыву [7].

Интеграция дистрибуции с производственным сегментом в фармацевтической сфере неэффективна, она может приносить негативный эффект. Эксклюзивный сбыт одной дистрибьютерской компании возможен, но это не ведёт к росту объема выпускаемой продукции. Сотрудничать с другими дистрибьютерами (например, в условиях российской конкуренции) можно, применяя ценовой фактор. Можно предположить, что и в будущем серьезной интеграции не будет. Выгода слишком специфична и может быть распространена только на отдельных участников фармацевтического рынка. Поэтому в перспективе вопросы этической ответственности дистрибьютерской деятельности с производственным сегментом будут только актуализироваться.

Современный дистрибьютер – это не тот, кто доставляет товар в аптеку. Сегодняшняя конъюнктура фармацевтического рынка такова, что успешный дистрибьютер стремится не ограничивать свою сферу деятельности только доставкой товара в аптеку (как это было раньше). Теперь он становится партнёром и помощником аптеки, и возникает спектр моральных вопросов. Например, несёт ли моральную ответственность дистрибьютерская организация? Может ли официальная организация быть субъектом морали? Важно отметить, что деятельность организации фармацевтического ретейла регулируется законом, а не сферой морали. Важно понимать в каком соотношении находятся моральные нормы, регулирующие бизнес вообще и дистрибьютерскую деятельность, в частности [8].

Этические кодексы дистрибьютера содержат как положения, касающиеся этических принципов ведения бизнеса вообще (честность, порядочность, ответственность, уважение к нормам закона и т.д.), так и моральные обязательства по

отношению к клиентам (чаще всего выражаются переформулированным правилом морали: относиться к клиентам так же хорошо, как я бы хотел, чтобы относились ко мне).

То есть здесь заложен моральный минимум. И кодекса недостаточно для того, чтобы выполнить руководства для морального поведения, потому что гарантия служения профессии или фирме может не помешать членам профессии действовать в ущерб населению.

На сегодняшний день коллизия между этическими нормами ведения бизнеса и биоэтическими нормами в фармации очень остра. Современные взгляды в рамках биоэтики налагают особую ответственность на фармацевтов за обеспечение качественной фармацевтической продукцией.

Надлежащая аптечная практика, согласно ВОЗ (Good Pharmacy Practice – GPP), требует, чтобы:

- 1) первой задачей, стоящей перед фармацевтом, было благосостояние больного независимо от места нахождения;
- 2) основной деятельностью аптеки являлось обеспечение больных лекарствами и другими изделиями медицинского назначения, соответствующей информацией;
- 3) составной частью деятельности фармацевта являлось содействие рациональному и экономному назначению и правильному использованию ЛС;
- 4) каждый элемент аптечной услуги был ориентирован на отдельную личность, был четко определен и эффективно доведен до каждого участника.

Ещё одна этическая проблема – это отношения провизора и производителя ЛС. Провизор, вступая с производителями фармакологической продукции и посредниками в переговоры, должен оставаться беспристрастным, самостоятельным и свободным от экономического влияния. Однако, не редки случаи, когда производители пытаются заинтересовать аптечных работников в продвижении определённых групп препаратов, часто независимо от их качеств. Если такая тенденция становится явной, доверие общества к провизору падает.

Без сомнения, требуется этическое регулирование отношений провизора и пациента (покупателя), провизора и врача. Больной, в зависимости от своего состояния, интеллектуального развития, личностных особенностей может быть раздражительным, непонятливым, упрямым, озлобленным, может быть болен инфекционным заболеванием или быть зависимым от действий наркотических средств. Этика требует от аптечного работника самообладания и отзывчивости, причем демонстрируемых в единстве [9].

Также возникает этическая двусмысленность по отношению к врачебным ошибкам. С одной стороны, провизор (фармацевтический работник) не должен молча исправлять ошибки врача, не поставив в известность самого врача и пациента, хотя иногда для этого нет организационной возможности. Разночтения в рекомендациях врача и провизора могут вызвать ненужную нервозность, двусмысленность.

Провизору (фармацевту) не следует допускать нелестных замечаний о некомпетентных действиях врача – это снижает уровень доверия к медицине в целом. И от провизора требуется такт, твердость в жестких условиях рынка. При этом взвешенная этическая позиция провизора-фармацевта непосредственно влияет на благо пациента [10,11].

Заключение. В фармацевтической этике, как и в биоэтике в целом, ключевыми являются действия, направленные на соблюдение принципов уважения автономии человека, правдивости, конфиденциальности. Эти ориентиры, как маяки, как компас, которые требуется устанавливать в деятельности всех субъектов фармацевтического рынка [12].

Таким образом, задачи, которые призвана решать этика реализации товаров аптечного ассортимента, должны сочетать в себе три основных компонента:

во-первых, участвовать в формировании и развитии личности фармацевтического работника, способствовать оптимизации психологического климата на предприятиях отрасли, субъектах фармацевтического ретейла, а также оказывать определенное воздействие на личность потребителя, что ставит психологию аптечных продаж в один ряд с другими средствами идеологической работы.

Во-вторых, этические аспекты аптечных продаж не могут быть увязаны с социальными и экономическими задачами, стоящими перед здравоохранением в целом и фармацевтической отраслью в частности. С одной стороны, к обеспечению стабильного снабжения населения и лечебно-профилактических организаций лекарственными препаратами и изделиями медицинского назначения в обширном ассортименте при высокой культуре обслуживания, а с другой – к получению прибыли и улучшению условий труда и быта работников отрасли.

В-третьих, практика показывает, что очень важно после выведения ЛС на рынок проводить дальнейший мониторинг его эффективности и безопасности, а также доводить полученную информацию до всех участников рынка обращения лекарственных средств. Кроме того, в случае выявления серьезных побочных эффектов своевременно рассматривать вопросы и принимать решения о целесообразности оставления таких ЛС на рынке.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.07 Философские проблемы в медицине и здравоохранении

ЛИТЕРАТУРА

1. О рекламе: Федеральный закон № 38-ФЗ от 13.03.2006. Действующая редакция от 05.12.2022 // КонсультантПлюс: сайт. URL: <http://www.consultant.ru/popular/advert/> (Дата обращения 11.02.2023).
2. Этический кодекс фармацевта // Экономика фармации: сайт. URL: http://www.ecopharmacia.ru/publ/farmaceuticheskij_menedzhment/farmaceuticheskaja_deontologija/ehicheskiy_kodeks_farmacevta/23-1-0-85. (Дата обращения 11.02.2023).

3. Бобылева Е. Д., Ломия С. Б. Философия и фармация. Фармацевтическая биоэтика // Вестник науки. 2022. N 12 (57). С. 426-431.
4. Гайсаров А. Х. Правовой статус информирования покупателей как фармацевтической услуги, предоставляемой в аптечных организациях // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. N 4. С. 140-143.
5. Григорян С. Л. Этические кодексы фармацевта: история и современность // Ремедиум. 2004. N 6. С. 46–50.
6. Дмитришак М. В. Роль этического кодекса российского фармацевта в трудовой деятельности провизора и фармацевта // Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. 2022. N 3 (32). С. 3-4.
7. Макарейко Н. В. Правовые риски цифровизации оказания медицинской помощи // Юридическая наука и практика: Вестник Нижегородской академии МВД России. 2022. N 1 (57). С. 67–74. doi.org/10.36511/2078-5356-2022-1-67-74
8. Мохов А. А. Биоправо и стратегия его развития в Российской Федерации // Актуальные проблемы российского права. 2022. N 2. С. 201–210. doi.org/10.17803/1994-1471.2022.135.2.201-210
9. Петрова С. В., Кононова С. В., Пономарева А. А., Жукова О. В. Шаленкова Е. В., Чеснокова Н. Н., Богомолова Л. С., Дадус Н. Н. Фармацевтическое консультирование: эффективность и безопасность. // Ремедиум. 2019. N 11: С. 40-46. doi.org/10.21518/1561-5936-2019-11-40-46
10. Рыжова О. А. Проблемы консультационного сопровождения безрецептурного отпуска лекарственных препаратов // Медицинский вестник Башкортостана. 2016. N 5(65). С.49–53.
11. Сасыкин К. Ю. Принудительное лицензирование на фармацевтическом рынке: история и практика // Сибирское юридическое обозрение. 2022. N 3. С. 267-280.
12. Трофимова Е. О. Проблема профессиональной автономии фармацевтов и этический кодекс FIP // Ремедиум. 2015. N 7(8). С. 20–25. doi.org/10.19073/2658-7602-2022-19-3-267-280
13. Хайдарова С. Х., Мажидов Ш. Ф. Становление правовых аспектов регулирования биомедицинских обследований: история и современность // Science and Education. 2023. N 4. С. 1274-1284.
14. Хохлов А. Л., Сычёв Д. А. Концепция пациентоориентированности в медицине и фармации // Пациентоориентированная медицина и фармация. 2023. N 1(1). С. 1–4. doi.org/10.37489/2949-1924-0001
15. Юдакова Т. В. Этический смысл взаимоотношений провизора и врача // Scientist. 2018. N 1(1). С.76-79.

SUMMARY

ETHICAL ASPECTS OF DRUG PROMOTION ON THE PHARMACEUTICAL MARKET FROM THE MANUFACTURER TO THE CONSUMER

Khorunzhaya A.A., 1st year postgraduate student (ORCID: 0000-0002-5901-0313, ResearcherID: HNB-4729-2023)

Supervisor: **Neronova M.Yu.**, Candidate of Philosophical Sciences,
Associate Professor of the Department of Social and Humanitarian Disciplines
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197022, St. Petersburg, st. Professor Popov, 14, lit. A, Russian Federation

E-mail: anastasiya.horunzhaya@spcpu.ru

The article considers the ethical aspects of promoting medicines and pharmacy products on the pharmaceutical market. The basic concepts of ethics and deontology of pharmaceutical activity are considered, to study the features, as well as the problems of pharmaceutical deontology. The analysis of legal documents regulating the activities of pharmaceutical retail entities and ensuring the use of medicines and other pharmacy products for the benefit of man and society has been carried out.

Keywords: *pharmaceutical activity, pharmaceutical ethics, deontology, pharmacy products, advertising ethics, pharmaceutical aspects of bioethics.*

REFERENCES

1. On advertising: Federal Law No. 38-FZ of March 13, 2006. The current edition of 12/05/2022 // ConsultantPlus: website. Available at: <http://www.consultant.ru/popular/advert/> (Accessed 02/11/2023).
2. Code of ethics of a pharmacist // Economics of Pharmacy: website. Available at: http://www.ecopharmacia.ru/publ/farmaceuticheskij_management/farmaceuticheskaja_deontologija/eticheskij_kodeks_farmacevta/23-1-0-85. (Accessed 11.02.2023).
3. Bobyleva E. D., Lomiya S. B. Philosophy and pharmacy. Pharmaceutical bioethics. // Bulletin of Science. 2022. N 12 (57). P. 426-431.
4. Gaisarov A. Kh. Legal status of informing customers as a pharmaceutical service provided in pharmacy organizations // Health and education in the XXI century. 2018. . N 4. P. 140-143.
5. Grigoryan S. L. Ethical codes of a pharmacist: history and modernity // Remedium. 2004. N. 6. P. 46–50.
6. Dmitrishak M. V. The role of the ethical code of the Russian pharmacist in the work of a pharmacist and a pharmacist // Healthcare of Yugra: experience and innovations. 2022. N. 3 (32). P. 3-4.
7. Makareiko N. V. Legal risks of digitalization of medical care // Legal science and practice: Bulletin of the Nizhny Novgorod academy of the Ministry of internal affairs of Russia. 2022. N 1 (57). P. 67–74. <https://doi.org/10.36511/2078-5356-2022-1-67-74>
8. Mokhov A. A. Biolaw and the strategy of its development in the Russian Federation // Actual problems of Russian law. 2022. No. 2. P. 201–210. doi.org/10.17803/1994-1471.2022.135.2.201-210
9. Petrova S. V., Kononova S. V., Ponomareva A. A., Zhukova O. V. Shalenskova E. V., Chesnokova N. N., Bogomolova L. S., Dadus N. N. Pharmaceutical consulting: efficiency and safety. // Remedium. 2019. N 11 P. 40-46. doi.org/10.21518/1561-5936-2019-11-40-46

10. Ryzhova O. A. Problems of consulting support for non-prescription drugs // Medical Bulletin of Bashkortostan. 2016. N 5(65). P.49–53.
11. Sasykin K. Yu. Compulsory licensing in the pharmaceutical market: history and practice // Siberian Legal Review. 2022. N 3. S. 267-280.
12. Trofimova E. O. The problem of professional autonomy of pharmacists and the FIP code of ethics // Remedium. 2015. N 7(8). P. 20–25. <https://doi.org/10.19073/2658-7602-2022-19-3-267-280>
13. Khaidarova S. Kh., Mazhidov Sh. F. Formation of legal aspects of regulation of biomedical examinations: history and modernity.// Science and Education. 2023. N 4. P. 1274-1284.
14. Khokhlov A. L., Sychev D. A. The concept of patient orientation in medicine and pharmacy // Patient-oriented medicine and pharmacy. 2023. N 1(1). P. 1–4. doi.org/10.37489/2949-1924-0001
15. Yudakova T. V. The ethical meaning of the relationship between a pharmacist and a doctor //Scientist. 2018. N 1(1). С. 76-79.

УДК 614.27.007

**АНАЛИЗ ДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ
АНАЛИТИЧЕСКИХ ПЛАТФОРМ СУБЪЕКТАМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЕТЕЙЛА**

Хорунжая А.А., асп. 1 года обучения (ORCID: 0000-0002-5901-0313, ResearcherID: HNB-4729-2023)

Руководитель: **Умаров С.З.**, д. фарм. н., профессор заведующий кафедрой медицинского
и фармацевтического товароведения (ORCID: 0000-0003-0771-6143)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, Российская Федерация

E-mail: anastasiya.horunzhaya@spcru.ru

В статье рассматривается возможность решения задачи анализа значительного объема данных, характеризующих фармацевтическую деятельность на базе аналитической платформы. Дается обоснование практическому применению методов бизнес-аналитики, которые являются важным компонентом при моделировании бизнес-процессов аптечной организации и способствуют оптимизации трудовых функций специалистов в области управления фармацевтической деятельностью, объективной оценке степени эффективности управления, конкурентоспособности организации розничной торговли лекарственными препаратами, а также позволяет структурировать систему управленческих решений для оптимизации финансово-экономической деятельности аптечного предприятия.

Ключевые слова: *фармацевтическая деятельность, аналитическая платформа, субъекты фармацевтического ретейла, динамические показатели, аптечная организация, лекарственные препараты, товары аптечного ассортимента.*

В условиях постоянно растущей конкурентной среды на фармацевтическом рынке повышение эффективности деятельности фармацевтического предприятия становится уже невозможным без использования современных подходов к управлению эффективным развитием организации. Эффективное управление процессами розничных продаж фармацевтических товаров позволяет современному фармацевтическому предприятию ускорять товарооборот за счет уменьшения излишков фармацевтических товаров, снижать риски возможных убытков в связи с истечением сроков годности фармацевтических товаров, минимизировать расходы на хранение динамических запасов фармацевтических товаров, что приводит к росту показателей эффективности его экономической деятельности. Таким образом, знание и использование соответствующих подходов управления эффективным развитием фармацевтических организаций имеет в современных условиях очень важное научно-практическое значение.

Один из способов оптимизации экономических показателей субъектов фармацевтического ретейла – снижение постоянных затрат на фоне уменьшения сроков оборачиваемости товара. Для решения этой задачи автоматизированные системы управления товаром становятся практически незаменимым инструментом, позволяя на основе математических методов проанализировать структуру товара, определить наиболее «ходовые» и «непрофильные» позиции, сократить объемы закупок без вреда для товарооборота. Важным компонентом информационных систем в фармацевтической отрасли являются аналитические платформы, которые необходимы для стратегического планирования и прогнозирования продаж.

Аналитические платформы представляют собой специализированное программное решение (или набор решений), которое содержит в себе все инструменты для осуществления процесса извлечения закономерностей из данных: средства консолидации информации в едином источнике (хранилище данных), извлечение, преобразование, трансформацию данных.

Цель данного исследования заключается в обосновании возможности применения отечественной свободно распространяемой аналитической платформы для решения аналитических задач в сфере фармацевтической деятельности.

Материалы и методы. Настоящее исследование проводилось на базе апостериорных материалов предоставленных аптечными организациями (г. Санкт-Петербург). Для определения значений динамических показателей фармацевтической деятельности в качестве исходных данных были использована информация с контрольно-кассовых машин (ККМ), о реализации товаров (без указания конкретных наименований) накопленная за 1 месяц в формате xls.

В качестве методов исследования использовались контент-анализ, метод поиска и патентной аналитики.

В качестве материала исследования выступает свободно распространяемая аналитическая Low-code платформа Loginom Academic 6.5 для создания законченных прикладных решений в области анализа данных, учитывающая все ключевые факторы, существующие в фармацевтическом ритейле.

Результаты и обсуждение. В фармацевтических организациях, соответствующих в едином цифровом пространстве должны быть объединены четыре основных компонента: ресурсы, информационные системы, процессы и корпоративная культура. По мнению авторов, переход к цифровой трансформации приведет к тому, что в сфере фармацевтического ритейла будет принят омниканальный клиентский подход, что будет способствовать интеграции цифровых точек соприкосновения.

Наряду с решением важной социальной миссии в части оказания медицинской помощи, фармацевтическая деятельность включает целый ряд не менее важных и сложных функций, к числу которых следует отнести:

- розничная реализация лекарственных средств и изделий медицинского назначения;
- мелкооптовый отпуск лекарственных средств и изделий медицинского назначения в медицинские организации государственной и иной формы собственности;
- обеспечение декретированных категорий граждан лекарственными препаратами;
- изготовление лекарственных средств по индивидуальным прописям врачей;
- обеспечение медицинскими газами;
- организация лекарственного обеспечения по вопросам гражданской обороны и в условиях чрезвычайных ситуаций;
- предоставление базы для прохождения производственной практики при подготовке провизоров и фармацевтов.

В этих условиях, одной из проблем, которую приходится решать в процессе управления фармацевтической деятельностью является то, что в повседневной практике исходная информация, сопровождающая бизнес-процессы аптечной организации, не предназначена для целей анализа и по этой причине представляет собой достаточно «сырой» материал, требующий предварительной обработки специальными методами, включая их выборку, очистку и трансформацию.

На наш взгляд метод оперативного мониторинга показателей деятельности субъектов фармацевтического ритейла является наиболее современным инструментом для обеспечения внутренних бизнес – процессов. Именно аналитические платформы позволяют перерабатывать и визуализировать импортированную информацию, формируя бизнес-отчет в режиме реального времени.

Использование комплексного специализированного программного решения (аналитической платформы), которое содержит в себе все инструменты для осуществления процесса извлечения закономерностей из данных: средства консолидации информации в едином источнике (хранилище данных), извлечение, преобразование, трансформацию данных, алгоритмы.

Проанализировав представленные в свободном доступе аналитические платформы было принято решение использовать отечественную свободно распространяемую аналитическую Low-code платформу Loginom Academic 6.5. (<https://loginom.ru/downloads>) – универсальный аналитический инструмент, предназначенный для решения широкого спектра бизнес-задач.

При помощи компонентов, входящих в меню аналитической платформы Loginom версии 6.5 нами проведен анализ следующих показателей аптечной организации:

- анализ и прогнозирование спроса: краткосрочные и долгосрочные прогнозы в различных разрезах в условиях равномерного или вариативного спроса;
- автоматическое формирование заказов на основе расчетов оптимальных перемещений товаров между складами с учетом затрат на логистику и времени перевозки;
- расчёт и анализ ключевых показателей эффективности (КПЭ, КРП);
- расчёт оптимального товарного запаса с учётом рисков дефицита, сроков годности, стоимости хранения, распродаж, сезонности и трендов, праздничных дней, стоимости денежных средств и других критериев;
- управление ассортиментом: выявление топовых позиций по заданным критериям на основе кросс-ABC-XYZ-анализа; нахождение проблемных товарных групп, ранжирование поставщиков с помощью анализа товарных групп и срезов; поиск неликвидных товаров, вышедшего ассортимента, сверхзапасов с использованием анализа ассортимента.

Важно отметить, что наибольший интерес для нас представляет конструирование интерактивных многоуровневых форм ввода данных, управление жизненным циклом и динамический расчёт показателей.

Рассматривая результаты проведенного нами исследования, следует отметить, что сформированные в ходе его результаты позволили получить количественные показатели, предметно характеризующие фармацевтическую деятельность, а также имели динамический характер так как привязаны к фактору времени (часы, дни недели). В частности, показатель «Количество чеков» дал возможность охарактеризовать интенсивность реализации в зависимости от конкретного дня недели, что непосредственно влияет на нагрузку на персонал аптеки. На основе полученных результатов сформирован вывод, что недельная нагрузка на фармацевтическую деятельности имела характер близкий к циклическому, а именно максимальная нагрузка приходилась на этапы начала и завершения рабочей недели, в свою очередь спад наблюдался в середине рабочей недели и в выходные дни.

Важно отметить, что данный такой показатель, как «Товар на 1 чек» является практически неизменным на протяжении всей недели и составляет не более двух товарных позиций, приходящихся на единицу продажи (чека).

Особый интерес, по нашему мнению, представил анализ динамики среднего чека в разрезе рабочих часов. Обращает на себя внимание, что средний чек предсказуемо растет в от начала рабочего дня к его середине, стабилизируется примерно до 18.00, затем идет объективное снижение и неожиданный рост к завершению рабочего дня.

Таким образом, аналитическая платформа, представляющая собой визуальный конструктор, позволяет настроить все процессы анализа (интеграция, подготовку данных, моделирование, визуализация и др.).

Заключение. Как показали результаты проведенного исследования использование аналитической платформы Loginom является перспективным направлением для количественной оценки фармацевтической деятельности на основе первичных необработанных данных.

В результате проведенного исследования удалось доказать возможность применения отечественной аналитической платформы Loginom для анализа результативности фармацевтической деятельности. Данный инструментальный позволит исключительно путем визуального моделирования без использования языков программирования разработать сценарий для определения показателей фармацевтической деятельности с учетом динамического фактора времени.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитришак М. В. Экономический анализ в деятельности аптечной организации. Критерии финансовой стабильности // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2020. N4(25). С. 3-15.
2. Занина И. А. Современные технологии бизнес-аналитики как инструмент для повышения конкурентоспособности аптечной организации // Прикладные информационные аспекты медицины. 2019. N4(22). С. 69-76.
3. Евстратов А. В., Халатян С. Г. Обоснование применения логистического подхода в управлении материальными потоками на фармацевтическом рынке. // Известия Волгоградского государственного технического университета. 2018. N10(220). С. 44-48.
4. Каминская А. В., Степанов А. С. Организационно-методические основы применения сбалансированной системы показателей в деятельности аптечной сети // Ремеднум. 2015. N5. С. 45-51.
5. Клунко Н. С. Цифровизация в фармацевтической отрасли: современное состояние и перспективы развития // Бизнес информ. 2020. N5(508). С. 329-335. doi.org/10.32983/2222-4459-2020-5-329-335.
6. Умаров С. З. Обработка и оценка качественных данных фармацевтического маркетингового рынка экономико-статистическими методами // Формулы фармации. 2020. Т. 2, N1. С. 44-52. doi.org/10.17816/phf25738.

SUMMARY

ANALYSIS OF DYNAMIC INDICATORS OF PHARMACEUTICAL ACTIVITIES WHEN USING ANALYTICAL PLATFORMS BY PHARMACEUTICAL RETAIL SUBJECTS

Khorunzhaya A.A., 1st year postgraduate student (ORCID: 0000-0002-5901-0313, ResearcherID: HNB-4729-2023)

Supervisor: **Umarov S.Z.**, Dr. Pharm. D., Professor,

Head of the Department of Medical and Pharmaceutical Commodity Science (ORCID: 0000-0003-0771-6143)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197022, St. Petersburg, st. Professor Popov, 14, lit. A, Russian Federation

E-mail: anastasiya.horunzhaya@spcpu.ru

The article discusses the possibility of solving the problem of analyzing a significant amount of data characterizing pharmaceutical activities on the basis of an analytical platform. The practical application of business intelligence methods is an important component in modeling the business processes of a pharmacy organization and contributes to the optimization of the labor functions of specialists in the field of pharmaceutical management, an objective assessment of the degree of management efficiency, the competitiveness of a drug retail organization, and also allows you to structure a system of management decisions for optimization financial and economic activities of a pharmacy enterprise.

Keywords: *pharmaceutical activity, analytical platform, pharmaceutical retail entities, dynamic indicators, pharmacy organization, medicines, pharmacy products.*

REFERENCES

1. Dmitrishak M. V. Economic analysis in the activities of the pharmacy organization. Criteria of financial stability // Health care of Yugra: experience and innovations. 2020. N4(25). P. 3-15 (In Russ).
2. Zanina I. A. Modern business intelligence technologies as a tool to improve the competitiveness of a pharmacy organization // Applied Information Aspects of Medicine. 2019. N4(22). P. 69-76 (In Russ).
3. Evstratov, A. V., Khalatyan S. G. Substantiation of the application of the logistics approach in the management of material flows in the pharmaceutical market. News of the Volgograd State Technical University. 2018. N10(220). С. 44-48 (In Russ).
4. Kaminskaya A. V., Stepanov A. S. Organizational and methodological bases for the use of a balanced scorecard in the activities of the pharmacy chain // Remedium. 2015. N5. P. 45-51 (In Russ).
5. Klunko N. S. Digitalization in the pharmaceutical industry: current state and development prospects // Business inform. 2020. N5(508) P.329-335. doi.org/10.32983/2222-4459-2020-5-329-335 (In Russ).
6. Umarov S. Z. Processing and evaluation of qualitative data of the pharmaceutical marketing market by economic and statistical methods // Formulas of Pharmacy. 2020. Vol. 2, N1. P. 44-52. DOI 10.17816/phf25738. (In Russ).

ОСОБЕННОСТИ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ, ВКЛЮЧАЯ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ГЕНОТЕРАПИИ**Черепанова А.Д.**, студ. 2 курса, **Головацкая К.Ю.**, студ. 4 курсаРуководитель: **Арсениев Н.А.**, к.б.н., доц. кафедры физиологии и патологии Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация
E-mail: alina.cherepanova@spsu.ru

В данной работе представлен обзор требований и новаций, содержащихся в нормативных материалах, отражающих особенности регистрации лекарственных средств (ЛС) на современном этапе, учитывая векторные препараты для генотерапии. Исползованные нормативные материалы освещают этапы регистрации лекарственного средства, выполнен анализ сравнения регистрации национальной и по требованиям ЕАЭС, рассмотрены преимущества и недостатки двух требований к регистрации лекарственных средств.

Ключевые слова: *процесс регистрации лекарственных препаратов, этапы регистрации, специалист по регистрации, регистрационное досье, орфанные лекарственные препараты, ускоренная процедура экспертизы.*

Новые требования к регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) после вступления Российской Федерации (РФ) в Евразийский Экономический союз (ЕАЭС) и подписания Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных препаратов, определили ряд проблем и возможностей, с которыми столкнулись специалисты по регистрации ЛП и работе с регуляторными органами [1]. Представленные перспективы по регистрации ЛП предопределяют перечень задач к реорганизации работы отдела по работе с регуляторными органами и необходимость повышения компетенции сотрудников организации-производителя с целью осуществления эффективной работы [1]. В связи с этим будет рассмотрено два вида регистрации: регистрация лекарственных средств и регистрация орфанных препаратов в части векторных.

Целью и задачами данной работы является ознакомление с основными характеристиками и особенностями процессов на всех этапах регистрации лекарственных средств, включая препараты для генотерапии, а также процессы формирования регистрационного досье лекарственного препарата и сравнительный анализ требований национальной регистрации и требований ЕАЭС. Рассмотрена ускоренная процедура экспертизы, которая применяется в отношении орфанных лекарственных средств, в том числе препаратов для генотерапии.

В исследовании в качестве источников информации использованы общедоступные публикации в рецензируемых журналах по тематическим запросам, составленным по ключевым словам выбранной тематики, официальные интернет-сайты, нормативные-правовые акты (НПА), регламентирующие порядок регистрации ЛС в РФ, ЕАЭС и зарубежных странах.

Исследуя и анализируя проблематику регистрации ЛС, рассмотрим ее для начала в историческом аспекте. Гарантия качества как производимых в России, так и ввозимых из-за рубежа ЛС является одной из основных задач государства в области охраны здоровья населения. К числу важнейших задач следует отнести не только насыщение собственного фармацевтического рынка этими ЛС, но и выход на международный фармацевтический рынок, что может быть достигнуто путем обеспечения соответствия отечественных ЛС требованиям мировых стандартов. Основная цель, которую преследует Государственная фармакопея Российской Федерации – нормирование качества ЛС, находящихся в обращении на отечественном фармацевтическом рынке [2]. Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 октября 2015 г. № 771 с 1 января 2016 года введены в действие общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи, включенные в Государственную фармакопею XIII издания [3]. Хочется отметить, что на сегодняшний день действует Фармакопея 14 издания и скоро уже выйдет даже 15.

Необходимо отметить, что значительные изменения в регулировании обращения ЛС предстоит имплементировать российским регуляторным органам совместно с коллегами из других государств – членов Евразийского экономического союза.

Президентами России, Белоруссии и Казахстана 29 мая 2014 года подписан договор о создании Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и начаты системные изменения в сфере обращения ЛС [4]. В октябре и декабре того же года Республикой Армения и Киргизской Республикой подписаны договоры о присоединении указанных сторон к ЕАЭС [5]. Статья 30 данного договора предусматривает создание в рамках Союза общего рынка ЛС, соответствующих стандартам надлежащих фармацевтических практик. Также частью 1 статьи 100 договора определено, что функционирование общего рынка ЛС в рамках Союза осуществляется в соответствии с международным договором, определяющим единые принципы и правила обращения ЛС. Соглашение о единых принципах и правилах обращения ЛС в рамках ЕАЭС заключено 23 декабря 2014 года в Москве [6].

Это соглашение имеет немаловажную роль на фармацевтическом рынке. В июле 2016 года был утвержден перечень проектов документов Евразийской экономической комиссии по вопросам регулирования общего рынка ЛС в рамках ЕАЭС, планируемых к разработке в 2016–2018 годах [7]. Следует также отметить, что ЛС, зарегистрированные в государствах-членах в соответствии с национальными требованиями, должны быть приведены в соответствие с требованиями Евразийского экономического союза до 31 декабря 2025 года.

Это значит, что с 2026 года, эта система уже будет полностью функционировать, в том числе на территории Российской Федерации – и рассмотрение новых нормативных документов, а также требований к новым лекарственным формам будут актуальны до 31 декабря 2025 года.

Обращаясь к ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств», следует отметить, что государственной регистрации подлежат [8]:

- все лекарственные препараты, впервые подлежащие вводу в обращение в Российской Федерации;
- лекарственные препараты, зарегистрированные ранее, но произведенные в других лекарственных формах в соответствии с перечнем наименований лекарственных форм, в новой дозировке при доказательстве ее клинической значимости и эффективности;
- новые комбинации зарегистрированных ранее лекарственных препаратов.

Этапы регистрации

Лекарственные средства и другие медицинские изделия проходят строгую проверку для обеспечения соответствия качеству, безопасности, эффективности и местным требованиям до их регистрации в большинстве стран [9]. Рассмотрев приложение N 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 июля 2017 г. N 409н. Процедура регистрации зарубежных и российских препаратов одинаковая.

Процедура регистрации состоит из четырех последовательных этапов:

- составление регистрационного досье, включая документы необходимые для начала клинического исследования, и сдача досье в Минздрав России;
- получение разрешения на проведение клинического исследования и его проведение в РФ;
- экспертиза качества лекарственного препарата и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата, осуществляемые после проведения его клинического исследования.

Третий этап можно условно разделить на два подэтапа:

- контроль качества препарата и утверждение Нормативного документа;
- экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения и утверждение Инструкции по медицинскому применению препарата;
- принятие решения Минздрава России о регистрации препарата, его включения в Государственный реестр лекарственных средств и выписка регистрационного удостоверения.

Регистрационное досье

Рассмотрим подробнее, что такое регистрационное досье в соответствии с тем же нормативным документом, что представлен выше. Регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в форме общего технического документа представляет собой комплект документов и материалов, состоящий из нескольких разделов – документации административного характера, химической, фармацевтической и биологической документации, фармакологической, токсикологической документации, клинической документации.

Рассмотрим подробнее, что такое регистрационное досье в соответствии с тем же нормативным документом, что представлен выше. Постановление № 593 (раздел V) устанавливает особенности внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на включенную в государственный реестр лекарственных средств фармацевтическую субстанцию, произведенную для реализации, в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов [10]. Регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в форме общего технического документа представляет собой комплект документов и материалов, состоящий из нескольких разделов – документации административного характера, химической, фармацевтической и биологической документации, фармакологической, токсикологической документации, клинической документации. Следует отметить, что препарат, содержащий одно и то же действующее вещество, зарегистрированное под другим названием, но на основании одного и того же досье, считается одним и тем же препаратом [11].

Хотелось бы также отметить некоторые важные аспекты этапов регистрации в представленной Нормативной документации:

- децентрализованная процедура регистрации осуществляется одновременно несколькими государствами-членами, в которые подано заявление о регистрации лекарственного препарата, с выбором референтного государства;
- заявитель самостоятельно осуществляет выбор референтного государства и при необходимости государства признания при подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата;
- требования к документам и данным регистрационного досье в формате общего технического документа, представляемого на регистрацию лекарственного препарата, установлены приложениями N 1-5 к настоящему Правилам;
- уполномоченный орган или экспертная организация референтного государства в случае выявления в ходе проведения процедур регистрации, подтверждения регистрации (перерегистрации), внесения изменений в регистрационное досье или процедур, связанных с регистрацией, фактов, ставящих под сомнение достоверность сведений, представленных заявителем в регистрационном досье в отношении проведенных доклинических (неклинических) исследований (испытаний) лекарственных средств и клинических исследований (испытаний) лекарственных препаратов или производства лекарственного средства, включая производство фармацевтической субстанции или организацию системы фармаконадзора, инициирует проведение фармацевтическим инспектором этого государства инспекции на соблюдение требований соответствующих надлежащих фармацевтических практик;
- при подаче заявления на регистрацию, подтверждение регистрации (перерегистрацию), приведение в соответствие с требованиями Союза лекарственного препарата заявитель должен представить в составе регистрационного досье действующий документ, подтверждающий соответствие требованиям надлежащей производственной практики Союза,

производственной площадки (производственных площадок), осуществляющей производство готовой лекарственной формы и выпускающий контроль качества лекарственного препарата, заявленного к регистрации, подтверждению регистрации (перерегистрации), приведению в соответствие с требованиями Союза.

В рамках ЕАЭС будет создан Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза с включенными в него информационными базами данных инструкций по медицинскому применению, графическому оформлению (дизайну) упаковок и нормативными документами по качеству [12].

Процедура взаимного признания – процедура регистрации ЛС, уже зарегистрированного на территории одного из государств-членов союза (референтное государство), в других государствах-членах в упрощённом порядке путем оценки экспертного отчёта референтного государства и отдельных модулей общего технического документа. При этом государства признания не проводят все экспертизы ЛП заново, а лишь оценивают данные, предоставленные референтным государством [13]. Проанализировав коллегии евразийской экономической комиссии решения от 22 декабря 2015 года N 173 Об утверждении Правил классификации медицинских изделий в зависимости от потенциального риска применения и Решение Совета ЕЭК от 12.02.2016 № 46 «О Правилах регистрации и экспертизы безопасности, качества и эффективности медицинских изделий» можно составить следующие сравнительные таблицы [14, 15].

Таблица 1 – Сравнение национальных процедур с процедурами ЕАЭС

Сравнительная характеристика	Национальная процедура РФ	Процедура ЕАЭС
Распространение регистрационного удостоверения	Россия	До 5 стран ЕАЭС
Клинические испытания с участием человека	Для медицинских изделий, не имеющих аналогов	Для медицинских изделий, не имеющих аналогов, для медизделий 3 класса и имплантируемых 2б класса
Инспекция производства во время регистрации	–	Стерильные медицинские изделия класса 2а и все медицинские изделия 2б и 3 класса

Таблица 2 – Сравнение ориентировочных сроков регистрации в национальных процедурах и процедурах ЕАЭС

Сравнительная характеристика	Национальная процедура РФ	Процедура ЕАЭС
Класс риска 1	6-10	12-20
Класс риска 2а, нестерильные	8-12	12-20
Класс риска 2а, стерильные, неимплантируемые	8-12	15-23
Класс риска 2а, стерильные, имплантируемые	8-12	31-39
Класс риска 2б	8-12	31-39
Класс риска 3	8-12	31-39

Из данных таблицы 2 можно сделать вывод, что сроки процедуры ЕАЭС гораздо дольше, чем сроки национальной процедуры РФ. Можно выявить 4 причины различия сроков данных процедур:

- требования процедуры ЕАЭС, а именно Решение Совета ЕЭК от 12.02.2016 № 46 «О Правилах регистрации и экспертизы безопасности, качества и эффективности медицинских изделий» содержат более широкий перечень документов чем национальная, поэтому требуется больше времени для подготовки;

- клинические испытания с человеком могут продолжаться более 6 месяцев;
- полный процесс инспекции производства может занимать 90 дней, включая устранение замечаний;
- заключение референтного государства должно согласоваться с государственными признаниями.

Министерством здравоохранения Российской Федерации (РФ) 31 марта 2022 года утвержден перечень редких (орфанных) заболеваний, в который в том числе, включены детская спинальная мышечная атрофия, гемофилия А и В. Распоряжением Правительства РФ от 31 декабря 2020 г. № 3684-р «Об утверждении Программы фундаментальных научных исследований в РФ на долгосрочный период (2021 – 2030 годы) предусмотрены задачи создания новых лекарств для ранней диагностики и лечения онкологических и тяжелых вирусных заболеваний, аутоиммунных и орфанных заболеваний [16].

Согласно статье 44 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» редкими (орфанными) заболеваниями являются заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения [17]. Указом Президента РФ от 5 января 2021 г. № 16 учрежден фонд «Круг добра» для поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями [18]. Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» закреплено понятие «орфанные лекарственные препараты» как лекарственные препараты, предназначенные исключительно для диагностики или патогенетического лечения (лечения, направленного на механизм развития заболевания) редких (орфанных) заболеваний; (п. 6.1 введен Федеральным законом от 22.12.2014 № 429-ФЗ).

В соответствии со статьей 13 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 на 2023 год государственная регистрация орфанных лекарственных препаратов осуществляется по результатам экспертизы документов, представленных для определения возможности рассматривать лекарственный препарат (далее – ЛП) в качестве орфанного ЛП, и по результатам экспертизы лекарственных средств.

Этапы государственной регистрации орфанного ЛП для медицинского применения.

Этап 1. Подача и рассмотрение заявления о государственной регистрации

Подача заявления и необходимых документов, из которых формируется регистрационное досье в электронной форме и на бумажном носителе в Министерство здравоохранения РФ – уполномоченный федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий государственную регистрацию ЛП.

В заявлении для орфанных ЛП указываются, в том числе:

- необходимость проведения экспертизы документов;
- необходимость применения ускоренной процедуры экспертизы;
- копии документов, подтверждающие уплату государственной пошлины за проведение экспертизы документов.

Регистрационное досье представляет собой комплект документов и материалов, состоящий из нескольких разделов:

1. раздела документации административного характера;
2. документы, содержащие информацию о фармацевтической субстанции и ЛП, процессе его производства и методах контроля качества (раздел химической, фармацевтической и биологической документации);
3. отчеты о результатах доклинических исследований ЛП (раздел фармакологической, токсикологической документации);
4. отчеты о результатах клинических исследований ЛП (раздел клинической документации).

Для орфанных ЛП допускается включение отчета о результатах клинических исследований в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики (GLP) и правилами надлежащей клинической практики (GCP), выполненных за пределами РФ.

Этап 2. Принятие решения о выдаче экспертному учреждению задания на проведение экспертизы лекарственного средства

В течение 10 рабочих дней со дня принятия заявления Министерство здравоохранения РФ проводит проверку оформления регистрационного досье и принимает решение о выдаче задания на проведение:

- экспертизы документов для определения возможности рассматривать ЛП в качестве орфанного;
- ускоренной экспертизы качества и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения для референтных орфанных ЛП.

Срок ускоренной процедуры экспертизы ЛП не превышает 80 рабочих дней, при этом экспертиза документов, содержащихся в регистрационном досье, проводится в срок, не превышающий 10 рабочих дней, экспертиза качества и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП проводятся в срок, не превышающий 60 рабочих дней.

Ускоренная процедура экспертизы проводится в порядке, установленном статьями 17 – 20, 23 и 24 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010, и не означает снижения требований к безопасности, качеству и эффективности ЛП.

Этап 3. Экспертиза документов для определения возможности рассматривать ЛП в качестве орфанного

Экспертиза документов (не превышает десяти рабочих дней) и составление комиссией экспертов заключения о возможности или невозможности рассматривать ЛП в качестве орфанного и направление данного заключения в Министерство здравоохранения РФ не превышают 30 рабочих дней со дня получения экспертным учреждением задания, а также в электронной форме или на бумажных носителях необходимых документов:

1. заявления;
2. копии доверенности;
3. проекта инструкции по медицинскому применению ЛП;
4. инструкции по медицинскому применению или краткой характеристики ЛП, утвержденных в стране производителя;
5. копии документов, заверенных в установленном порядке и подтверждающих факт регистрации ЛП в иностранных государствах в качестве орфанного,
6. раздела клинической документации.

Этап 4. Решение о возможности рассматривать ЛП в качестве орфанного

Министерство здравоохранения РФ в срок, не превышающий 5 рабочих дней со дня получения заключения осуществляет его оценку для определения его соответствия заданию на проведение соответствующей экспертизы и уведомляет заявителя в электронной форме или на бумажном носителе о результатах проведенной экспертизы с приложением копии экспертного заключения и о возможности или невозможности рассматривать ЛП в качестве орфанного.

При вынесении комиссией экспертов заключения о возможности рассматривать ЛП в качестве орфанного Министерство здравоохранения РФ принимает решение о выдаче задания на проведение экспертизы качества и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску в порядке ускоренной процедуры экспертизы.

В случае принятия решения о невозможности рассматривать лекарственный препарат в качестве орфанного Министерство здравоохранения РФ прекращает процедуру государственной регистрации лекарственного препарата.

Заявитель вправе обратиться в регистрирующий орган с заявлением о государственной регистрации указанного лекарственного препарата в соответствии со статьей 18 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010.

Этап 5. Экспертиза качества лекарственного средства и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП

Экспертиза качества и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП, составление комиссиями экспертов заключений по результатам проведенных экспертиз и направление этих заключений в

Министерство здравоохранения РФ осуществляются в срок, не превышающий 60 рабочих дней (для референтных ЛП – **ста десяти**) со дня получения экспертным учреждением соответствующего задания и необходимых документов в электронной форме или на бумажных носителях.

В течение 90 дней со дня получения решения о проведении экспертиз, заявитель представляет в экспертное учреждение для проведения экспертизы качества образцы ЛП, произведенного в соответствии с требованиями опытно-промышленного и (или) промышленного регламентов, утвержденных руководителем производителя лекарственных средств, а также в соответствующих случаях образцы фармацевтической субстанции, тест-штамма микроорганизмов, культуры клеток, образцы веществ, применяемых для контроля качества, в количествах, необходимых для воспроизведения методов контроля качества.

При получении образцов лекарственного препарата и фармацевтической субстанции экспертное учреждение выдает заявителю документ, подтверждающий получение указанных образцов, и в срок, не превышающий 3 рабочих дней, уведомляет в электронной форме или на бумажном носителе об этом Министерство здравоохранения РФ.

Этап 6. Решение о государственной регистрации ЛП

Министерство здравоохранения РФ в срок, не превышающий 10 рабочих дней со дня получения заключений комиссии экспертов по результатам экспертизы качества и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП:

1. Размещает на своем официальном сайте в сети «Интернет» соответствующие заключения комиссии экспертов и осуществляет их оценку для определения соответствия заданию на проведение этих экспертиз;

2. Принимает решение о государственной регистрации лекарственного препарата или об отказе в государственной регистрации лекарственного препарата.

3. При принятии решения о государственной регистрации ЛП:

4. Вносит данные о зарегистрированном ЛП, в том числе о фармацевтической субстанции, входящей в состав ЛП, в государственный реестр лекарственных средств и выдает заявителю регистрационное удостоверение ЛП (за выдачу взимается государственная пошлина в соответствии с законодательством РФ о налогах и сборах);

5. Согласовывает нормативную документацию, инструкцию по применению ЛП и макеты первичной упаковки и вторичной (потребительской) упаковки с указанием на них номера регистрационного удостоверения ЛП и даты его государственной регистрации.

В случае принятия решения об отказе уведомляет в письменной форме заявителя об этом с указанием причин такого отказа. Основанием для отказа в государственной регистрации ЛП является заключение Министерства здравоохранения РФ о том, что качество и (или) эффективность регистрируемого ЛП не подтверждены полученными данными или что риск причинения вреда здоровью человека вследствие приема лекарственного препарата для медицинского применения превышает эффективность его применения.

Заключение. В результате проделанной работы была представлена краткая характеристика процессов на всех этапах регистрации, по подготовке регистрационного досье лекарственных препаратов, а так же была дана сравнительная характеристика национальной регистрации в сравнениями с требованиями ЕАЭС. Рассмотрена процедура регистрации орфанных лекарственных препаратов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

06.71.47 Экономика здравоохранения и социального обеспечения

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.01.01 Руководящие материалы

76.01.14 Коммерческие вопросы, маркетинг, конъюнктура, реклама в медицине и здравоохранении

76.01.21 Организация научно-исследовательских работ

76.01.80 Правовые вопросы

76.03.39 Медицинская генетика. Медико-генетическое консультирование

81.81.19 Контроль качества на стадиях жизненного цикла продукции

ЛИТЕРАТУРА

1. Фотева А. В., Конева Н. А., Ростова Н. Б. К вопросу эффективности работы отдела по регистрации лекарственных препаратов // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. Т.11(4). С. 133-138. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4\(1\)-133-138](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-133-138)

2. Введение // Государственная фармакопея РФ. / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Том I. Москва, 2018. С. 4-15. URL: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/vol1/4/> (Дата обращения: 26.02.2023)

3. Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей: приказ Министерства здравоохранения РФ № 771 от 29.10.2015 // Контур Норматив: сайт. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=330410&ysclid=licr5c24pu648175278> (Дата обращения: 26.02.2023)

4. Договор о Евразийском экономическом союзе от 29.05.2014 // Контур Норматив: сайт. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=446126&ysclid=licrankv3658948642> (Дата обращения: 26.02.2023);

5. Договор о присоединении Кыргызской Республики к Договору о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года от 23.12.2014 // Контур Норматив: сайт. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=294218&ysclid=licre58wwx773462411> (Дата обращения: 26.02.2023)

6. Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23.12.2014 // Контур Норматив: сайт. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=245100&ysclid=licrhj4ob761478965> (Дата обращения: 26.02.2023)
7. Об актах Евразийской экономической комиссии по вопросам регулирования общих рынков лекарственных средств и медицинских изделий в рамках Евразийского экономического союза: распоряжение Совета Евразийской экономической комиссии от 17.05.2017 // Альта-Софт: сайт. URL: <https://www.alta.ru/tamdoc/17s00015/?ysclid=licrjw8iua2839888> (Дата обращения: 26.02.2023)
8. Об обращении лекарственных средств: федеральный закон N 61 от 12.04.2010 // Консультант Плюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/?ysclid=licrmbh9m2996259197 (Дата обращения: 26.02.2023)
9. Sithole T., Mahlangu G., Walker S., Salek S. Pharmaceutical Industry Evaluation of the Effectiveness and Efficiency of the ZaZiBoNa Collaborative Medicines Registration Initiative: The Way Forward // Front Med (Lausanne). 2022. Vol. 9. Art. 898725. doi: 10.3389/fmed.2022.898725.
10. Maliepaard M., Taams A. C., Sung C., Poh J., Yu Y. Ethnicity-Specific Drug Safety Data in European Medicines Agency Registration Dossiers, European Public Assessment Reports, and European and Singapore Drug Labels: Lost in Translation? // Pharmaceut Med. 2019. Vol. 33(5). P.407-416. doi: 10.1007/s40290-019-00302-2.
11. Рычихина Е. М. Особые меры в области процедуры регистрации лекарственных средств в условиях введения в отношении Российской Федерации экономических ограничений // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2022. Т. 12. N 2. С.214-221.
12. Хомутова Е. Г., Марченкова Я. Ю. Новые правила регистрации и экспертизы лекарственных средств в рамках Евразийского экономического Союза // Информатика и технологии. Инновационные технологии в промышленности и информатике (РНТК ФТИ-2018) : сборник трудов конференции, Москва, 12–13 апреля 2018 года. Москва: МИРЭА, 2018. С. 385-387.
13. Шадрин А. Д. Система регистрации лекарственных средств в рамках единого рынка Европейского союза и Евразийского экономического союза: сравнительно-правовое исследование. // Евразийский юридический журнал. 2017. N4. С.24-28.
14. Об утверждении Правил классификации медицинских изделий в зависимости от потенциального риска применения: решение коллегии евразийской экономической комиссии N 173 от 22.12.2015 // Консультант Плюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_191465/770f306082189c405b35e2477cdf610f890f1a20/?ysclid=licrvuу8n8881222784 (Дата обращения: 26.02.2023)
15. О Правилах регистрации и экспертизы безопасности, качества и эффективности медицинских изделий: решение Совета Евразийской экономической комиссии N 46 от 12.02.2016 // Консультант Плюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_201811/?ysclid=licrx3cva5622862705 (Дата обращения: 26.02.2023)
16. Об утверждении Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021 – 2030 годы): распоряжение Правительства РФ N 3684-р от 31.12.2020. // Консультант Плюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373604/?ysclid=licrydggkqi640687519 (Дата обращения: 26.02.2023)
17. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон N 323 от 21.11.2011 // Консультант Плюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/?ysclid=licrzpbzmr922980387 (Дата обращения: 26.02.2023)
18. О создании Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра»: Указ Президента Российской Федерации № 16 от 05.01.2021 // Консультант Плюс URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373493/?ysclid=lics0wi1g3944830854 (Дата обращения: 26.02.2023).

SUMMARY

PECULIARITIES OF DRUG REGISTRATION AT THE PRESENT STAGE, INCLUDING DRUGS FOR GENOTHERAPY

Cherepanova A.D., 1st year student, Golovatskaya K.U., 4th year student

Leader: Arseniev N.A., candidate of biological sciences, associate professor

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popova st, 14, Russian Federation

E-mail: alina.cherepanova@spcpcu.ru

In this work, the review of requirements and innovations which are contained in normative materials reflecting features of medicines' registration at a modern stage considering vectors for gene therapy is represented. Used normative materials cover stages of medicines' registration comparative analysis of national registration and according to the EEU is made advantages and disadvantages of both requirements to registration of medicines' are depicted.

Keywords: *process of medicines' registration, stages of registration, registration's specialist, registration dossier, orphan medicines, speeded procedure of expertise.*

REFERENCES

1. Foteeva A. V., Koneva N. A., Rostova N. B. On the issue of the effectiveness of the department for registration of medicines // Drug development & registration. 2022. Vol.11(4). P. 133-138. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4\(1\)-133-138](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-133-138).
2. Vvedenie // Gosudarstvennaja farmakopeja RF. / Ministerstvo zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. XIV izd. Vol. I. Moscow, 2018. P. 4-15. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/4/> (Accessed: 26.02.2023) (in Russ)
3. Ob utverzhdenii obshchikh farmakopeinykh statei i farmakopeinykh statei: prikaz Ministerstva zdravookhraneniia N771 RF ot 29.10.2015 // Kontur Normativ: website. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=330410&ysclid=licr5c24pu648175278> (Accessed: 26.02.2023) (in Russ)
4. Dogovor o Evraziiskom ekonomicheskom soiuze ot 29.05.2014 // Kontur Normativ: website. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=446126&ysclid=licrankv3658948642> (Accessed: 26.02.2023) (in Russ).
5. Dogovor o prisoedinenii Kyrgyzskoi Respubliki k Dogovoru o Evraziiskom ekonomicheskom soiuze ot 29 maia 2014 goda ot 23.12.2014 // Kontur Normativ: website. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=294218&ysclid=licre58wwx773462411> (Accessed: 26.02.2023) (in Russ)
6. Soglasenie o edinykh printsipakh i pravilakh obrashcheniia lekarstvennykh sredstv v ramkakh Evraziiskogo ekonomicheskogo soiuza ot 23.12.2014 // Kontur Normativ: website. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=245100&ysclid=licrihj4ob761478965> (Accessed: 26.02.2023) (in Russ)
7. Ob aktakh Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii po voprosam regulirovaniia obshchikh rynkov lekarstvennykh sredstv i meditsinskikh izdelii v ramkakh Evraziiskogo ekonomicheskogo soiuza: rasporiazhenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 17.05.2017 // Al'ta-Soft: website. Available at: <https://www.alt.ru/tamdoc/17s00015/?ysclid=licrjw8iua2839888> (Accessed: 26.02.2023) (in Russ)
8. Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv: federal'nyi zakon N61 ot 12.04.2010 // Konsul'tant Plyus: website. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/?ysclid=licrmbh9m2996259197 (Accessed: 26.02.2023) (in Russ)
9. Sithole T., Mahlangu G., Walker S., Salek S. Pharmaceutical Industry Evaluation of the Effectiveness and Efficiency of the ZaZiBoNa Collaborative Medicines Registration Initiative: The Way Forward // Front Med (Lausanne). 2022. Vol. 9. Art. 898725. doi: 10.3389/fmed.2022.898725.
10. Maliepaard M., Taams A. C., Sung C., Poh J., Yu Y. Ethnicity-Specific Drug Safety Data in European Medicines Agency Registration Dossiers, European Public Assessment Reports, and European and Singapore Drug Labels: Lost in Translation? // Pharmaceut Med. 2019. Vol. 33(5). P.407-416. doi: 10.1007/s40290-019-00302-2.
11. Rychikhina E. M. Special measures in the field of registration procedures for medicines in the conditions of introduction of economic restrictions against the Russian Federation // Bulletin of the scientific center of expertise among medical applications. 2022. Vol. 12. N2. P.214-221. (in Russ).
12. Homutova E. G., Marchenkova Ya. Yu. Novye pravila registracii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv v ramkakh Evraziiskogo ekonomicheskogo Soyuza // Informatika i tekhnologii. Innovacionnye tekhnologii v promyshlennosti i informatike (PHTK FTI-2018) : sbornik trudov konferencii, Moskva, 12-13 aprelya 2018 goda. Moskva: MIREA, 2018. S. 385-387. (Accessed: 28.02.2023) (in Russ)
13. Shadrin A. D. The system of registration of medicines within the framework of the single market of the European Union and the Eurasian Economic Union: a comparative legal study. // Eurasian Legal Journal. Founders. 2017. N4. P.24-28. (in Russ).
14. Ob utverzhdenii Pravil klassifikatsii meditsinskikh izdelii v zavisimosti ot potentsial'nogo riska primeneniia: reshenie Kollegii Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii N 173 ot 22.12.2015 // Konsul'tant Plyus: website. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_191465/770f306082189c405b35e2477cdf610f890f1a20/?ysclid=licrvuy8n8881222784 (Accessed: 28.02.2023) (in Russ).
15. O Pravilakh registratsii i ekspertizy bezopasnosti, kachestva i effektivnosti meditsinskikh izdelii: reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii N 46 ot 12.02.2016 // Konsul'tant Plyus: website. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_201811/?ysclid=licrx3cva5622862705 (Accessed: 28.02.2023) (in Russ)
16. Ob utverzhdenii Programmy fundamental'nykh nauchnykh issledovaniy v Rossiiskoi Federatsii na dolgosrochnyi period (2021 – 2030 gody): rasporiazhenie Pravitel'stva RF N 3684-r ot 31.12.2020. // Konsul'tant Plyus Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373604/?ysclid=licrydgtkqi640687519 (Accessed: 28.02.2023) (in Russ)
17. Ob osnovakh okhrany zdorov'ia grazhdan v Rossiiskoi Federatsii: federal'nyi zakon N 323 ot 21.11.2011 // Konsul'tant Plyus: website. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/?ysclid=licrzpbzmr922980387 (Accessed: 28.02.2023) (in Russ).
18. O sozdanii Fonda podderzhki detei s tiazhelymi zhizneugrozhaiushchimi i khronicheskimi zabolevaniiami, v tom chisle redkimi (orfannymi) zabolevaniiami, «Krug dobra»: Ukaz prezidenta N 16 Rossiiskoi Federatsii ot 05.01.2021 // Konsul'tant Plyus: website. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373493/?ysclid=lics0wi1g3944830854 (Accessed: 28.02.2023) (in Russ).

УДК 614.27

**ВНЕДРЕНИЕ ИНСТРУМЕНТОВ ЦИФРОВОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ
В ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ****Черноносова А.А.**, студ. 4 курсаРуководитель: **Золотарёва Н.Г.**, канд. фарм. наук, доцентСанкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация**E-mail:** anna.chernonosova@spsu.ru

Изучено нормативно-правовое регулирование процесса цифровизации в деятельности фармацевтических организаций. Проанализированы функционирующие автоматизированные информационные системы, их состав и роль, рассмотрены отдельные элементы Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения, актуальные для фармацевтических организаций.

Ключевые слова: *цифровая трансформация, единая государственная информационная система в сфере здравоохранения, автоматизированная информационная система, фармацевтическая организация, рецепт в форме электронного документа.*

Перспективы развития фармацевтической отрасли неразрывно связаны с цифровой трансформацией. Указом президента РФ от 21 июля 2020 года №474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года» были установлены цели и характеризующие их реализацию целевые показатели. Для сферы здравоохранения в качестве ключевого показателя обозначено достижение «цифровой зрелости» [9]. Внедрение новейших технологий в практическую деятельность фармацевтических организаций (ФО) способствует оптимизации их работы, повышению доступности, качества услуг и удовлетворению потребностей населения в фармацевтической помощи. Следует отметить, что обеспечение руководителем организации функционирования информационных систем и передача сведений об аптечной организации и её работниках в настоящее время является лицензионным требованием, предъявляемым к осуществлению фармацевтической деятельности.

Целью настоящей работы явилось изучение инструментов цифровизации и их внедрение в деятельность ФО.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

- 1) Изучить нормативно-правовую документацию, связанную с тенденцией к цифровизации в фармацевтической отрасли;
- 2) Проанализировать функционирующие автоматизированные информационные системы (АИС), их структуру и роль;
- 3) Рассмотреть отдельные элементы Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ), актуальные для ФО.

Методологическую основу работы составляют законодательство РФ и нормативно-правовые акты в части использования ФО современных цифровых технологий в сфере здравоохранения, а также при осуществлении государственного контроля (надзора) при обращении лекарственных средств (АС). Исследование проводилось с использованием материалов, размещённых на официальном сайте ЕГИСЗ, официальном сайте Росздравнадзора, а также публикаций отечественных авторов, посвящённых цифровизации. В процессе проведения исследования применялись следующие методы: системный, логический, контент-анализ, графический, сравнительный.

Цифровизация – это внедрение современных цифровых технологий в различные сферы жизни и производства. В результате успешного достижения целей цифровизации человеческая цивилизация выйдет на качественно новый уровень развития. Эта концепция широко внедряется во все сферы жизни общества и фармацевтическая отрасль не является исключением.

Одним из направлений цифровизации фармацевтической сферы является создание АИС. В АИС часть функций управления или преобразования данных осуществляется автоматически, а часть – специалистами. Внедрение данных систем влияет на сокращение монотонного физического труда для человека, организует и контролирует трудовые и производственные процессы. Важное место отведено ЕГИСЗ [10]. Предпосылки для создания ЕГИСЗ были обозначены в конце прошлого столетия, однако концепция и финансирование были утверждены лишь в 2011 году. Её основной задачей является информационное обеспечение государственного регулирования в сфере здравоохранения. Стремительное развитие информационных технологий позволило подключить к системе несколько тысяч медицинских организаций (МО) с их последующим переходом на электронный документооборот.

В настоящее время ЕГИСЗ включает в себя 13 подсистем, каждая из которых отвечает за отдельный комплекс задач [1]. Наибольший интерес для фармацевтической сферы представляют следующие подсистемы:

- 1) Подсистема ведения специализированных регистров пациентов по отдельным нозологиям и категориям граждан, мониторинга организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи и санаторно-курортного лечения. Данная подсистема содержит совокупность информационных систем и баз данных, позволяющие систематизировать по единым правилам информацию для учета лиц, которым необходимо оказание медицинской помощи, а также позволяющие организовать оказание медицинской помощи таким лицам на основе указанной систематизированной информации. ФО являются поставщиками сведений о назначенных и отпущенных лекарственных препаратах (ЛП), специализированных продуктах лечебного питания.

2) Информационно-аналитическая подсистема мониторинга и контроля в сфере закупок ЛП для обеспечения государственных и муниципальных нужд. Подсистема предназначена для формирования единого структурированного справочника-каталога ЛП, каталога товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд, для расчёта и анализа референтных цен на ЛП, а также для мониторинга и анализа цен на ЛП, установленных государственными контрактами на их закупку.

С 1 марта 2023 года вступили в силу важные дополнения в Федеральный закон №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в части цифровых технологий (табл. 1) [8].

Таблица 1 – ЕГИСЗ: актуальные законодательные требования

Недействующая редакция	Редакция, действующая с 1 марта 2023 года
Статья 91.1 Единая государственная информационная система в сфере здравоохранения	
ч.3, п.2 «Сведения о медицинских организациях, за исключением медицинских организаций, подведомственных...»	ч.3, п.2 «Сведения о медицинских организациях и фармацевтических организациях , за исключением медицинских организаций и фармацевтических организаций , подведомственных...»
ч.3, п.3 «Сведения о лицах, которые участвуют в осуществлении медицинской деятельности»	ч.3, п.3 «Сведения о лицах, которые участвуют в осуществлении медицинской деятельности и фармацевтической деятельности , а также о лицах, обучающихся по ... образовательным программам среднего профессионального и высшего фармацевтического образования... »
ч.3, п.6 «Сведения статистического наблюдения в сфере здравоохранения»	ч.3, п.6 «Сведения статистического наблюдения в сфере здравоохранения, а также осуществления фармацевтической деятельности »
	ч.6 «Поставщиками информации в единую систему и пользователями содержащейся в единой системе информации являются» дополнена п.6.1 « Организации, осуществляющие образовательную деятельность по образовательным программам ... среднего профессионального и высшего фармацевтического образования »
Статья 92. Ведение персонифицированного учета при осуществлении медицинской деятельности	
ч.1 «...ведется учет персональных данных лиц, участвующих в осуществлении медицинской деятельности...»	ч.1 «...ведется учет персональных данных лиц, участвующих в осуществлении ... фармацевтической деятельности , лиц, обучающихся по образовательным программам ... среднего профессионального и высшего фармацевтического образования... »
Статья 93, наименование дополнено: Сведения о лицах, которые участвуют в осуществлении медицинской деятельности и фармацевтической деятельности	
Абзац 1 «...осуществляется обработка следующих персональных данных о лицах, которые участвуют в осуществлении медицинской деятельности»	Абзац 1 «...осуществляется обработка следующих персональных данных о лицах, которые участвуют в осуществлении ... фармацевтической деятельности »
п.11 «Сведения об образовании, в том числе данные об организациях, осуществляющих образовательную деятельность по реализации профессиональных образовательных программ медицинского образования...»	п.11 «Сведения об образовании, об обучении или о периоде обучения , в том числе данные об организациях, осуществляющих образовательную деятельность по реализации профессиональных образовательных программ ... фармацевтического образования, сведения о результатах сдачи экзамена для получения допуска к осуществлению ... фармацевтической деятельности на должностях специалистов со ... средним фармацевтическим образованием... »
п.12 «Наименование организации, осуществляющей медицинскую деятельность»	п.12 «Наименование организации, осуществляющей медицинскую деятельность или организации, осуществляющей фармацевтическую деятельность »
п.13 «Занимаемая должность в организации, осуществляющей медицинскую деятельность»	п.13 «Занимаемая должность в организации, осуществляющей медицинскую деятельность или организации, осуществляющей фармацевтическую деятельность »
	Дополнена ст. 93.1 «Сведения о лицах, обучающихся по образовательным программам среднего профессионального и высшего медицинского образования, образовательным программам среднего профессионального и высшего фармацевтического образования »

Как видно из таблицы, законодательные требования к ФО в части цифровизации ужесточаются. Согласно принятым поправкам, АО обязаны передавать в ЕГИСЗ сведения о своей деятельности, а также о фармацевтических работниках. Предусмотрено, что персонифицированный учет специалистов и обучающихся ведется в электронном виде с использованием федерального регистра медицинских и фармацевтических работников, являющегося подсистемой ЕГИСЗ. Согласно Приказу Министерства Здравоохранения от 28.10.2022 года №708н «Об утверждении порядка ведения персонифицированного учета лиц, участвующих в осуществлении медицинской деятельности и фармацевтической деятельности, лиц, обучающихся по образовательным программам среднего профессионального и высшего медицинского образования, образовательным программам среднего профессионального и высшего фармацевтического образования» внесение данных о фармацевтических работниках в ЕГИСЗ с 1 марта 2023 года является новым лицензионным требованием для ФО [12]. Внесение такого рода сведений поможет эффективно анализировать кадровый состав АО, ликвидировать нехватку фармацевтических работников, а также прогнозировать бюджетные средства, выделяемые на образование будущих фармацевтов и провизоров.

Цифровизация коснулась и государственного контроля качества ЛС. Для этого была создана АИС Росздравнадзора, которая обеспечивает сбор данных о выпуске в обращение ЛС, формирование отчетности по данным о выпуске ЛС, государственный контроль при обращении ЛС, а также сбор и анализ сведений в рамках оперативного мониторинга ЛС. В настоящее время функционирует свыше десятка автоматизированных подсистем Росздравнадзора, позволяя сделать более «прозрачной» работу его территориальных управлений, увеличить эффективность и результативность мониторинга и контрольно-надзорных мероприятий [14].

Подсистемы АИС Росздравнадзора представлены на рисунке 1.



Рисунок 1. АИС Росздравнадзора

При осуществлении фармацевтической деятельности необходимо обеспечить доступ и передачу сведений в следующие подсистемы Росздравнадзора:

- Сведения о ЛС, вводимых в гражданский оборот в РФ [6]. Сервис отражает информацию о сериях, партиях ЛС, вводимых в гражданский оборот РФ и подтверждает качество данных ЛС. По различным параметрам поиска (торговое наименование ЛС, номер серии, название производителя, страна производства или период времени) все пользователи сети «Internet» могут найти сведения о сериях и партиях ЛС, вводимых в оборот.

- «Поиск изъятых из обращения ЛС» [4]. Доступ к данному сервису открыт для всех пользователей сети Internet. По различным параметрам поиска (торговое наименование ЛС, номер серии, название производителя, страна производства, статус ЛС, номер информационного письма или период времени) система позволяет найти информацию о ЛС, которые изъяты из обращения в связи с их недоброкачеством, несоответствиями критериям безопасности, отсутствия государственной регистрации и по иным основаниям. Не менее важен сервис «Поиск писем по контролю качества ЛС» [5], содержащий сведения о письмах Росздравнадзора о выявленных несоответствиях качеству ЛС, об отзыве и изъятию из оборота ЛС, об изменении дизайна упаковок ЛП для медицинского применения, о решениях Росздравнадзора, принятых по результатам выборочного контроля качества ЛС.

- «Фармаконадзор» [3]. Подсистема не является открытой для широкого круга пользователей: помимо сотрудников Росздравнадзора и экспертных организаций, доступ предоставляется для сотрудников региональных центров мониторинга ЛС, сотрудников ФО, специалистов в области здравоохранения, сотрудников медицинских организаций. Субъекты обращения ЛС обязаны предоставлять в систему информацию о нежелательных реакциях ЛП и иную информацию по безопасности и эффективности, выявленную на всех этапах обращения ЛП.

Кроме того, важное значение в работе АО имеют такие электронные сервисы, как «Единый реестр лицензий», «Реестр выданных разрешений на дистанционную торговлю ЛП», «Мониторинг качества АС» и др.[2]. Целью последней является сбор и анализ сведений о выявлении несоответствия качества АС: информация о номенклатуре АС, имеющих отклонения в качестве, производителях, владельцах, показателях несоответствия качества, репортерах сообщений, принятых решениях по АС. Однако доступ к системе предоставляется лишь сотрудникам Росздравнадзора, а также специалистам экспертных организаций.

Информация, доступная в вышеуказанных сервисах, даёт возможность оперативно получать сведения о вводимых в оборот АС, результатах контрольно-надзорной деятельности регулятора в части государственного контроля качества АС. Так, согласно сведениям, представленным на официальном сайте Росздравнадзора, по результатам государственного контроля в связи с несоответствием установленным требованиям к качеству в 2017-2022 годах было изъято из обращения 3202 серий АС (рис. 2).

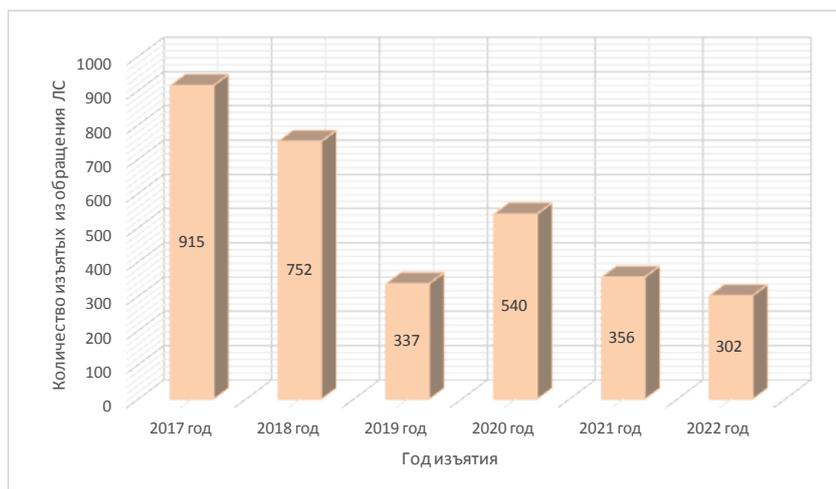


Рисунок 2. Изъятые из обращения АС

Как показано на рисунке, общая динамика по данному показателю демонстрирует сокращение выявленных нарушений и свидетельствует о том, что расширение сферы применения современных информационных технологий является важным условием для повышения эффективности контрольно-надзорной деятельности.

Перспективным направлением цифровой трансформации является внедрение электронного рецепта (ЭР). Согласно проекту по созданию единого цифрового контура на основе ЕГИСЗ к 2024 году планируется обеспечить доступность для граждан большинства субъектов РФ цифровых сервисов (в том числе ЭР) посредством внедрения электронного документооборота в деятельность медицинских и АО [11]. Рецепт в форме электронного документа представляет собой цифровой аналог рецепта на бумажном носителе, обладающий равной с ним юридической силой. Переход на ЭР начался ещё в начале 2018 года – вступили в силу изменения в федеральный закон №61-ФЗ, которые допускают возможность, с письменного согласия пациента, выписать рецепт на ЛП в виде электронного документа. Достоинства внедрения ЭР, несомненно, велики: это поможет обеспечить полную «прозрачность» в части выписки и оборота ЛП, упростит процесс проверки рецептов, исключит повторный отпуск ЛП в случае, если рецепт был погашен. Однако внедрение такого рода инструментов претерпевает и некоторые сложности: далеко не все АО оснащены необходимым для реализации ЭР техническим оборудованием (современные серверы и компьютеры, сканеры штриховых кодов, программное обеспечение); ко всему прочему, специалисты должны быть в полной мере ознакомлены с порядком работы в электронных сервисах, требования к которым должны быть определены на региональном уровне [13].

Интересным в настоящее время является запуск эксперимента по осуществлению розничной торговли ЛП, отпускаемыми по рецепту на ЛП, дистанционным способом. Согласно изменениям, внесённым в федеральный закон №61-ФЗ [7], с 1 марта 2023 года по 1 марта 2026 года в трёх субъектах РФ – Москве, Белгородской и Московской областях предусмотрено проведение эксперимента по дистанционной продаже рецептурных ЛП. Не предполагается возможной продажа ЛП, которые содержат наркотические, психотропные или сильнодействующие вещества. Эксперимент не распространяется и на ЛП, отпускаемые бесплатно или со скидкой гражданам, имеющим право на обеспечение ЛП за счёт бюджетных средств. Для получения разрешения на дистанционную торговлю рецептурными ЛП АО должна иметь подключение к Государственной системе в сфере здравоохранения этого региона, потому что именно через неё будет отслеживаться назначение ЛП (система проверяет наличие рецепта на приобретаемый препарат на этапе формирования заказа). Пристальное внимание уделяется вопросу идентификации личности гражданина, получающего такой ЛП: покупателю необходимо предъявить документ, удостоверяющий личность, в целях установления соответствия его личности и лица, указанного в рецепте (законного представителя, уполномоченного лица). Подтверждением факта передачи рецептурного ЛП служит кассовый чек и подпись лица, получившего ЛП, на документе о получении такого ЛП по форме, утверждённой Министерством Здравоохранения России. В том случае, если гражданин отказывается предъявить документ или выявляется несоответствие личности гражданина, получающего ЛП, и лица, указанного в рецепте (законного представителя, уполномоченного лица), ЛП будет возвращён в АО.

Результаты, полученные по окончании эксперимента, позволят выявить сильные и слабые стороны данного формата работы АО, а также оценить перспективы его трансфера в другие регионы РФ. В случае позитивного опыта, несомненно, данное нововведение позволит повысить доступность рецептурных ЛП для всех категорий граждан, обеспечит дополнительную поддержку субъектов малого предпринимательства, работающих на аптечном рынке.

Результаты проведенного обзора наглядно демонстрируют необходимость внедрения цифровых технологий в деятельность ФО, а также разработки локальных методических и организационных документов организации. К актуальным инструментам цифровизации АО следует отнести обеспечение доступа и передачу необходимых сведений в ЕГИСЗ, АИС регулятора. Применение инструментов цифровизации будет способствовать обращению на рынке эффективных, безопасных и качественных ЛП, систематизации и анализу сведений о деятельности АО и фармацевтических работников, что позволит повысить качество фармацевтической помощи населению, с одной стороны, и соответствовать лицензионным требованиям – с другой.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.75.75 Экономика, организация, управление, планирование и прогнозирование здравоохранения

55.01.85 Автоматизация и автоматизированные системы

ЛИТЕРАТУРА

1. Единая государственная информационная система в сфере здравоохранения: сайт. URL: <https://egisz.rosminzdrav.ru/> (Дата обращения: 28.02.2023).
2. Автоматизированная система внесения сведений «Мониторинг качества лекарственных средств» // Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения: сайт. URL: https://roszdravnadzor.gov.ru/services/mkls_ais (Дата обращения: 28.02.2023).
3. Автоматизированная система внесения сведений «Фармаконадзор» // Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения: сайт. URL: https://roszdravnadzor.gov.ru/services/npr_ais (Дата обращения: 28.02.2023).
4. Поиск изъятых из обращения лекарственных средств // Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения: сайт. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/lsearch> (Дата обращения: 28.02.2023).
5. Поиск писем по контролю качества лекарственных средств // Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения: сайт. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/qclssearch> (Дата обращения: 28.02.2023).
6. Сведения о лекарственных средствах, вводимых в гражданский оборот в Российской Федерации // Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения: сайт. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/turnover> (Дата обращения: 28.02.2023).
7. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 г.: принят Государственной Думой 24 марта 2010 г.: одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 г.: послед. ред. // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (Дата обращения: 28.02.2023).
8. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон №323-ФЗ от 21.11.2011г.: принят Государственной Думой 1 ноября 2011 г.: одобрен Советом Федерации 9 ноября 2011 г.: послед. ред. // КонсультантПлюс: сайт. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (Дата обращения: 28.02.2023).
9. О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года: указ президента РФ N 474 от 21 июля 2020 года // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_357927/ (Дата обращения: 28.02.2023).
10. О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения: постановление Правительства РФ N 140 от 09.02.2022 // КонсультантПлюс: сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_409253/ (Дата обращения: 28.02.2023).
11. Стратегическое направление в области цифровой трансформации здравоохранения: распоряжение Правительства Российской Федерации N 3980-р. от 29.12.2021 г. // Правительство России: сайт. URL: <http://government.ru/docs/all/138589/> (Дата обращения: 28.02.2023).
12. Об утверждении порядка ведения персоналифицированного учета лиц, участвующих в осуществлении медицинской деятельности и фармацевтической деятельности, лиц, обучающихся по образовательным программам среднего профессионального и высшего медицинского образования, образовательным программам среднего профессионального и высшего фармацевтического образования: приказ Министерства здравоохранения РФ N 708н от 28 октября 2022 г. // КонтурНорматив: сайт. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=436489> (Дата обращения: 28.02.2023).
13. Золотарева Н. Г., Похваленко Е. В. Нормативно-правовые основы и перспективы внедрения системы «Электронный рецепт» в Российской Федерации // Формулы фармации. 2021. Том 3. N 2. С. 26-35.
14. Логинова А. Э. Цифровизация государственного контроля качества лекарственных средств в России // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. 2021. N 4. С.152–158.
15. Чеченин Г. И., Жилина, Н. М. Системный опыт разработки и функционирования информационных технологий в здравоохранении // Здравоохранение Российской Федерации. 2021. Т.65. N2. С.105-110.

SUMMARY

IMPLEMENTATION OF DIGITAL TRANSFORMATION TOOLS
IN THE ACTIVITIES OF PHARMACEUTICAL ORGANIZATIONSChernonosova A.A., 4th year student

Supervisor: Zolotareva N.G., Ph.D. farm. Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: anna.chernonosova@spcpu.ru

The regulatory framework for digitalization in the activities of pharmaceutical organizations has been studied. Analyzed the functioning automated information systems, their composition and role, as well as considered individual elements of the Unified State Information System in the field of health care, relevant to pharmaceutical organizations.

Keywords: *digital transformation, unified state health information system, automated information system, pharmaceutical organisation, prescription in the form of an electronic document.*

REFERENCES

1. Edinaja gosudarstvennaja informatsionnaja sistema v sfere zdravooohranenija: website. Available at: <https://egisz.rosminzdrav.ru/> (In Russ). (Accessed: 28.02.2023).
2. Avtomatizirovannaja sistema vnesenija svedenij "Monitoring kachestva lekarstvennyh sredstv" // Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zdravooohranenija: website. Available at: https://roszdravnadzor.gov.ru/services/mkls_ais (In Russ). (Accessed: 28.02.2023).
3. Avtomatizirovannaja sistema vnesenija svedenij "Farmakonadzor" // Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zdravooohranenija: website. Available at: https://roszdravnadzor.gov.ru/services/npr_ais (In Russ). (Accessed: 28.02.2023).
4. Poisk iz"jatyh iz obraschenija lekarstvennyh sredstv // Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zdravooohranenija: website. Available at: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/lsearch> (In Russ). (Accessed: 28.02.2023).
5. Poisk pisem po kontrolju kachestva lekarstvennyh sredstv // Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zdravooohranenija: website. Available at: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/qlssearch> (In Russ). (Accessed: 28.02.2023).
6. Svedenija o lekarstvennyh sredstvax, vvodimyh v grazhdanskij oborot v Rossijskoj Federatsii // Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zdravooohranenija: website. Available at: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/turnover> (In Russ). (Accessed: 28.02.2023).
7. Ob obraschenii lekarstvennyh sredstv: Federal'nyj zakon N61-FZ ot 12.04.2010 g. prinyat Gosudarstvennoj Dumoj 24 marta 2010 g.: odobren Sovetom Federacii 31 marta 2010 g.: posled. red. // Konsul'tantPlyus: website. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (In Russ). (Accessed: 28.02.2023).
8. Ob osnovah ohrany zdorov'ja grazhdan v Rossijskoj Federatsii: Federal'nyj zakon N323-FZ ot 21.11.2011 g.: prinyat Gosudarstvennoj Dumoj 1 noyabrya 2011 g.: odobren Sovetom Federacii 9 noyabrya 2011 g.: posled. red. // Konsul'tantPlyus: website. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (In Russ). (Accessed: 28.02.2023).
9. O natsional'nyh tseljah razvitija Rossijskoj Federatsii na period do 2030 goda: ukaz prezidenta RF N 474 ot 21 ijulja 2020 goda // Konsul'tantPlyus: website. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_357927/ (In Russ). (Accessed: 28.02.2023).
10. O jedinoj gosudarstvennoj informatsionnoj sisteme v sfere zdravooohranenija. postanovlenije Pravitel'stva RF N 140 ot 09.02.2022 // Konsul'tantPlyus: website. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_409253/ (In Russ). (Accessed: 28.02.2023).
11. Ctrategicheskoe napravlenie v oblasti cifrovoj transformacii zdravooohraneniya : rasporyazhenije Pravitel'stva Rossijskoj Federatsii N 3980-r. ot 29.12.2021 g // Pravitel'stvo Rossii: website. Available at: <http://government.ru/docs/all/138589/> (In Russ). (Accessed: 28.02.2023).
12. Ob utverzhdenii porjadka vedenija personifitsirovannogo ucheta lits, uchastvujuschih v osuschestvlenii meditsinskoj dejatel'nosti i farmatsevticheskoj dejatel'nosti, lits, obuchajuschihhsja po obrazovatel'nyh programmam srednego professional'nogo i vysshego meditsinskogo obrazovanija, obrazovatel'nyh programmam srednego professional'nogo i vysshego farmatsevticheskogo obrazovanija: prikaz Ministerstva zdravooohranenija RF N 708n ot 28 oktjabrja 2022 g.: KonturNormativ: website. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=436489> (In Russ) (Accessed: 28.02.2023).
13. Zolotareva N. G., Pohvalenko, Je. V. Normativno-pravovye osnovy i perspektivy vnedrenija sistemy «Elektronnyj retsept» v Rossijskoj Federatsii // Formuly farmatsii. 2021. Vol. 3. N2. P. 26-35. (In Russ).
14. Loginova A. E. Tsifrovizatsija gosudarstvennogo kontrolja kachestva lekarstvennyh sredstv v Rossii // Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N. I. Lobachevskogo. 2021. N 4. P. 152-158. (In Russ).
15. Chechenin G. I., Zhilina N. M. Sistemnyj opyt razrabotki i funkcionirovanija informatsionnyh tehnologij v zdravooohranenii // Zdravooohranenije Rossijskoj Federatsii. 2021. N2. P. 105-110. (In Russ).

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ В УПРАВЛЕНИИ ПЕРСОНАЛОМ НА ПРОИЗВОДСТВЕННОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Шайдулин М.Р., маг. 1 года обучения

Руководитель: Сафронова Ж.С., к. пед. н., доцент, доцент (Author ID: 430717, ORCID: 0000-0003-2231-5655)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: shajdulimihail@spcpu.ru

В статье рассматриваются возможности применения автоматизированных систем в управлении персоналом на производственном фармацевтическом предприятии. Уточняется, что автоматизированные технологии в системе управления персоналом подразумевают внедрение инструмента по учёту, планированию, контролю, оценке, координации трудовых ресурсов компании. Данный подход позволяет достигать цели компании и каждого отдельного сотрудника. Автор приводит классификацию систем автоматизации управления персоналом, раскрывает особенности их применения.

Ключевые слова: *автоматизированная система управления, персонал, эффективность, фармацевтическое предприятие, безопасность, цифровизация.*

Продуманная система управления персоналом – ключевая составляющая стратегии развития компании. Труд работников – важный экономический ресурс, которым, как и другими ресурсами, следует распоряжаться с максимальной эффективностью. Это означает, что рутинные задачи, действия, процессы необходимо выполнять максимально чётко и оперативно. Автоматизированные системы призваны упростить задачи руководящего состава предприятия и HR-службы. В настоящее время фармацевтические предприятия стоят перед вызовом, обусловленным эффективностью применения цифровых технологий в соответствии с концепцией «Индустрия 4.0», в частности, внедрения автоматизированных систем в управлении персоналом. По данным TAdviser (российский интернет-портал, аналитическое агентство в сфере бизнеса и информационных технологий) полноценно такого рода системы применяют единицы предприятий [1]. Это обусловлено экономическими, социальными и иными особенностями функционирования предприятий, а также рисками, связанными с проблемами цифровой безопасности, сохранностью персональных данных и интеллектуальной собственности. Из всего многообразия предложений на рынке, работодателю необходимо выбрать наиболее оптимальную систему автоматизации, соответствующую целям и задачам предприятия. Для этого важно оценить собственные возможности предприятия в использовании автоматизированной системы управления персоналом.

Материалы и методы. Системный анализ документов, синтез, обобщение.

Цель: выявить возможности применения автоматизированных систем в управлении персоналом на производственном фармацевтическом предприятии. **Задачи:** провести анализ литературы; дать понятие «автоматизированной системы»; определить наиболее актуальные автоматизированные системы для фармацевтического предприятия; представить выводы.

Анализ литературы показал, что в современной нормативно-правовой документации практически не встречается уточнённое определение «автоматизированная система», используется термин как общеизвестное понятие. В более ранних и уже утративших силу документах приводятся следующие определения: «автоматизированная система управления АСУ: Человеко-машинная система, обеспечивающая автоматизированный сбор и обработку информации, необходимой для оптимизации управления в различных сферах человеческой деятельности» [2]; «автоматизированная система представляет собой организационно-техническую систему, обеспечивающую выработку решений на основе автоматизации информационных процессов в различных сферах деятельности (управление, проектирование, производство и т.д.) или их сочетаниях» [3]; «автоматизированная система; АС: Система, состоящая из персонала и комплекса средств автоматизации его деятельности, реализующая информационную технологию выполнения установленных функций» [4].

Следует отметить, что особенности автоматизированных систем управления рассматриваются в работах Е.А. Курако, Е.А. Спириной, Т.Ш. Шаларь, А.Б. Петроченкова, А.Н. Кубанкова [5, 6, 7, 8, 9]. Специфика конкретных автоматизированных систем, представляющих собой программное обеспечение, анализируется в работах В.Ф. Корнюшко, В.И. Кузнецовой, А.К. Галака, И.В. Тихоновой, Т.Ф. Шитовой [10, 11, 12, 13, 14].

Обобщая данные анализа литературы, под автоматизированной системой управления персоналом (АСУП) будем понимать систему, предназначенную для автоматизации рабочих процессов сотрудников, ответственных за учёт, найм, распределение, организацию труда и выплату заработной платы, управление делопроизводством, а также предоставление информационной поддержки сотрудникам и руководству, отделам предприятия. Внедрение АСУП предоставляет гибкий и мощный инструмент, позволяющий принимать оптимальные решения во всех процессах управления персоналом на основе полной, оперативной и достоверной информации о сотрудниках. Эти автоматизированные технологии благодаря учёту, планированию, контролю, оценке и координации трудовых ресурсов компании способствуют достижению не только целей компании, но и индивидуальных целей каждого сотрудника.

На фармацевтических предприятиях одним из направлений, обеспечивающих качество выпускаемой продукции и эффективность различного рода процессов является система менеджмента качества. «Эффективная система менеджмента качества позволяет также снизить затраты на управление: документированность ключевых процессов деятельности предприятия позволяют обеспечить их лучшую управляемость; контроль, анализ и пересмотр процессов обеспечивает

их непрерывное совершенствование; распределение полномочий и ответственности персонала даёт механизмы контроля исполнения обязанностей и меры предупреждения отрицательных результатов» [9].

Анализ источников позволил выделить несколько основных направлений развития цифровых технологий в сфере управления персоналом в целях обеспечения развития фармацевтического предприятия:

- Обеспечение координации и коммуникации между руководством и производственным персоналом;
- Автоматизация кадровой службы в сфере поиска и найма сотрудников, их адаптации, обучения, повышения квалификации, мотивации и др.;
- Упрощение и регистрация взаимоотношений с поставщиками и клиентами;
- Анализ внешней и внутренней среды предприятия, предоставление отчётов и прогнозирование ситуации, разработка планов развития и стратегий;
- Контроль за нормативно-правовым документооборотом и управление внутренним делопроизводством;
- Минимизация оборота документации на бумажных носителях, максимальная его оцифровка.

Готовых решений, способных целиком удовлетворить потребности фармацевтических компаний, направленных на полную или частичную автоматизацию, на данный момент времени не существует. Существующее программное обеспечение направлено на массовое использование без учёта специфики предприятия, а разработка его под заказ и конкретные цели, задачи требует значительных финансовых инвестиций и моральных затрат. Тем не менее, на рынке существуют предложения по внедрению автоматизированных систем. Ниже представлена общая классификация зарекомендовавших себя АСУП, позволяющая определить сферу воздействия на управленческие процессы.

Human Resource Management – «HRM (Human Resource Management, управление человеческими ресурсами) – область знаний и практической деятельности, направленная на привлечение в организацию квалифицированного персонала, способного выполнять возложенные на него обязанности, и оптимальное его использование» [7]. Это комплексная автоматизированная система управления персоналом с широкими функциональными возможностями. Она обрабатывает большой объем бизнес-процессов, расчётных и аналитических операций, которые касаются всех аспектов деятельности сотрудника в компании. HRM осуществляет подбор, обучение, развитие и удержание персонала в соответствии с поставленными целями. Система заботится о создании и поддержании благотворительной рабочей атмосферы, которая способствует продуктивности сотрудников, удовлетворённости работой и благополучию. HRM также гарантирует, что организация соответствует трудовому законодательству и регулированием и поддерживает этические и социально ответственные практики в области трудоустройства.

Автоматизация операций и использование единой базы обеспечивает корректность расчётов, ведение статистики и аналитики, оперативность действий. С помощью HRM руководитель может разработать кадровую стратегию, опираясь на точный и всесторонний анализ показателей каждого работника, принимать эффективные решения, планировать перестановки, программы обучения и формировать систему мотивации. Это позволит не только удерживать лучших специалистов, но и создавать им условия для дальнейшего роста и более эффективного выполнения трудовых обязанностей.

Enterprise Resource Planning – «ERP-система является комплексным решением для оптимизации и автоматизации современного предприятия. Их внедрение в такой сфере промышленности как фармацевтика – это максимально возможная автоматизация всех сфер деятельности фармацевтического предприятия, направленная на разработку и последующее внедрение наиболее эффективных средств контроля и управления, что, помимо экономической выгоды компании, ведёт к повышению доступности продукции на рынках любого масштаба и для любого потребителя» [10]. Такие системы позволяют компаниям автоматизировать многие бизнес-процессы, снижая затраты на ручную работу, повышая эффективность и точность данных, а также улучшая планирование и управление ресурсами компании. ERP-системы также могут помочь компаниям улучшить коммуникацию между различными отделами и повысить прозрачность процессов внутри компании. После внедрения ERP-системы компания может отказаться от использования многочисленных разрозненных программ, объединить все функциональные подразделения организации в единую систему, автоматизировать и упростить множество бизнес-процессов, оптимизировать использование ресурсов и повысить эффективность работы организации в целом. Пользователями ERP-системы выступает высшее руководство, менеджеры по производству, снабжению, продажам, финансовому управлению и других функциональных областям, а также сотрудников, работающих в операционных подразделениях и использующих систему для своих повседневных операций. Каждый уровень пользователей применяет систему в соответствии с ролями и задачами в рамках бизнес-процессов, которые автоматизируются с помощью ERP-системы. Для внедрения ERP-системы на предприятие необходимо привлечение высококвалифицированных специалистов, способных решать сложные задачи, связанные с реализацией и поддержкой данной системы. Такие системы отличаются от других программных продуктов тем, что требуют серьёзного и основательного выбора и покупки, а также длительного периода внедрения по уникальному разработанному плану. Программное обеспечение состоит из отдельных модулей, что позволяет пользователям по необходимости приобретать необходимые модули и внедрять их постепенно в течение времени для расширения функциональных возможностей системы в целом.

Customer Relationship Management – «CRM (customer relationship management) в переводе обозначает «система управления взаимоотношениями с клиентами». Основные задачи CRM-маркетинга заключаются в организации, мониторинге и оценке маркетинговой активности, в том числе коммерческой деятельности в целом, а также сборе всей доступной информации о потенциальных заказчиках и клиентах» [15]. CRM-системы предоставляют возможность автоматизировать процессы продаж и обслуживания клиентов. Например, система может автоматически создавать задачи и напоминания для менеджеров о необходимости связаться с клиентом, осуществить коммуникацию с целью осуществления коммерческого предложения. Также CRM-системы могут интегрироваться с другими приложениями, такими как электронная

почта, социальные сети, мессенджеры и т.д., что позволяет использовать всю доступную информацию о клиентах для более эффективного взаимодействия с ними. Таким образом, создаётся база данных всех взаимодействий со всеми клиентами, их контактными данными, коммерческими предложениями. В целом, использование CRM-систем позволяет компаниям повышать эффективность работы с клиентами, повышать процент успешных сделок, устанавливать прочные взаимоотношения и улучшать качество обслуживания.

Supply Chain Management – «SCM-система (система управления цепями поставок) – это прикладное программное обеспечение на основе искусственного интеллекта, которое предназначено для саморегуляции и управления этапами снабжения организации, а также для контроля всего товародвижения» [16]. SCM позволяет оптимизировать процесс управления и координации всей деятельности, связанной с производством и поставкой сырья или продуктов, от их исходных поставщиков до конечных потребителей. Цель такой системы заключается в том, чтобы обеспечить оптимальное использование ресурсов, снизить издержки и повысить качество предоставляемых товаров и услуг. SCM может существовать как обособленная система, так и являться центральным модулем, связывающим иные технологические решения, как например системы управления складом (WMS) или системы управления транспортными процессами (TMS). В то же время, SCM может быть составным элементом более сложных АСУП, таких как ERP, связывая воедино всё больше бизнес-процессов предприятия.

Системы электронного документооборота – Система электронного документооборота (СЭД) – это программное обеспечение, используемое для обмена электронными документами между различными участниками бизнес-процессов. СЭД не только позволяет автоматизировать процессы делопроизводства и упрощает обработку данных, но и обеспечивает сохранность и конфиденциальность информации. Такая система может включать в себя модули для создания, отправки, получения, хранения и обработки документов, а также механизмы аутентификации и шифрования для обеспечения их безопасности и подлинности.

Фармацевтические компании вынуждены иметь дело со значительным объёмом документации, включая нормативно-правовые акты, отчёты о клинических исследованиях, патенты, производственные регламенты, операционные листы, стандартные операционные процедуры и отчёты отдела контроля качества. Переход от бумажного документооборота к цифровым системам – трудоёмкий и длительный процесс, но в современных реалиях необходимый. Кроме того, за счёт упрощения внутреннего делопроизводства, высвобождается время сотрудников и процесс происходит быстрее, и как следствие, может сэкономить порядка 8 миллионов рублей в год [17].

Популяризатором различных решений для автоматизированных систем управления персоналом является интернет-портал TAdviser. Портал регулярно публикует маркетинговые и аналитические исследования рынка АСУП, публикуют ежегодные отчёты, проводят конференции. По результатам отчётов сформирован перечень наиболее распространённых вендоров автоматизированных систем в России, а также их поставщиков.

Таблица – Перечень распространённых вендоров АСУП и их поставщиков на российском рынке за период с 2005 по 2022 гг.

АСУП	Вендоры (количество реализованных проектов)	Поставщики
HRM	1С (1115), Directum (582), Компас (364), Корпорация Галактика (345), SAP SE (274), БОСС (199), Websoft (86), ЭОС (76)	Mirapolis, Websoft, Evola, TalentTech, Эквио, VK Tech, Лига Цифровой Экономики, Хантфлоу, Skillaz, Корус консалтинг
ERP	1С (4318), Microsoft (1083), SAP SE (890), Корпорация Галактика (803), Компас (360), Парус (300), Парус (300), Infor (178), Oracle (171)	Группа Борлас, 1С-Парус, Т1 Консалтинг, Novardis, Лига Цифровой Экономики, iiko, Парус, КОПУС Консалтинг, Крок, GMCS
CRM	Creatio (1362), Microsoft (405), 1С-Парус (321), ELMA (278), первыйБит (164), 1С-Битрикс (122)	Т1 Консалтинг, Лига Цифровой Экономики, GlowByte, 1С-Парус, АмоCRM, Крок, ELMA, Naumen, Корус Консалтинг, Нобилис Тим
SCM	БизнесАвтоматика НПЦ (116), Инжэниус Тим (77), Infor (44), Гильдия разработчиков (33), АВМ Cloud (30), БФТ-Холдинг (28)	БизнесАвтоматика НПЦ, Инжэниус Тим, SAP CIS, Логикон, АВМ Cloud, Гильдия разработчиков, B2B-Center, БФТ-Холдинг, Корус Консалтинг, Монолит-Инфо
СЭД	Directum (857), Directum RX (676), Elma ECM+ (670), Docvision (615), Дело (504), Тезис (493), 1С:Документооборот (282), LanDocs (173), Tessa (145)	Терралинк, ЭОС, Syntellect, Digital Design, Haulmont, ELMA, id2, InterTrust, БизнесАвтоматика, Корус Консалтинг

Ниже представлен перечень отечественных представителей производственной фармацевтической отрасли, внедривших проекты различных автоматизированных в период последних семи лет:

HRM: Эркафарм (HRlink), Фармстандарт (E-Staff рекрутер, БОСС-кадровик), Р-Фарм (Directum RX), Полисан НТФФ (1С: зарплата и управление персоналом), Джонсон & Джонсон Россия и СНГ – (Directum RX), Гидеон Рихтер Фарма (1С: зарплата и управление персоналом), Вертекс (Directum RX), Biocad (SAP SuccessFactors HCM, SAP SuccessFactors Performance & Goals), Биннофарм Групп (Directum RX).

ERP: Юнифарм (Microsoft Dynamics AX 2012 R3), Фармстандарт (Microsoft SharePoint Server 2016), Фармсинтез (1С:ERP Управление предприятием 2.0), Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга (1С:Предприятие 8.0), Р-Фарм (SAP ERP), Петровакс Фарм НПО (1С:Предприятие 8.3), Нанолек (SAP ERP), Канон Фарма (Navicon FMCG TDC), Валента Фарм (SAP ERP), Biocad (1С:ERP Управление предприятием 2.0), Акрихин (Oracle E-Business Suite (OEBS)).

CRP: Юнифарм (1С:CRM ПРОФ), Фармстандарт (Salesforce CRM on-demand), Фармленд (Creatio), Фармконтракт (Creatio), РусФарм (Creatio), Р-Фарм (Navicon CRM Pharma), Полисан ИТФФ (Creatio), Гедеон Рихтер Фарма (Creatio).

SCM: Нанолек (SAP Advanced Track and Trace for Pharmaceuticals (АТТР) SAP Track&Trace), Biocad (SAP Advanced Track and Trace for Pharmaceuticals (АТТР) SAP Track&Trace), Акрихин (SAP Advanced Track and Trace for Pharmaceuticals (АТТР) SAP Track&Trace).

СЭД: Юнифарм (КОРУС Five Документооборот), Фармстандарт (Первая Форма (система управления)), Полисан ИТФФ (Файловый контрол RKIT), Акрихин (ELMA BPM Suit).

Из данного перечня компаний можно сделать вывод, что система типа HRM и ERP получили широкое распространение среди фармацевтической промышленности. В то же время, системы CRP и SCM лишь развиваются, а СЭД как самостоятельный элемент встречаются редко, зачастую они уже включены в иную автоматизированную систему.

Лидирующие позиции в сфере цифровизации предприятия выступают: Biocad (HRM, ERP, SCM), Р-Фарм (HRM, ERP, CRP), Полисан ИТФФ (HRM, CRP, СЭД).

Заключение. Несмотря на неизбежность внедрения и предоставление множества очевидных преимуществ, получаемых фармацевтическими предприятиями от использования и внедрения автоматизированных систем управления персоналом, существует ряд факторов, значительно замедляющих процесс внедрения либо делающий его затруднительным в данный момент времени. Наиболее критичными следует выделить: высокую стоимость как самого программного обеспечения, так и его внедрения; необходимость переподготовки персонала к работе в новых условиях; недостаточная гибкость по сравнению с ручным управлением; технические проблемы, например разного рода программные ошибки, проблемы с совместимостью; возможная деперсонализация и уменьшение взаимодействий человека с человеком.

Отдельной проблемой, охватывающей процесс цифровизации предприятия целиком, является безопасное хранение и передача данных, а также размещение вычислительных мощностей. Как показала практика, в результате введения санкций против России, множество компаний всех отраслей потеряли доступ к своим данным, хранившимся на зарубежных серверах. Такие события привели к стремительному развитию существующих и появлению новых отечественных провайдеров вычислительных мощностей, аттестованных в соответствии с 152-ФЗ. Наилучшим решением данной проблемы – создание собственной локальной сети с размещением серверной непосредственно на территории предприятия. Однако, с учётом и так немалых вложений на внедрение автоматизированных систем, закупка оборудования, выделение помещения и найм ответственных специалистов для мониторинга работоспособности рабочих станций, повлекут дополнительные расходы. В случае невозможности реализовать серверные «под боком», можно прибегнуть к аренде дата-центров у сертифицированных провайдеров цифровой инфраструктуры.

Очевидны преимущества внедрения автоматизированных систем на фармацевтические предприятия, однако, вследствие высокой стоимости, такие технологии доступны единицам. Гиганты отрасли обладают возможностью цифровизации по всем фронтам, тогда как средний и тем более малый бизнес имеют крайне ограниченные возможности. По сведениям TAdviser [20], по количеству проектов в отрасли «Фармацевтика, медицина, здравоохранение» наибольшее распространение получили системы ERP (428), СЭД (309), CRM (186), HRM (162), SCM (20). Таким образом, в первую очередь предприятиям требуется ориентироваться на ERP, но в связи с возможными проблемами из-за её широкой комплексности, возможно, более подходящим первым шагом будет внедрение СЭД. Не стоит обделять внимание и другие менее распространённые CRM и HRM, в зависимости от специфики сложившихся обстоятельств, конкретная организация может получить большую выгоду от их внедрения. SCM системы не заслужили широкой популярности и на данный момент необходимость их реализации не столь очевидна.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 06.00.00 Экономика. Экономические науки
- 06.81.25 Научно-технический прогресс на предприятии
- 82.00.00 Организация и управление
- 82.01.29 Информационная деятельность
- 82.01.85 Автоматизация управленческого труда

ЛИТЕРАТУРА

1. Цифровизация промышленности. Обзор TAdviser // TAdviser : сайт. URL : <https://www.tadviser.ru/index.php/> Статья:Цифровизация_промышленности_2022_Обзор_TAdviser (Дата обращения: 02.02.2023)
2. ГОСТ 19675-74. Автоматизированные системы управления. Основные положения. Термины и определения: государственный стандарт Союза ССР : утверждён и введён в действие постановлением государственного комитета стандартов Совета Министров СССР от 05.04.74 № 812 : введён впервые : дата введения 01.01.1975 // «АНО МЦК» – центр сертификации и стандартизации. URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4294743/4294743046.pdf> (Дата обращения: 22.02.2023).
3. РД 50-680-88. Автоматизированные системы. Основные положения : руководящий документ по стандартизации: утверждён и введён в действие постановлением Государственного комитета СССР по стандартам от 28.12.88 N 4622 : взамен ГОСТ 24.103-84, ГОСТ 23501.101-87 (в части принципов создания, разд.2) : дата введения 1990-01-01. // Кодекс : электрон, фонд правовой и норматив.-техн. информ. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200006976> (Дата обращения: 22.02.2023).

4. ГОСТ 34.003-90. Автоматизированные системы. Термины и определения: межгосударственный стандарт: утверждён и введён в действие постановлением Государственного комитета СССР по управлению качеством продукции и стандартам от 27.12.90 N 3399 : взамен ГОСТ 24.003-84, ГОСТ 22487-77 : дата введения 1992-01-01. // Кодекс: электрон, фонда правовой и норматив.-техн. информ. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200006979> (Дата обращения: 22.02.2023).
5. Курако Е. А., Орлов В. А. Тенденции развития систем электронного документооборота в распределённых крупномасштабных системах // Управление развитием крупномасштабных систем MLSD'2017 : материалы Десятой международной конференции: в 2-х томах, Москва, 02–04 октября 2017 года / Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова; Российская академия наук; под общей редакцией С.Н. Васильева, А.А. Цвиркуна. Том II. Москва: Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, 2017. С. 275-278.
6. Spirina Ye. A., Akhmetshin R. M., Samoilova I. A. Technologies for development of the electronic document management system // Актуальные научные исследования в современном мире. 2020. N 12-1(68). P. 19-23
7. Шаларь Т. Ш., Миньков С. А. Инновации в сфере управления персоналом – от рекрутинга до управления опытом сотрудников (HRM – HCM – HCM) // Инноватика-2022: сборник материалов XVIII международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Томск, 21–22 апреля 2022 года. Томск: Общество с ограниченной ответственностью «СТТ», 2022. С. 315-318.
8. Петроченков А. Б., Даденков Д. А., Поносова Л. В. К вопросу о классификации автоматизированных систем управления // Вестник Пермского государственного технического университета. Электротехника, информационные технологии, системы управления. 2009. N 3. С. 243-255.
9. Кубанков А. Н., Бурма К. С. Сценарии развития систем управления российскими фармацевтическими предприятиями // Транспортное дело России. 2011. N 1. С. 99-102.
10. Корнюшко В. Ф., Кольбанов К. Ю., Кайбуллаева С. Э., Флид А. А. Применение систем ERP для управления объектами фармацевтической отрасли // Международный научно-исследовательский журнал. 2017. N 4-4(58). С. 48-53.
11. Кузнецова В. И., Гебгардт А. В., Кузина Н. В. Сравнительный анализ систем электронного документооборота // Евразийский союз учёных. 2017. N 11-1(44). С. 59-65.
12. Галака А. К. Исследование рынка SCM-систем // Сборник трудов VIII Конгресса молодых учёных: сборник научных трудов, Санкт-Петербург, 15–19 апреля 2019 года. Том 6. Санкт-Петербург: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», 2019. С. 42-44.
13. Тихонова, И. В., Свиридова А. С., Щелканов С. К. Автоматизированная система управления производством // Актуальные проблемы авиации и космонавтики. 2016. Т. 1. N 12. С. 727-729.
14. Шитова Т. Ф. ERP-система – эффективный инструмент развития цифровой экономики // Муниципалитет: экономика и управление. 2021. N2(35). С. 27-39.
15. Какулия С. Внедрение CRM-систем в маркетинговую деятельность // ВУЗ и реальный бизнес. 2021. Т. 1. С. 235-237.
16. Шипулин Н. С., Кондратьев В. Ю. SCM-система – понятие, состав, функции и задачи // Информационное общество: современное состояние и перспективы развития : сборник материалов XV международного форума, Краснодар, 10–15 июля 2022 года. Краснодар: Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина, 2022. С. 109-112.
17. Переходить на СЭД придется каждому // Фармацевтический вестник : сайт. URL : <https://pharmvestnik.ru/content/articles/Perexodit-na-SED-prividetsya-kajdomu.html> (Дата обращения: 02.02.2023).
18. Кошечкин К. А., Рычихина Е. М. Применение информационных технологий для управления фармацевтическими данными // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2017. Т. 7, N 2. С. 122-125.
19. Павлов А. А. Состояние рынка ERP-решений и тренды его развития, рекомендации по внедрению ERP-систем // Аллея науки. 2021. Т. 2. N 12(63). С. 192-210.
20. Карта информатизации бизнеса // TAdviser: сайт. URL : https://www.tadviser.ru/index.php/Карта_информатизации_бизнеса (Дата обращения: 02.02.2023)

SUMMARY

POSSIBILITIES OF USAGE AUTOMATED PERSONNEL MANAGEMENT SYSTEMS ON A PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

Shaidulin M.R., 1st year master student

Academic adviser: **Safronova Zh.S.**, Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor

(Author ID: 430717, ORCID: 0000-0003-2231-5655)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Professor Popov str., 14, Russian Federation

E-mail: shajdulin.mihail@spcpu.ru

Possibilities of usage automated personnel management systems on a pharmaceutical enterprise was reviewed in this article. It was specified that automated technologies in personnel management include implementation of a tool for accounting, planning, control, evaluation, and coordination of the company's labor resources. This approach allows achieving the goals of the company

and each individual employee. The author provides a classification of automated personnel management systems, revealing the peculiarities of their application.

Keywords: *automated personnel management system, personnel, effectiveness, pharmaceutical enterprise, safety, digitalization.*

REFERENCES

1. Digitization of industry. Review by TAdviser // TAdviser: website. Available at: https://www.tadviser.ru/index.php/Статья:Цифровизация_промышленности_2022._Обзор_TAdviser (Accessed 02.02.2023) (In Russ).
2. GOST 19675-74. Automated control systems. Basic provisions. Terms and definitions: state standard of the USSR: approved and put into effect by the Resolution of the State Committee for Standards of the Council of Ministers of the USSR dated 05.04.74 № 812: first introduced: date of introduction 01.01.1975 // ANO «МСК» – certification and standardization center. Available at: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4294743/4294743046.pdf> (Accessed 22.02.2023) (In Russ).
3. RD 50-680-88. Automated systems. Basic provisions: a guiding document for standardization: approved and put into effect by the Resolution of the State Committee of the USSR for Standards on 28.12.88 N 4622: replacing GOST 24.103-84, GOST 23501.101-87 (in terms of principles of creation, section 2): date of implementation 01.01.1990. // Kodeks: electronic, legal and normative-technical information fund. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200006976> (Accessed: 22.02.23) (In Russ).
4. GOST 34.003-90. Automated systems. Terms and definitions : interstate standard : approved and implemented by the Resolution of the State Committee of the USSR for Product Quality Management and Standards of 27.12.90 N 3399 : replacing GOST 24.003-84, GOST 22487-77 : date of introduction 01.01.1975. // Kodeks: electronic, legal and normative-technical information fund. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200006979> (Accessed: 22.02.2023) (In Russ).
5. Kurako E. A., Orlov V. L. Trends in the development of electronic document management systems in distributed large-scale systems // Management of the development of large-scale systems MLSД'2017: materials of the Tenth International Conference: in 2 volumes, Moscow, October 2-4, 2017 / Institute of Control Sciences named after V. A. Trapeznikov; Russian Academy of Sciences; edited by S. N. Vasiliev, A. D. Tsvirkun. Vol. II. Moscow: Institute of Control Sciences named after V. A. Trapeznikov RAS, 2017 P. 275-278 (In Russ).
6. Spirina Ye. A., Akhmetshin R. M., Samoiloa I. A. Technologies for development of the electronic document management system // Current scientific research in the modern world. 2020. N 12-1(68). P. 19-23.
7. Shalar T. S., Minkov S. L. Innovations in the sphere of HR management – from recruiting to employee experience management (HRM – HCM – HXM) // Innovatics-2022: collection of materials from the XVIII International School-Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists, Tomsk, 21–22 April 2022. Tomsk: Limited Liability Company «STT», 2022. P. 315-318 (In Russ).
8. Petrochenkov, A. B., Dadenkov D. A., Ponomareva L. V. On the issue of classification of automated control systems // Bulletin of Perm state technical University. Electrical engineering, information technology, control systems. 2009. N 3. P. 243-255 (In Russ).
9. Kubankov A. N., Burma K. S. Scenarios of development of russian pharmaceutical factories' management systems // Transport industry of Russia. 2011. N1. P. 99-102 (In Russ).
10. Korniyushko V. F. Kolibanov K. Yu., Kaibullaeva S. E., Flid A. A. Using ERP systems for object management in pharmaceutical industry // International scientific research journal. 2017. N 4-4(58). P. 48-53 (In Russ).
11. Kuznetsova V. I., Gebhardt A. V., Kuzina N. V. Comparative analysis of electronic document management systems // Eurasian Union of Scientists. 2017. N 11-1(44). P. 59-65. (In Russ).
12. Galaka A. K. Research on the market of SCM systems // Collection of works of the VIII Congress of young scientists: collection of scientific works, Saint-Petersburg, April 15-19, 2019. Vol. 6. Saint-Petersburg: Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics», 2019. P. 42-44 (In Russ).
13. Tikhonova I. V. Sviridova A. S., Shelkanov S. K. Automated control system for production // Current Issues in Aviation and Space Industry. 2016. Vol. 1. N 12. P. 727-729 (In Russ).
14. Shitova T. F. ERP system – an effective tool of the digital economy development // Municipality: Economy and Management. 2021. N. 2(35). P. 27-39 (In Russ)
15. Kakulia S. Implementation of CRM systems in marketing activities // Higher Education Institution and Real Business. 2021. Vol. 1. P. 235-237 (In Russ).
16. Shipulin H. C., V. Yu. Kondratev SCM system – concept, composition, functions and tasks // Information society: current state and development prospects: proceedings of the XV International Forum, Krasnodar, 10-15 July 2022. Krasnodar: Kuban State Agrarian University named after I.T. Trubilin, 2022. P. 109-112 (In Russ).
17. Perekhodit' na SED pridetsya kazhdomu // Farmaceuticheskij vestnik : website. Available at: <https://pharmvestnik.ru/content/articles/Perehodit-na-SED-pridetsya-kajdomu.html> (Accessed on 02.02.2023) (In Russ).
18. Koshechkin K. A., Rychikhina E. M. Information technologies as a tool of pharmaceutical data management // Proceedings of the Scientific Center for Expertise of Medical Devices. Regulatory research and expertise of medicinal products. 2017. Vol. 7(2). P. 122-125. (In Russ).
19. Pavlov A. A. State of the ERP solutions market and trends of its development, recommendations for implementing ERP systems // Alley of Science. 2021. Vol. 2. N12(63). P. 192-210. (In Russ).
20. Map of business informatization // TAdviser: website. Available at: https://www.tadviser.ru/index.php/Карта_информатизации_бизнеса (Accessed on 02.02.2023). (In Russ).

УДК 614.2

**АВС-АНАЛИЗ РАСХОДА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
В КРУПНОМ МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ Г. КРАСНОЯРСКА**

Шевчук И.С., студ. 5 курса, Авлиякулыева А.М., студ. 5 курса, Киндякова Е.К., студ. 5 курса

Руководители: Бочанова Е.Н., д.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом; Савельева Е.Е., к.фарм.н., заведующий кафедрой фармации с курсом ПО

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка д. 1, Российская Федерация

E-mail: rozchkovairina@mail.ru

В данной статье представлены сравнительные результаты АВС-анализа расхода лекарственных препаратов в крупном многопрофильном стационаре г. Красноярск за период с 2020 по 2022 г.г. Выделены наиболее затратные лекарственные препараты каждого года, особенности потребления лекарственных препаратов медицинской организацией.

Ключевые слова: фармакоэкономика, затраты, АВС-анализ.

Финансирование государством расходов по обеспечению медицинского обслуживания граждан ограничено [1], поэтому важно соблюдать четкое и обоснованное распределение денежных средств в лечебных учреждениях. Поиск путей оптимального использования ресурсов, направленных на обеспечение медицинской помощи, является актуальной проблемой. Одним из методов управленческого учета, направленным на выделение наиболее значимых для управленческого воздействия компонентов, является АВС-анализ, позволяющий провести анализ структуры понесенных затрат и выделить наиболее затратные направления расходов бюджета. АВС-анализ является клинико-экономическим методом фармакоэкономической оценки использования денежных средств на лекарственные препараты в соответствии с их фактическим потреблением за конкретный период времени [2]. Проведение фармакоэкономического анализа способствует эффективному использованию бюджета [3].

Цель: Оценка структуры затрат на лекарственные препараты в крупном многопрофильном стационаре г. Красноярск.

Задачи:

1. Изучить теоретический материал по АВС-анализу затрат на лекарственные препараты;
2. Выполнить АВС-анализ затрат на лекарственные препараты в крупном многопрофильном стационаре г. Красноярск;
3. Провести сравнительный анализ результатов за 2020 – 2022 гг.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования была использована база данных госпитальной аптеки КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (ККБ) города Красноярск «1С: Аптека» по расходу лекарственных препаратов (ЛП) за 2020, 2021, 2022 годы. Для анализа полученных данных был использован описательный метод фармакоэкономического анализа – АВС-анализ. АВС-анализ был проведен по международным непатентованным наименованиям (МНН).

В основе метода АВС – анализа лежит принцип Парето, известный также как правило «20 на 80»: 20% факторов определяет 80% успеха. Предполагается, что управление наиболее затратными компонентами должно принести наибольший вклад в управлении расходами в целом. При проведении АВС-анализа структуры затрат на ЛП определяется доля затрат на каждый ЛП, все использованные ЛП ранжируются в порядке убывания затрат на них и делятся на три группы: «А» – наиболее затратные, на которые в сумме ушло 80% затрат, «В» – менее затратные, на которые в сумме ушло 15% затрат, и «С» – наименее затратные, на которые ушли оставшиеся 5%. Количество ЛП должно составлять в группе А – 20%, В – 30%, С – 50% от ассортимента, в соответствии с правилом Парето [3].

Проведение АВС-анализа проводилось в несколько этапов. Первым этапом было выделение всех МНН лекарственных препаратов и расчёт суммы расходов на каждый препарат. Далее, все препараты распределялись в порядке убывания суммы расходов. Третьим этапом было установление процентной доли каждого препарата по отношению к общей сумме расходов на все лекарственные препараты. Последний этап – подсчёт кумулятивного процента и распределение лекарственных препаратов по категориям АВС-анализа [4].

Исследование проводилось с использованием программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным данным, общий ассортимент расходованных лекарственных препаратов составил 418 МНН, 438 МНН и 452 МНН в 2020, 2021, 2022 годах соответственно. Большое количество наименований израсходованных лекарственных препаратов связано с многопрофильностью медицинской организации. ККБ оказывает медицинскую помощь пациентам с различными заболеваниями в 56 отделениях и 8 специализированных центрах.

Расходы на ЛП, в сравнении с расходами в 2020 году, составили 197,16% и 158,36% в 2021 и 2022 году соответственно. Высокий расход лекарственных препаратов в 2021 году обусловлен пандемией COVID-19 и организацией дополнительных «ковидных госпиталей» на базе ККБ. Количество таких пациентов было максимальным в 2021 году [5].

Таблица 1 – Результаты АВС-анализа за 2020 год

Группа	Затраты	Количество лекарственных препаратов	
		МНН	% от ассортимента
А	80%	45	10,77
В	15%	73	17,46
С	5%	300	71,77
Итого	100%	418	100

Наибольший расход в 2020 году был на препараты «Олокизумаб» – 7,25%, «Фавипиравир» – 6%, «Эноксапарин натрия» – 4,57%.

Таблица 2 – Результаты АВС-анализа за 2021 год

Группа	Затраты	Количество лекарственных препаратов	
		МНН	% от ассортимента
А	80%	32	7,31
В	15%	65	14,84
С	5%	341	77,85
Итого	100%	438	100

В 2021 году наиболее затратными препаратами были – «Олокизумаб» – 27,54%, «Далтепарин натрия» – 6,21%, «Регданвимаб» – 5,77%.

Таблица 3 – Результаты АВС-анализа за 2022 год

Группа	Затраты	Количество лекарственных препаратов	
		МНН	% от ассортимента
А	80%	42	9,29
В	15%	78	17,26
С	5%	332	73,45
Итого	100%	452	100

Наиболее затратные препараты в 2022 году стали «Нусинерсен» – 10,38%, «Олокизумаб» – 9,89%, «Алглюкозидаза альфа» 7,12%.

Лекарственный препарат «Олокизумаб» относится к фармакотерапевтической группе «Антитела моноклональные». Он может применяться при терапии ревматоидного артрита средней или высокой степени активности с метотрексатом, а также, согласно клиническим рекомендациям, при коронавирусной инфекции COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения. Препарат «Регданвимаб» относится к этой же терапевтической группе и применяется при терапии COVID-19.

«Фавипиравир» является противовирусным средством, который применяется для лечения коронавирусной инфекции COVID-19.

«Эноксапарин натрия» и «Далтепарин натрия» – это антикоагулянтные средства прямого действия. Используются для профилактики и лечения венозных тромбозов и эмболий.

К фармакотерапевтической группе «Прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы» относится препарат «Нусинерсен», который применяется для терапии спинальной мышечной атрофии.

«Алглюкозидаза альфа» – это ферментное средство, применяемое при болезни Помпе.

Установлено, что группа А содержит 45 МНН в 2020 году, 32 МНН в 2021 году и 42 МНН в 2022 году (табл. 1, 2, 3). Группа В содержит 73 МНН в 2020 году, 65 МНН в 2021 году и 78 МНН в 2022 году. Группа С содержит 300 МНН в 2020 году, 341 МНН в 2021 году и 332 в 2022 году. К препаратам-лидерам группы А относятся «Олокизумаб», «Фавипиравир», «Эноксапарин натрия», «Цефоперазон+Сульбактам», «Линезолид», «Натрия хлорид», «Меропенем», «Далтепарин натрия», «Фосфомидин» и «Имипенем+Циластатин». К препаратам-лидерам группы В относятся «Ривароксабан», «Декстроза», «Омепразол», «Пиперацillin+Тазобактам», «Калия хлорид», «Бендамустин», «Полимиксин В», «Лопинавир+Ритонавир», «Иммуноглобулин человека нормальный» и «Комплекс ботулинический токсин типа А – гемагглютинин». К препаратам-лидерам группы С относятся «Вода для инъекций», «Пипекурония бромид», «Цитарабин», «Транексамовая кислота», «Аспарагиназа», «Амиодарон», «Ипратропия бромид+Фенотерол», «Беклометазон», «Мидостаурин» и «Тримеперидин».

Лидеры затрат – «Олокизумаб», «Фавипиравир», низкомолекулярные гепарины – «Эноксапарин натрия» и «Далтепарин натрия» включены в клинические рекомендации по лечению новой коронавирусной инфекции, высокий расход этих ЛП вызван оказанием помощи пациентам в период пандемии COVID-19.

Анализ структуры МНН в группах А, В, С выявил несоответствие правилу Парето: доля наименований ЛП в группе А не превышала 10%, что в 2 раза ниже предполагаемого уровня, а доля наименований ЛП в группе С была существенно выше – около 70% против ожидаемых 50%. Такое распределение структуры наименований ЛП связано с особенностями лекарственного обеспечения многопрофильных стационаров.

Заключение. В результате проведения ABC – анализа расхода ЛП в крупном многопрофильном стационаре г. Красноярск установлено, что наиболее затратными ЛП в 2020 и в 2021 г.г. являлись ЛП, входящие в клинические рекомендации по лечению новой коронавирусной инфекции, а в 2022 г. – ЛП лекарственные препараты для лечения орфанных заболеваний. Существенное увеличение затрат на ЛП в 2021 вызвано увеличением количества пациентов, страдающим коронавирусной инфекцией COVID-19.

Для углубленной оценки рациональности затрат необходимо дальнейшее проведение VEN-анализа.

ТЕМАТИЧЕСКИ РУБРИКИ

76.01.00 Общие вопросы медицины и здравоохранения

31.01.75 Экономика, организация, управление, планирование, прогнозирование

06.35.35 Экономический анализ

ЛИТЕРАТУРА

1. Суходолов А. П. [и др.]. Фармакоэкономический анализ потребления лекарственных препаратов в многопрофильном стационаре // Известия Байкальского государственного университета. 2018. Т. 28. N 3. С. 370–374. doi.org/10.17150/2500-2759.2018.28(3).370-374.
2. Утепова Д. Б. [и др.]. Фармакоэкономическая оценка эффективности службы клинической фармакологии в части амбулаторного лекарственного обеспечения в медицинской организации г. Нур-Султан (Казахстан) // Journal of Health Development. 2021. Vol. 4(44). P. 50-61. doi.org/10.32921/2225-9929-2021-4-44-50-61
3. Тухбатуллина Р. Г. [и др.]. Фармакоэкономический анализ лекарственного обеспечения республиканского клинического кожно-венерологического диспансера (республика Татарстан, г. Казань) // Современная организация лекарственного обеспечения. 2020. N 3. С. 21-29. doi.org/10.30809/solo.3.2020.3
4. Егорова Е. А. [и др.]. Проведение ABC/VEN-анализа лекарственного обеспечения республиканского кожно-венерологического диспансера г. Симферополь // Современная организация лекарственного обеспечения. 2021. Т. 8. N 2. С. 5-15. doi.org/10.30809/solo.2.2021.1
5. Статистика развития пандемии коронавируса Covid-19 в Красноярском крае // Coronavirus-Monitor.Info: сайт. URL: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia/krasnoyarskij-kraj/> (Дата обращения: 12 февраля 2023 г.)

SUMMARY

ABC-ANALYSIS OF DRUG CONSUMPTION IN A LARGE MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL IN KRASNOYARSK

Shevchuk I.S., stud. 5 course, Avliyakulieva A.M., stud. 5 course, Kindyakova E.K., stud. 5 courses

Scientific Supervisors: **Bochanova E.N.**, DM, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with a PE-course; **Savelyeva E.E.**, PhD., Head of the Department of Pharmacy with a PE-course

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

660022, Krasnoyarsk, st. Partizana Zheleznyaka 1, Russian Federation

E-mail: rozchkovairina@mail.ru

This article presents comparative results of the ABC analysis of drug consumption in a large multidisciplinary hospital in Krasnoyarsk for the period from 2020 to 2022. The most expensive medicines of each year, the features of the consumption of medicines by a medical organization are highlighted.

Keywords: *pharmacoeconomics, costs, ABC-analysis.*

REFERENCES

1. Sukhodolov A. P. [et al.]. Pharmacoeconomic analysis of medicines consumption in the multisectoral hospital // Bulletin of Baikal State University. 2018. Vol. 28(3). P. 370–374. doi.org/10.17150/2500-2759.2018.28(3).370-374. (In Russ)
2. Uteпова D. B. [et al.]. Pharmacoeconomic evaluation of clinical pharmacology service efficiency in terms of outpatient drug supply in nur-sultan medical organization (Kazakhstan) // Journal of Health Development. 2021. Vol. 4(44). P. 50-61. doi.org/10.32921/2225-9929-2021-4-44-50-61 (In Russ).
3. Tuxhbatullina R. [et al.]. Pharmacoeconomic analysis of medicinal support of the republican clinical skin-venerological dispensary (republic of Tatarstan, city of Kazan) // Modern organization of drug supply. 2020. N 3. P. 21-29. (In Russ) doi.org/10.30809/solo.3.2020.3
4. Egorova E. A. [et al.]. Research of the features of drug provision of the republican dermatovenerologic Simferopol dispensary // Modern organization of drug supply. 2021. Vol. 8(2). P. 5-15. (In Russ) doi.org/10.30809/solo.2.2021.1
5. Statistika razvitiya pandemii koronavirusa Covid-19 v Krasnoyarskom krae // Coronavirus-Monitor.Info: сайт. Available at: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia/krasnoyarskij-kraj/> (Accessed: 12.02.2023) (In Russ).

УДК 615.4:681.31

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ОБУЧЕНИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Шубина Е.А., студ. 5 курса

Руководитель: Стрелкова Е.В., старший преподаватель (ORCID: 0000-0003-4454-1813)

Ярославский государственный медицинский университет
150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д.5, Российская Федерация

E-mail: katerina.schubina.2000@mail.ru

В данной работе рассмотрены перспективы использования социальных сетей в качестве информационно-коммуникационного канала при обучении фармацевтических кадров. Проведен анализ контента для фармацевтических кадров в социальных сетях по показателям частота обновления и тематика. Установлено, что наиболее популярными интернет-платформами для предоставления возможности онлайн-обучения являются: ВКонтакте, Одноклассники и Instagram*¹⁰. Анализ тематики предоставляемого контента показал, что наиболее часто распространяемой информацией являются сведения Росздравнадзора, Минздрава и др. нормативная документация в сфере фармации, а также реклама вебинаров и курсов для повышения квалификации.

Ключевые слова: социальная сеть, онлайн-обучение, фармацевтические кадры, дистанционная форма обучения, Интернет-сайты, информационно-коммуникационные технологии.

На современном этапе наблюдается всестороннее массовое внедрение информационных технологий во все сферы образования [2]. Ведущей целью информатизации системы образования является превращение современных информационных ресурсов и информационно-коммуникационных технологий в ресурс образовательного процесса, обеспечивающий формирование качественно новых результатов образования [1,3,4]. Анализ литературных данных показал, что с точки зрения технико-технологических факторов (наличие домашней компьютерной техники, постоянного доступа к сети Интернет, владение информационно-коммуникационными технологиями) работники аптек и студенты готовы к использованию компьютерных технологий в образовательном процессе [6].

Целью исследования послужило изучение перспектив использования социальных сетей в качестве информационно-коммуникационного канала при обучении специалистов фармацевтического профиля.

Задачами исследования являлись: 1) выявить социальные сети, которые используются в качестве канала распространения информации для специалистов фармацевтического профиля и установить наиболее популярные из них; 2) выявить наиболее удобные среды для возможности онлайн обучения; 3) провести анализ распространяемого контента по критериям «частота обновления» и «тематика».

Материалы и методы: объектами исследования послужили социальные сети и контент, предназначенный для фармацевтических кадров. В качестве методов исследования были выбраны методы наблюдения и эксперимента, сравнительный, структурный и контент-анализ.

Результаты и их обсуждение: исследование проводилось в несколько этапов. На предварительном этапе нами была осуществлена регистрация в доступных на момент проведения исследования в России социальных сетях: ВКонтакте, Одноклассники, Telegram, Instagram*, Facebook*. В личном профиле в разделе «Интересы» было указано «Фармация». После этого в ленте новостей отслеживались и регистрировались рекламные записи с сайтов, предлагающих обучение для специалистов фармацевтического профиля. В результате был составлен перечень образовательных порталов, в который вошли СИБФАРМА, Провизор24, КатренСтиль, ФармТьютор и IQ Provision.

Для оценки популярности социальных сетей было проанализировано количество подписчиков на образовательные порталы, попавшие в выборку (таблица).

Таблица – Анализ количества подписчиков на образовательные порталы за период февраль-сентябрь 2022 г.

№ п/п	Образовательный портал	Социальная сеть	Количество подписчиков на 01.02.2022 (чел.)	Количество подписчиков на 01.09.2022 (чел.)
1.	СИБФАРМА	ВКонтакте	9 004	9 187
		Telegram	234	242
		Instagram*	2 126	2 387
		Одноклассники	10 541	10 569
2.	Провизор 24	ВКонтакте	39 677	41 334
		Facebook*	119	124
		Telegram	489	2 171
		Instagram*	1 242	1 335
		Одноклассники	9 998	10 097

¹⁰ Компания Meta Platforms Inc. признана в России экстремистской организацией и запрещена

№ п/п	Образовательный портал	Социальная сеть	Количество подписчиков на 01.02.2022 (чел.)	Количество подписчиков на 01.09.2022 (чел.)
3.	КатренСтиль	ВКонтакте	26 758	26 946
		Facebook*	11	11
		Instagram*	478	679
		Одноклассники	8 537	8 552
4.	ФармТьютор	ВКонтакте	523	559
		Facebook*	379	415
5.	IQ Provision	ВКонтакте	819	1 003
		Facebook*	61	67
		Telegram	-	1 612
		Instagram*	3 013	2994

(*Компания Meta Platforms Inc. признана в России экстремистской организацией и запрещена)

Из данных, представленных в таблице видно, что абсолютным лидером по популярности является социальная сеть ВКонтакте. Её пользователи составляют преобладающую часть подписчиков на образовательные порталы. Исключением является СИБФАРМА, аудитория которой представлена пользователями социальных сетей ВКонтакте и Одноклассники с небольшим преобладанием последней (в 1,15-1,17 раза).

Также следует отметить, что интерес к образовательным порталам возрастает. В каждой социальной сети увеличилось количество подписчиков за указанный период, кроме образовательного портала IQ Provision в социальной сети Instagram*. Вероятнее всего это связано с признанием компании Meta Platforms Inc. в России экстремистской организацией и запрещением ее деятельности.

На следующем этапе был проведен структурный и контент-анализ образовательных сайтов. Также была оформлена подписка на новостную рассылку от них. Получаемый в социальной сети ВКонтакте контент ежедневно анализировался по критериям «частота появления» и «предлагаемая тематика».

СИБФАРМА. Сибирская фармацевтическая академия ведет дистанционное повышение квалификации для специалистов более чем по 30 образовательным программам, в том числе и по программам непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМиФО) на своем Образовательном портале. Для начала обучения необходимо создать личный кабинет обучающегося на Образовательном портале, выбрать программу повышения квалификации по интересующей тематике и пройти обучение в удобное время.

СИБФАРМА предоставляет сертификаты о прохождении курсов повышения квалификации и перекредитации, а также баллы непрерывного медицинского и фармацевтического образования. Анализ распространяемого контента представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Частота контента на образовательном портале СИБФАРМА в социальной сети ВКонтакте

Данные рисунка свидетельствуют, что наиболее популярным контентом является информация от органов управления здравоохранением (Росздравнадзор, Минздрав) об изменениях в нормативной документации, а также об обороте лекарственных препаратов (введение в оборот, приостановление, отзыв из оборота) – за выделенный период было выложено 94 записи.

«Провизор24» – образовательный портал, предоставляющий курсы по повышению квалификации и профессиональной переподготовке фармацевтов и провизоров с применением дистанционных образовательных технологий, является совместным проектом с «Приволжским исследовательским медицинским университетом».

После полного прохождения курсов повышения квалификации или переподготовки слушатели получают сертификат государственного образца сроком на 5 лет.

Провизор24 выдает баллы непрерывного медицинского и фармацевтического образования, а также сертификаты о прохождении курсов.

Сведения о частоте обновления контента и тематике распространяемой информации представлены на рисунке 2.



Рисунок 2. Частота контента на образовательном портале Провизор 24 в социальной сети ВКонтакте

Из данных, представленных на рисунке, следует, что наиболее популярным контентом является рекламная информация о вебинарах и других образовательных событиях – 187 записей в сети ВКонтакте, а также сведения Росздравнадзора и Минздрава РФ – 102 записи.

КатренСтиль – онлайн-журнал для специалистов фармотрасли. Занимается обзором нормативных документов, дает практические советы по прохождению проверок, тренинги по продажам и управлению персоналом в виде бесплатных вебинаров и экспертных статей.

На образовательном сайте «КатренСтиль» отсутствует реклама о платных курсах подготовки. Образовательный портал предоставляет вебинары, интервью экспертов, новости в сфере фармации и блоги.

В Twitter и Telegram образовательный портал КатренСтиль не зарегистрирован. Сведения о частоте контента на различные темы представлена ниже (рис. 3).

Исходя из графика, можно выявить, что наиболее популярным контентом является информация о сведениях Росздравнадзора, Минздрава и др. нормативной документации – 88 записей в сети ВКонтакте, также частыми являются опросы для подписчиков и другая информация, включающая развлекательный контент для фармацевтических работников и поздравления с различными праздниками.

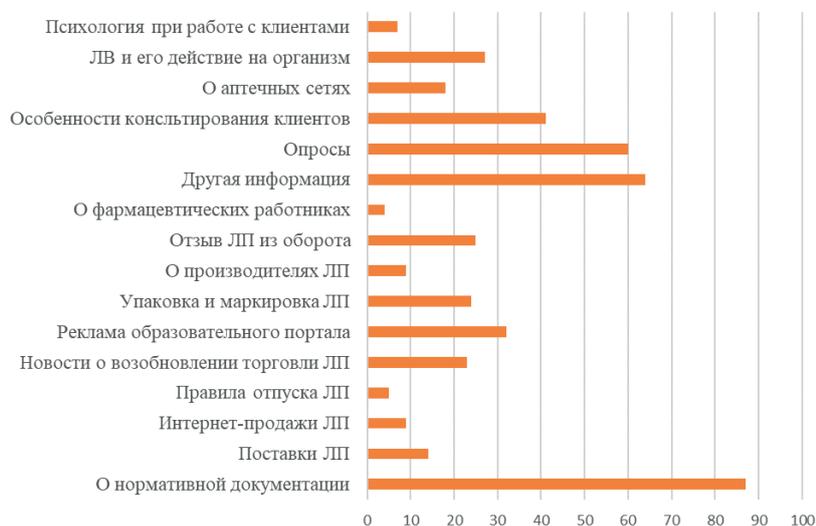


Рисунок 3. Частота контента на образовательном портале КатренСтиль в социальной сети ВКонтакте

ФармТьютор реализует программы дополнительного последилового обучения специалистов, направленные на повышение квалификации, развитие необходимых в профессии навыков и компетенций. Основным условием доступа специалиста к материалам портала является обязательная регистрация с подтверждением профессиональной принадлежности.

В Twitter, Telegram, Instagram* и Одноклассники образовательный портал ФармТьютор не зарегистрирован. Наиболее популярным контентом является рекламная информация об онлайн событиях и вебинарах портала – 161 запись в сети ВКонтакте за выделенный период.

Дистанционный портал IQ Provision от фармацевтической компании Solopharm – бесплатный помощник для фармацевтов и провизоров, заинтересованных в расширении своего кругозора и получении дополнительных знаний для работы.

Платформа предоставляет обучающимся уроки, курсы, а также тесты для отработки полученных знаний, умений и навыков.

В Twitter и Одноклассники образовательный портал IQ Provision не зарегистрирован.

Наиболее популярным контентом является рекламная информация об онлайн событиях и вебинарах портала – 138 записей в сети ВКонтакте за выделенный период.

Частота обновления контента у образовательных порталов различна. Средние показатели: новости фармации предоставляются 3-5 раз в день, вебинары от 1 до 4 раз в месяц, онлайн уроки 1 раз в месяц, статьи более 3 раз в неделю.

Выводы: В результате проведенного исследования установлено, что социальные сети имеют большое значение в распространении образовательного контента[5]. Данный информационно-коммуникационный канал является наиболее перспективным, так как обеспечивает широкий охват заинтересованной аудитории, причем лидерство принадлежит социальной сети ВКонтакте. Наблюдается увеличение интереса к образовательным сайтам, о чем свидетельствует увеличение числа подписчиков на них. Выявлено, что наиболее часто распространяемой информацией являются сведения Росздравнадзора, Минздрава, а также реклама вебинаров, онлайн-уроков и курсов для повышения квалификации. Данная информация может быть использована специалистами фармацевтического профиля как в целях самообразования, так и набора баллов для прохождения аккредитации.

Во время проведения исследования с 01.02.2022 по 01.09.2022 выяснилось, что количество подписчиков в таких социальных сетях, как ВКонтакте, Facebook*, Telegram, Instagram* и Одноклассники увеличилось.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.75.33 Медицинское и фармацевтическое образование

82.17.25 Управление персоналом

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимов Е. Г., Аброменко Е. В. Роль социальных сетей в формировании электронной информационно-образовательной системы // Вестник НВГУ. 2020. №3. С.18-21
2. Занина И. А., Шведов Г. И., Михайлова Е. В. Дистанционные формы обучения студентов на фармацевтическом факультете // Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии. 2014. №39-2. С. 39-43.
3. Клименко О. А. Социальные сети как средство обучения и взаимодействия участников образовательного процесса // Теория и практика образования в современном мире: материалы I Междунар. науч. конф. г. Санкт-Петербург, февраль 2012 г. Санкт-Петербург: Реноме, 2012. Т. 2. С.405-407. URL: <https://moluch.ru/conf/ped/archive/21/1799/> (дата обращения: 15.02.2023)
4. Патюков С. В., Коврига Е. В. Социальная сеть: понятие, история возникновения, современное положение дел // Юный ученый. 2017. № 2 (11). С. 75-77. URL: <https://moluch.ru/young/archive/11/873/15>. (дата обращения: 13.02.2023)
5. Использование социальных сетей в онлайн-обучении: преимущества и недостатки // Антитренинги: сайт URL: <https://antitreningi.ru/info/onlineobrazovanie/ispolzovanie-socialnyh-setey-v-obuchenii/> (дата обращения: 25.02.2023)
6. Стрелкова Е. В., Ежова Т. В. Анализ предпосылок развития дистанционной формы обучения в фармации // Перспективы внедрения инновационных технологий в фармации: сборник материалов научно-практической конференции с междунард. уч., г.Орехово-Зуево Московской обл., 24-25 ноября 2014г. Орехово-Зуево: МГОГИ, 2014. С.38.

SUMMARY

STUDYING THE POSSIBILITY OF USING SOCIAL NETWORKS TO TRAIN PHARMACEUTICAL SPECIALISTS

Shubina E.A., 5th year student

Supervisor: Strelkova E.V., art teacher (ORCID: 0000-0003-4454-1813)

Yaroslavl State Medical University

150000, Yaroslavl, st. Revolutionary,5, Russian Federation

E-mail: katerina.schubina.2000@mail.ru

This paper discusses the prospects for using social networks as an information and communication channel in the training of pharmaceutical personnel. The analysis of content for pharmaceutical personnel in social networks was carried out in terms

of update frequency and topics. It has been established that the most popular Internet platforms for providing online learning opportunities are: VKontakte, Odnoklassniki and Instagram*. An analysis of the subject matter of the content provided showed that the most frequently disseminated information is information from Roszdravnadzor, the Ministry of Health, and other regulatory documentation in the field of pharmacy, as well as advertising for webinars and advanced training courses.

Keywords: *social network, online learning, pharmaceutical personnel, distance learning, Internet sites, information and communication technologies.*

REFERENCES

1. Efimov E. G. Abromenko E. V. The role of social networks in the formation of an electronic information and educational system // Vestnik NVGU. 2020. N. 2. P.18-21 (In Russ)
2. Zanina I. A., Shvedov G. I., Mikhailova E. V. Distance learning forms of students at the Faculty of Pharmacy // Personality, family and society: issues of pedagogy and psychology. 2014. P. 39-43 (In Russ).
3. Klimenko O. A. Social networks as a means of learning and interaction of participants in the educational process // Theory and practice of education in the modern world: materials of the I Intern. scientific conf. Saint-Petersburg, February 2012. Saint-Petersburg: Renome, 2012. Vol. 2. P. 405-407 . Available at: <https://moluch.ru/conf/ped/archive/21/1799/>(In Russ).(Accessed: 15.02.2023)
4. Patyukov S. V. Kovriga E. V. Social network: concept, history of origin, current state of affairs // Young scientist. 2017. N 2 (11). P. 75-77. Available at: <https://moluch.ru/young/archive/11/873/15> (In Russ). (Accessed: 13.02.2023)
5. The use of social networks in online learning: advantages and disadvantages // Antitraining: website. Available at: <https://antitrainingi.ru/info/onlineobrazovanie/ispolzovanie-socialnyh-setey-v-obuchenii/>(In Russ).(Accessed: 25.02.2023)
6. Strelkova E. V., Ezhova T. V. Analysis of the prerequisites for the development of distance learning in pharmacy // Prospects for the introduction of innovative technologies in pharmacy: sat. mater. scientific-practical conference with international. study, Orekhovo-Zuevo, Moscow region, November 24-25, 2014. Orekhovo-Zuevo: MGOGI, 2014. P.38. (In Russ).

УДК 615.844.6

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЙ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Шубина К.А., асп. 2 года обучения (ORCID: 0000-0002-2397-0224)

Руководитель: Шакирова Д.Х., д. фарм. н., проф. (ORCID: 0000-0002-7840-1985)

Казанский (Приволжский) федеральный университет

Институт фундаментальной медицины и биологии

420012, Казань, ул. Карла Маркса, д.76 Российская Федерация

E-mail: shubinakristina.al@mail.ru

Физиотерапевтическая помощь относится к специализированной медицинской помощи с использованием природных и искусственных лечебных физических факторов с использованием специальной аппаратуры и оборудования [1]. Цели физиотерапии заключаются в уменьшении симптомов, улучшении функции и минимизации инвалидности населения. Лекарственная помощь в амбулаторных и стационарных условиях, в том числе в физиотерапевтических отделениях финансируется за счет средств федерального и регионального бюджетов Российской Федерации (РФ). Целью исследования явилось изучение особенностей организации лекарственного обеспечения физиотерапевтических отделений при поставке экстреморальных лекарственных препаратов (ЛП).

Ключевые слова: *физиотерапия, госпитальная потребность, экстреморальное изготовление, лекарственный электрофорез, аптека, лекарственное обеспечение.*

Вопросами оптимизации и организации системы лекарственного обеспечения на стационарном этапе лечения посвящены работы многих отечественных ученых. Проблема оказания качественной лекарственной помощи стационарным больным в условиях дефицита финансовых средств продолжает оставаться актуальной. Анализ литературных источников показал, что исследования в области лекарственного обеспечения пациентов физиотерапевтических отделений практически не проводились [2].

Физиотерапевтические отделения создаются в крупных многопрофильных больницах, в которых есть возможность оказания физиотерапевтической помощи в полном объеме. В зависимости от коечной емкости, профиля, видов физиотерапевтической помощи они могут входить в состав Центров восстановительной медицины и реабилитации или существовать как самостоятельные подразделения [3]. Коррекция функциональных нарушений, повышение резервных и адаптивных возможностей организма, являются приоритетными направлениями в области физиотерапии.

Цели, задачи, финансирование медицинской реабилитации, в том числе в физиотерапии, прописаны в Государственной программе «Развитие здравоохранения», а именно в Подпрограмме 5 «Развитие Медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения, в том числе детям». К основным задачам данной подпрограммы относятся: поддержка развития инфраструктуры, внедрение новых организационных моделей, разработка модели пациентов различного профиля для персонифицированной медицинской реабилитации [3-5].

Объектами исследования являлись нормативно-правовые документы по организации закупок ЛП в стационарных условиях, данные годовых отчетов по экстермпоральной рецептуре производственной аптеки г. Казань за 2017-2021 годы. В ходе исследования использовались методы документального, сравнительного, графического исследования, контент-анализ.

Лекарственный электрофорез в настоящее время является одной из востребованных физиотерапевтических процедур, в связи с эффективностью и безопасностью проведения процедуры, а также отсутствием системных побочных эффектов от введения лекарственных препаратов (ЛП). Для данной процедуры подходят максимально чистые ЛП от таких вспомогательных веществ как стабилизаторы, консерванты, поэтому изготовление большинства применяемых препаратов в физиотерапии осуществляется в производственных аптеках [6,8].

Анализ годовых отчетов производственной аптеки г. Казань по экстермпоральному изготовлению за последние 5 лет показал, что спрос на растворы для электрофореза как по индивидуальным рецептам, так и по требованиям-накладным медицинских организаций остаётся на стабильном уровне. Это обусловлено химической индифферентностью и отсутствием в них стабилизаторов и консервантов, препятствующих достижению необходимого эффекта при проведении процедуры электрофореза [8].

В Республике Татарстан согласно Распоряжению Кабинета Министров РТ от 31 декабря 2013 г. № 2847-р государственное унитарное предприятие «Медицинская техника и фармация Татарстана» ГУП Таттехмедфарм является единственным поставщиком лекарственных средств по заявкам медицинских организаций. Сформирован определенный алгоритм организации закупки лекарственных препаратов для медицинских организаций (рис. 1). Однако организация лекарственного обеспечения медицинских организаций препаратами аптечного изготовления имеет ряд особенностей [9-11].

Во-первых, поставщик экстермпоральных ЛП должен пройти лицензирование фармацевтической деятельности, связанной с изготовлением и отпуском ЛП для медицинского применения, а также оптовой торговлей препаратами. Лицензия на изготовление и отпуск лекарственных препаратов для медицинского применения, позволяет ГУП «ТТМФ» поставлять экстермпоральные ЛП в отделения физиотерапии республики.

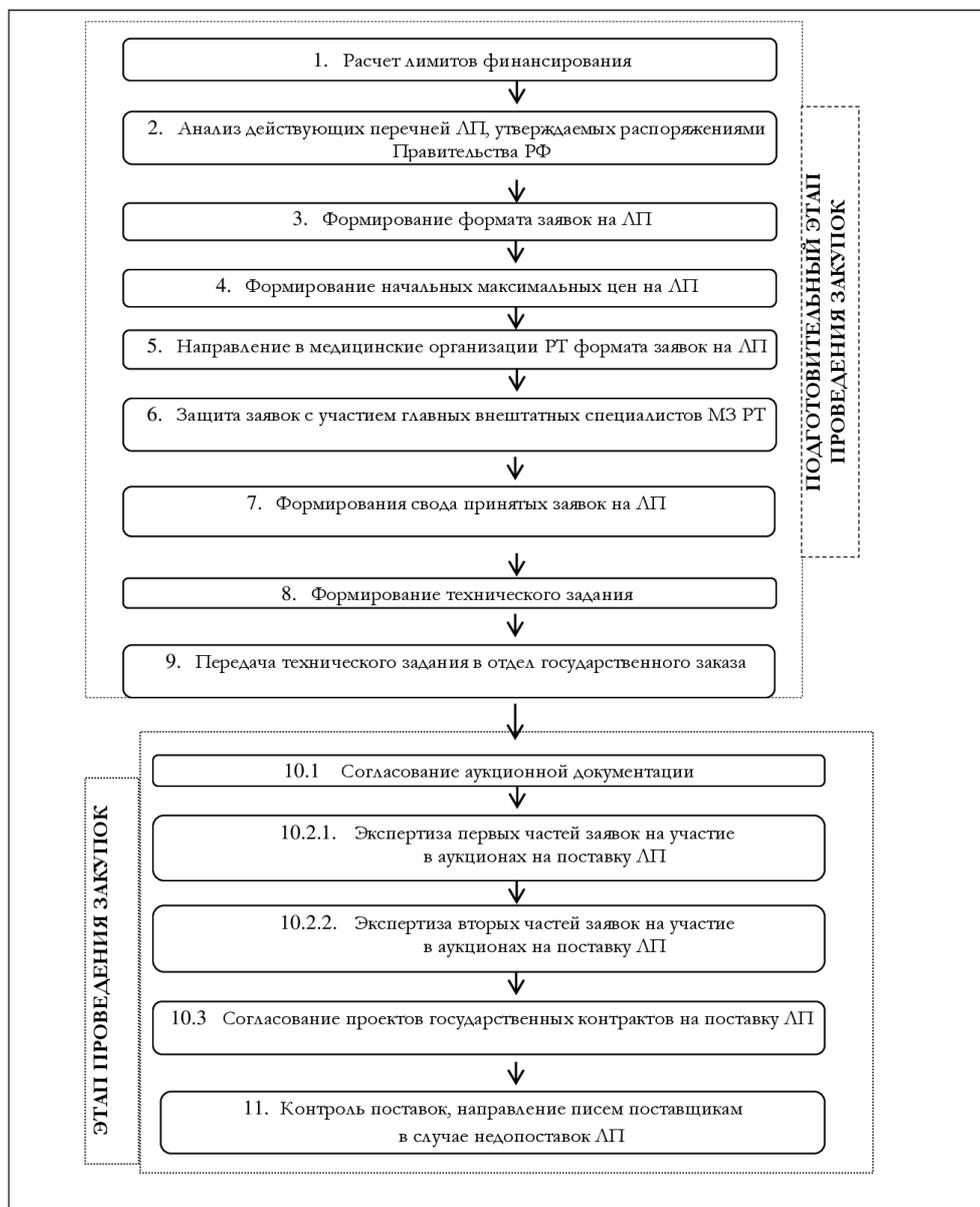


Рисунок 1. Организация лекарственного обеспечения медицинских организаций

Согласно приказу МЗ РФ от 26.10.2015 № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» все препараты аптечного изготовления имеют ограниченный срок годности, в среднем от 2 до 10 дней. Заказчик (медицинская организация) должен учитывать этот факт при оформлении технического задания, так например, растворы для электрофореза, мази для фонофореза хранятся не более 10 суток [10]. В заявке может быть указан конкретный объем изготовленного раствора, в связи с законодательным запретом на изготовление ЛП зарегистрированных в РФ. Медицинские организации вправе установить в заявке требования к наличию вспомогательных веществ, режиму хранения.

Лекарственные препараты аптечного изготовления не имеют государственную регистрацию, в связи с этим медицинские организации не могут требовать предоставления копии регистрационного удостоверения в составе заявки. По этой же причине при закупке экстемпоральных ЛП оптовые надбавки не применяются, заказчику обосновывает начальную (максимальную) цену контракта (НМЦК) согласно общим правилам Федерального закона «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» от 05.04.2013 N 44-ФЗ [11,12].

Таким образом, разработка и научное обоснование немедикаментозных здоровьесберегающих технологий представляет интерес для системы здравоохранения. Организация лекарственного обеспечения экстемпоральных ЛП имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать при формировании технического задания медицинскими организациями.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.75.33 Медицинское и фармацевтическое образование

76.29.60 Курортология и физиотерапия

ЛИТЕРАТУРА

1. Улащик В. С. Сочетанная физиотерапия: общие сведения, взаимодействие физических факторов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. №93(6). С.4-11.
2. Шакирова Д. Х., Шубина К. А., Рамазанова А. Н. Особенности организации лекарственного обеспечения медицинских организаций в современных условиях // Производство отечественных лекарственных средств и фармацевтическое образование: ключевые тренды взаимодействия: материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции. Москва, 18 декабря 2020г. Москва: РУДН, 2020. С. 130-131.
3. Сафиуллин Р. С. Организация медицинской и лекарственной помощи больным рассеянным склерозом в Республике Татарстан / Сафиуллин Р. С., Яркаяева Ф. Ф., Хабиров Ф. А., Шакирова Д. Х., Хайбуллин Т. И., Дун О. А. // Вестник Росздравнадзора. 2012. №2. С. 46-47.
4. Об утверждении государственной программы «Развитие здравоохранения республики Татарстан до 2020 года: постановление кабинета министров республики Татарстан N 461 от 1 июля 2013 г. // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов: сайт. URL: <https://docs.cntd.ru/document/463303996> (Дата обращения 10.02.2023)
5. Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации взрослых: приказ Министерства здравоохранения РФ N 788н от 31 июля 2020 г. // КонтурНорматив: сайт. URL <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=438476&cwi=6444> (Дата обращения 10.02.2023)
6. Караваева М. В., Провоторова С. И., Велчко Е. С., Трофимова Т. Г., Забнина С. Н. Анализ потребления экстемпоральной рецептуры на примере аптеки № 216 КП ВО «Воронежфармация» // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2020. №1. С.59-66
7. Об утверждении сборника унифицированных лекарственных прописей: приказ МЗ СССР N 223 от 12 августа 1991 г. // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов: сайт. URL: <https://docs.cntd.ru/document/901860373> (Дата обращения 10.02.2023)
8. Шубина К. А., Шакирова Д. Х. Аспекты организации лекарственного обеспечения физиотерапевтических отделений в Республике Татарстан (РТ) // Современная организация лекарственного обеспечения. 2022. №3. С.103-104.
9. Об обеспечении медицинских организаций Республики Татарстан лекарственными средствами, медицинскими изделиями, специализированными продуктами лечебного питания, средствами для дезинфекции, иммунобиологическими препаратами: распоряжение КМ РТ N 2847-Р от 31.12.2013 г. // Архив документов республики Татарстан: сайт. URL: <https://tatarstan-gov.ru/doc/65088> (Дата обращения 10.02.2023)
10. Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность: приказ минздрава России N 751н от 26.10.2015 // КонтурНорматив: сайт. URL <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=272048> (Дата обращения 10.02.2023)
11. О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд: федеральный закон N 44-ФЗ от 05.04.2013 // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов: сайт. URL <https://docs.cntd.ru/document/499011838> (Дата обращения 10.02.2023)
12. Об обращении лекарственных средств: федеральный закон N 61-ФЗ от 12.04.2010 // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов: сайт. URL <https://docs.cntd.ru/document/902209774> (Дата обращения 10.02.2023)

SUMMARY

**FEATURES OF THE ORGANIZATION OF DRUG PROVISION
OF PHYSIOTHERAPY DEPARTMENTS WITH EXTEMPORAL MEDICINES**

Shubina K.A., P.G. 2st year student (ORCID: 0000-0002-2397-0224)

Scientific supervisor: **Shakirova D.H.**, Doctor of Pharmacy, professor (ORCID: 0000-0002-7840-1985)

Kazan (Volga Region) Federal University Institute of Fundamental Medicine and Biology

76 Karl Marx Str., Kazan, 420012, Russian Federation

E-mail: shubinakristina.al@mail.ru

Physiotherapeutic care refers to specialized medical care using natural and artificial therapeutic physical factors using special equipment and equipment [4]. The goals of physiotherapy are to reduce symptoms, improve function and minimize disability of the population. Medical care in outpatient and inpatient settings, including in physiotherapy departments, is funded from the federal and regional budgets of the Russian Federation (RF). The purpose of the study was to study the peculiarities of the organization of drug provision of physiotherapy departments in the supply of extemporal drugs (LP).

Keywords: *physiotherapy, hospital need, extemporal manufacture, medicinal electrophoresis, pharmacy, drug provision.*

REFERENCES

1. Ulashchik V. S. Combined physiotherapy: general information, interaction of physical factors // Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture. 2016. N93(6). P.4-11. (In Russ).
2. Shakirova D. H., Shubina K. A., Ramazanova A. N. Features of the organization of drug provision of medical organizations in modern conditions, the production of domestic medicines and pharmaceutical education: key trends of interaction: materials of the VIII All-Russian scientific and practical conference. Moscow, December 18, 2020. Moscow: RUDN, 2020. P. 130-131. (In Russ)
3. Safullin R. S. Organization of medical and medicinal care for patients with multiple sclerosis in the Republic of Tatarstan / Safullin R. S., Yarkaeva F. F., Khabirov F. A., Shakirova D. H., Khaibullin T. I., Dun O. A. // Bulletin of Roszdravnadzor. 2012. N 2. P. 46-47(In Russ).
4. On approval of the state program «Development of healthcare of the Republic of Tatarstan until 2020»: resolution of the cabinet of ministers of the Republic of Tatarstan N 461 dated July 1, 2013. // Electronic Collection of Legal and Regulatory and Technical Documents: website. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/463303996> (In Russ) (Accessed 10.02.2023)
5. On approval of the Procedure for organizing medical rehabilitation of adults: order of the ministry of health of the Russian Federation No. 788n dated July 31, 2020. // Kontur.Normativ: website. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=438476> . (In Russ) (Accessed 10.02.2023)
6. Karavaeva M. V., Provotorova S. I., Velichko E. S., Trofimova T. G., Zabnina S. N. Analysis of the consumption of an extemporal formulation on the example of pharmacy No. 216 KP IN «Voronezhfarmatsiya» // Bulletin of the VSU. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2020. N 1 C.59-66. (In Russ) (Accessed 10.02.2023)
7. On approval of the collection of unified medicinal prescriptions: order of the ministry of health of the USSR of August 12, 1991 N 223. // Electronic Collection of Legal and Regulatory and Technical Documents: website. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/901860373> (In Russ) (Accessed 10.02.2023)
8. Shubina K. A., Shakirova D. H. Aspects of the organization of drug provision of physiotherapy departments in the Republic of Tatarstan (RT) // Modern organization of drug provision. 2022. N3. P.103-104(In Russ).
9. On providing medical organizations of the Republic of Tatarstan with medicines, medical products, specialized medical nutrition products, disinfection products, immunobiological preparations: order of the CM of the Republic of Tatarstan No. 2847-R dated 31.12.2013 // Archive of documents of the republic of Tatarstan: website. Available at: <https://tatarstan-gov.ru/doc/65088> (In Russ) (Accessed 10.02.2023)
10. On approval of the rules of manufacture and release medicines for medical use by pharmacy organizations, individual entrepreneurs who have a license for pharmaceutical activity: order of the ministry of health of the Russian Federation No. 751n dated 26.10.2015 // Kontur.Normativ: website. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=272048>(In Russ) (Accessed 10.02.2023)
11. On the contract system in the field of procurement of goods, works, services for state and municipal needs: federal law No. 44-FZ of 05.04.2013 // Electronic Collection of Legal and Regulatory and Technical Documents: website. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/499011838> (In Russ) (Accessed 10.02.2023)
12. On circulation of medicines: federal Law N 61-FZ of 12.04.2010 // Electronic Collection of Legal and Regulatory and Technical Documents: website. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/902209774> (In Russ) (Accessed 10.02.2023)

Секция Биотехнология: перспективные направления в медицине и фармации

Сегодня биотехнология стремительно развивается и, несомненно, стоит на переднем крае научно-технического прогресса и приобретает все большее значение для промышленного производства. Биотехнология является одной из перспективных и высокорентабельных отраслей народного хозяйства. Биотехнологические процессы широко используются при получении различных продуктов для медицины, пищевой промышленности, сельского хозяйства и многих других отраслей, играет важную роль в энергетике, при добыче полезных ископаемых, охране окружающей среды.

Как наука, она изучает внедрение производственных процессов, в основе которых лежит практическое использование микроорганизмов, всевозможных биологических систем. Это не только растительные или животные ткани, но и протопласты, рекомбинантные ДНК, а также полностью генетически модифицированные организмы.

7 апреля 2023 года в рамках XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» состоялось заседание секции «Биотехнология: перспективные направления в медицине и фармации». Более 50 молодых ученых подали заявки для участия в работе секции. Все доклады были заслушаны на первом (отборочном) этапе конференции в подразделениях СПХФУ – на кафедрах биотехнологии, микробиологии, НОЦ иммунобиотехнологии, НОЦ МКТ.

9 лучших докладчиков подразделений по результатам отборочного этапа получили возможность выступить на втором этапе конференции. Доклады представили студенты 3 и 4 курсов ФПТЛ, а также магистранты 2 года обучения в СПХФУ.

Все доклады были представлены на высоком уровне, темы были актуальны и глубоко проработаны, имели научную новизну и практическую значимость, вызвали живой интерес у членов жюри и слушателей. Тематика сообщений касалась разработке биотехнологических подходов к культивированию *in vitro*; созданию стабильных клеточных линии-продуцентов для наработки вирусных векторов на основе аденоассоциированного вируса и получения РНК-содержащих вирусов; разработке противоопухолевых наноносителей на основе хитозана; оптимизации процессов биосинтеза продуцентов в условиях лабораторного биореактора и многие другие.

В состав жюри входили преподаватели СПХФУ, представители компаний БИОКАД и Герофарм. Гости конференции подчеркнули перспективы исследований и приняли активное участие в выборе наиболее достойных выступлений.

В результате проведения заседания секции лучшей была признана работа **Жуковой Анастасии Алексеевны** – магистрант 2 года обучения ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

Второе место заняла **Зеленцова Екатерина Владиславовна** – магистрант 2 года обучения, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Третье место было отдано **Друговой Елене Дмитриевне** – студентка 4 курса ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

Мы выражаем благодарность всем участникам конференции, спикерам, спонсорам, членам экспертной комиссии, представителям СПХФУ и сторонних учреждений и надеемся на дальнейшее сотрудничество. Спасибо за прекрасный праздник науки и знакомство с работами наших молодых перспективных ученых!



Модератор секции

Колодязная Вера Анатольевна,

заведующая кафедрой биотехнологии, кандидат биологических наук, доцент

УДК 616.441-006.6

ОБЗОРНЫЙ АНАЛИЗ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЛЬЦИТОНИНА В СМЫВЕ ИЗ ПУНКЦИОННОЙ ИГЛЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Агапова Ю.В., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0000-0291-1789)

Научный руководитель: **Северская Н.В.**, к.м.н., заведующий отделением, врач-лабораторный генетик, врач-эндокринолог МРНЦ им. А.Ф. Цыба (ORCID: 0000-0002-9426-8459)

Обнинский институт атомной энергетики – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»
249039, Калужская область, городской округ «Город Обнинск»,
город Обнинск, тер. Студгородок, д.1, Российская Федерация
E-mail: julia_agapova_3@mail.ru

Для дифференциальной диагностики медуллярной карциномы щитовидной железы (МРЩЖ) с узлами щитовидной железы тонкоигольная аспирационная цитология под ультразвуковым контролем является полезной и безопасной процедурой, но ее диагностическая точность недостаточно высока. В качестве вспомогательного метода для точной диагностики МРЩЖ используется измерение кальцитонина в жидкости для промывания тонкоигольного аспирата (FNA-CT).

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, кальцитонин, ТАБ, FNA-CT, цитология, диагностика МРЩЖ.

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) составляет не более 5 % среди всех злокачественных новообразований щитовидной железы. В 30% это спорадические случаи заболевания и в 70%-семейный вариант. Источником происхождения МРЩЖ являются парафолликулярные клетки (С-клетки), которые имеют нейроэндокринное происхождение и относятся к АПУД-системе. МРЩЖ встречается в спорадической форме и ассоциирован с множественной эндокринной неоплазией и в наследственной форме, на доли которых приходится 75% и 25% соответственно [1]. Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа передается как аутосомно-доминантный признак из-за мутаций зародышевой линии протоонкогена RET [2].

Главным диагностическим маркером МРЩЖ является избыточная продукция полипептидного гормона – кальцитонина (КТ), который влияет на обмен кальция в организме. У здоровых людей уровни КТ в сыворотке крови низкие и едва поддаются определению с помощью обычно используемых анализов. Соответственно, определение кальцитонина в сыворотке крови является высокочувствительным тестом, что позволило использовать определение КТ в программах скрининга для раннего выявления МРЩЖ у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы. [3]

Долгосрочная выживаемость зависит от степени распространенности рака на момент постановки диагноза МРЩЖ. Если на момент диагностики и начала лечения медуллярная карцинома не распространилась за пределы щитовидной железы, 10-летняя выживаемость – 90%. Если рак распространился на регионарные лимфатические узлы или в мягкие ткани и мышцы шеи, 10-летняя выживаемость составляет около 75%. Если на момент диагностики рак распространился печень, легкие или кости – выживаемость снижается до 40%. [4] МРЩЖ характеризуется агрессивным течением, что проявляется в высоком проценте метастазирования в лимфатические узлы шеи (от 60% при спорадической до 90% при наследственной форме) [5]. В связи с этим, своевременная диагностика МРЩЖ крайне актуальна.

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов обследования, МРЩЖ более чем в 50% случаев диагностируется лишь на 3 и 4 стадиях.

Долгое время, до внедрения определения уровня сывороточного кальцитонина (1994 г.) основными методами диагностики МРЩЖ являлись УЗИ, тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующей цитологией, которые являются низкоспецифичными.

Впервые скрининг КТ у пациентов с узлами ЩЖ предложен в 1994 г. в результате исследования, показавшего преимущество определения КТ перед цитологическим исследованием в диагностике МРЩЖ, что позволило провести радикальное лечение 63 % больных МРЩЖ с доброкачественным и неинформативным цитологическим заключением. [6]

Самым новейшим методом диагностики МРЩЖ является его исследование в промывной жидкости после ТАБ.

Цель работы: предоставить обзор на использование такого лабораторного метода, как определение кальцитонина в смыве из пункционной иглы для диагностики медуллярного рака щитовидной железы.

Задачи работы:

1. Выявить основные преимущества и недостатки данного метода
2. Рассмотреть последние научные исследования и опыты применения метода
3. Выявить наиболее часто предполагаемые референсы

Определение кальцитонина в смыве из пункционной иглы представляет собой метод, при котором игла после пункции промывается в 0.5/1/2 мл физраствора, предварительно налитого в пробирку типа эппендорф. Затем в полученном растворе определяют концентрацию КТ аналогично исследованию КТ в сыворотке. Определение уровня кальцитонина можно проводить иммунорадиометрическим (ИРМА) и электрохемилюминесцентным (ЭХЛА) методами.

Начнем рассмотрения основных преимуществ определения кальцитонина в смыве от пункционной иглы с того, что использование в диагностике лишь рутинного уровня КТ в сыворотке не всегда достоверно, так как описано множество факторов, способствующих получению ложных результатов. Это объясняется тем, что кальцитонин может повышаться

при С-клеточной гиперплазии, которая зачастую сопровождается тиреоидит и папиллярный рак щитовидной железы. Так же кальцитонин может повышаться при заболеваниях не связанных с щитовидной железой: экспрессироваться нейроэндокринными опухолями различной локализации (чаще поджелудочной железы), при мелкоклеточном раке легких. Кальцитонин может повышаться при гипергастринемии (синдром Золлингера–Эллисона), гиперкальциемии (гиперпаратиреоз), панкреатите, хронической почечной недостаточности, сепсисе, пернициозной анемии. Кальцитонин могут повышать некоторые лекарственные вещества: ингибиторы протонной помпы, глюкокортикоиды, бета-блокаторы.[3] Ложно завышенный уровень КТ может ошибочно определяться у лиц, в крови которых имеются гетерофильные антитела или образуются комплексы КТ с иммуноглобулином, так называемый макрокальцитонин, а так же при курении. Так же некоторые тест-системы, работающие по методу ИРМА могут регистрировать, помимо молекул кальцитонина, молекулы его предшественников (пре-/прокальцитонин), давая тем самым ложноположительные результаты, которые можно исправить используя более совершенный метод – электрохемилюминесцентный. Проблему с засчитыванием гетерофильных антител можно решить предварительной их инкубацией с сывороткой, содержащей блокирующие вещества к гетерофильным антителам.[7]

Соответственно, исследование кальцитонина в промывной жидкости исключает возможность получения ложноположительных результатов, так как его определение происходит локально – в конкретном узле.

При сравнении отдельных методов диагностики МРЦЖ можно выяснить, что УЗИ и ТАБ-Ц обладают низкой специфичностью.

Характерными ультразвуковыми признаками МРЦЖ, как и других видов рака щитовидной железы, являются солидное строение, гипоехогенность, неровность контуров, а так же наличие микро-/макрокальцинатов. S. Lee и соавт. [8] пришли к выводу, что для медулярной карциномы характерен больший размер и более частая встречаемость кистозных изменений, чем для папиллярного рака. При сравнении УЗ-признаков медулярного и папиллярного раков щитовидной железы, S. Kim и соавт.[9] не обнаружили различий таких характеристик, как размер, эхогенность и наличие кальцинатов, однако при МРЦЖ узлы были более овальной формы, чем при папиллярном раке. Таким образом, ультразвуковые признаки рака щитовидной железы обладают низкой специфичностью и не позволяют провести дифференциальную диагностику его видов.

Кроме того, основной проблемой своевременной диагностики МРЦЖ является то, что при цитологическом исследовании чувствительность цитологии составляет лишь 54%. [10]. Соответственно тактика использования в диагностике лишь УЗИ и ТАБ, неправильна, так как около половины случаев заболевания может быть пропущена за счет неверной дифференцировки.

С экономической точки зрения главное преимущество определения кальцитонина в промывной жидкости заключается в том, что его можно использовать в любом учреждении с лабораторным отделением.[10]

P. Trimboli и соавт., изучив 6 крупнейших исследований пришли к выводу: «Чувствительность цитологии варьировала от 20% до 86% с общим значением 54% (95% ДИ 35-73%) и значительной гетерогенностью. Чувствительность FNA-СТ была выше 95% почти во всех исследованиях с объединенным значением 98% (95% ДИ 96-100%) без гетерогенности. Чувствительность определения кальцитонина в промывной жидкости была значительно выше, чем у цитологии».

Самым важным недостатком метода определения кальцитонина в промывной жидкости аспирационной иглы является отсутствие строго определенного референса, при котором мы точно можем диагностировать или опровергнуть МРЦЖ. Но, к счастью, исследования проводятся и анализируются и данная проблема, вероятно, решится в ближайшее время.

Следующий недостаток – при чрезвычайно высоком уровне кальцитонина в крови может произойти загрязнение иглы кровью при пункции, которое может быть неверно истолковано как происходящее из узелка. Однако, только 5% от концентрации КТ в сыворотке крови может быть обнаружено в качестве загрязняющего вещества в жидкости для промывания иглы. Соответствующий расчет, учитывающий процентное содержание КТ, полученного в результате загрязнения крови, позволяет идентифицировать источник КТ, измеренный в жидкости для промывания иглы. [3]

Существенным недостатком является то, что уровень достоверности данного метода диагностики в российских клинических рекомендациях обозначен как В.

Как было сказано выше – пороговое значение для кальцитонина в промывной жидкости не установлено.

По данным С. Diazzi [11], достоверно судить о МРЦЖ можно при КТ в пунктате >1000 пг/мл, в диапазоне 36–1000 пг/мл может быть и МРЦЖ, и С-клеточная гиперплазия. Уровень в пунктате <17 пг/мл исключает МРЦЖ в узле.

P. Trimboli и соавт. 2011 объяснили произвольное ограничение в 36 пг/мл, что соответствует трехкратному максимальному значению уровня кальцитонина в смыве, обнаруженному при доброкачественных поражениях. В этом же исследовании было предложено, чтобы каждый институт использовал свое собственное ограничение до момента нахождения истинного порогового значения. [12]

P. Trimboli и соавт. уже в 2014 году предложили повысить пороговое значение до 39,6 пг/мл [13]

Kihara и соавт. заявляют, что их исследование – первое, в котором определяется пороговое значение кальцитонина в смыве с помощью ЭХЛА, и предполагают, что оптимальное пороговое значение составляет 21,0 пг/мл.[14]

Примечательным в этом исследовании является изучение соотношения уровня КТ в смыве к уровню кальцитонина в сыворотке и диагностически значимым является соотношения 100 и выше

Elisa Giannetta и соавт. заявили, что наивысшая чувствительность и точность диагностики МРЦЖ с помощью определение кальцитонина в промывной жидкости были достигнуты при пороговых значениях >10,4 пг/мл и соотношении кальцитонин в смыве/сывороточный кальцитонин >1,39.[15]

В итоге, мы можем прийти к выводу, что пороговое значение уровня кальцитонина в промывной жидкости аспирата, по данным большинства исследователей, составляет 36 пг/мл. Но стоит принимать во внимание, что данные анализа следует оценивать лишь в совокупности с остальными методами диагностики медулярного рака щитовидной железы: сывороточный кальцитонин, тонкоигольная аспирационная биопсия с последующей цитологией полученного образца и иммуногистохимией, ультразвуковое исследование щитовидной железы и лимфатических узлов, определение карциноэмбрионального антигена, как в сыровотке, так и промывной жидкости, исследование прокальцитонина.

Заключение. Таким образом, предоставлен обзор на международный опыт применения метода определения кальцитонина в промывной жидкости после ТАБ. В заключении хотелось бы сказать, что данный лабораторный метод является очень перспективной отраслью развития современной науки онкологии щитовидной железы. С учетом имеющихся новых данных, использование данного метода следует повысить до уровня рекомендации А (убедительные доказательства) в будущих пересмотренных клинических рекомендациях.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 76.29.37 Эндокринология медицинская. Расстройства питания и нарушения обмена веществ
76.29.49 Онкология
76.35.33 Лабораторное дело

ЛИТЕРАТУРА

1. Wells Samuel Jr. A. et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma // *Thyroid*. 2015. N 25. P. 567–610
2. Pacini F., Castagna M. G., Cipri C., Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma // *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010. Vol. 22(6). P. 475–485.
3. Elisei R. Routine serum calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008. Vol. 22(6). P. 941-953. DOI: 10.1016/j.beem.2008.09.008
4. Скворцов В. В., Власов М. Ю. Медулярный рак щитовидной железы. Особенности диагностики и лечения // *Поволжский онкологический вестник*. 2018. N 2 (34). С. 24–28.
5. Бабаскина Н. В., Близиюков О. П., Ворожцов И. Н. Российские клинические рекомендации, рак щитовидной железы. 2020.
6. Северская Н. В., Ильин А. А., Чеботарева И. В. [и др.]. Исследование кальцитонина у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы для скрининга медулярного рака: «серая зона» // *Опухоли головы и шеи*. 2022. N 12(2). С. 79–88.
7. Giovanella L., Suriano S. Spurious hypercalcitoninemia and heterophilic antibodies in patients with thyroid nodules // *Head & neck*. 2010. Vol. 33(1). P. 95–97.
8. Lee S. [et al.]. Medullary thyroid carcinoma: comparison with papillary thyroid carcinoma and application of current sonographic criteria // *American Journal of Roentgenology*. 2010. Vol. 194(4). P. 1090–1094
9. Kim S. H., Kim B. S., Jung S. L., Lee J. W., Yang P. S., Kang B. J., Lim H. W., Kim J. Y., Whang I. Y., Kwon H. S., Jung C. K. Ultrasonographic findings of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma // *Korean J Radiol*. 2009. Vol. 10(2). P. 101–105
10. Trimboli P. et al. Head-to-head comparison of FNA cytology vs. calcitonin measurement in FNA washout fluids (FNA-CT) to diagnose medullary thyroid carcinoma. A systematic review and meta-analysis // *Endocrine*. 2022. N 75. P. 33–39. doi:10.1007/s12020-021-02892-x
11. Diazz C. [et al.]. The diagnostic value of calcitonin measurement in wash-out fluid from fine-needle aspiration of thyroid nodules in the diagnosis of medullary thyroid cancer // *Endocrine Practice*. 2013. Vol. 19(5). P. 769–779. DOI: 10.4158/EP12420.OR
12. Trimboli P. [et al.]. Measuring calcitonin in washout of the needle in patients undergoing fine needle aspiration with suspicious medullary thyroid cancer // *Diagnostic Cytopathology*. 2012. Vol. 40(5). P. 394–398. doi:10.1002/dc.21731
13. Trimboli P. [et al.]. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study // *Clinical endocrinology*. 2014. Vol. 80(1). P. 135–40. DOI: 10.1111/cen.12234.
14. Kihara M. et al. Calcitonin measurement in fine-needle aspirate washout fluid by electrochemiluminescence immunoassay for thyroid tumors // *Thyroid research*. 2018. Vol. 11(1). P. 15. doi:10.1186/s13044-018-0059-4
15. Giannetta E. [et al.]. Endocrine tumours: Calcitonin in thyroid and extra-thyroid neuroendocrine neoplasms: the two-faced Janus // *European Journal of Endocrinology*. 2020. Vol. 183(6). P. R197–R215. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0506>

SUMMARY

**OVERVIEW ANALYSIS OF CALCITONIN DETERMINATION IN THE FLUSH
FROM A PUNCTURE NEEDLE FOR THE DIAGNOSIS OF MEDULLARY THYROID CANCER**

Agapova J.V., 4th year student (ORCID: 0009-0000-0291-1789)

Scientific supervisor: **Severskaya N.V.**, Candidate of Medical Sciences, Head of the department,
laboratory geneticist, endocrinologist of the A.F. Tsyba MRSC (ORCID: 0000-0002-9426-8459)

Obninsk Institute of Atomic Energy is a branch

of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «National Research Nuclear University «MEPhI»
249039, Kaluga Region, Obninsk City District, Obninsk City, ter. Campus, d. 1, Russian Federation

E-mail: julia_agapova_3@mail.ru

For differential diagnosis of medullary thyroid carcinoma with thyroid nodules, fine needle aspiration cytology under ultrasound control is a useful and safe procedure, but its diagnostic accuracy is not high enough. The measurement of calcitonin in the liquid for washing fine-needle aspirate (FNA-CT) is used as an auxiliary method for accurate diagnosis of MRSC.

Keywords: *medullary thyroid cancer, calcitonin, TAB, FNA-CT, cytology, diagnosis of MTC.*

REFERENCES

1. Wells Samuel Jr. A. et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma // *Thyroid*. 2015. N 25. P. 567–610
2. Pacini F., Castagna M. G., Cipri C., Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma // *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010. Vol. 22(6). P. 475–485.
3. Elisei R. Routine serum calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008. Vol. 22(6). P. 941-953. DOI: 10.1016/j.beem.2008.09.008.
4. Skvortsov VV, Vlasov M. Yu. Medullary thyroid cancer. Peculiarities of diagnostics and treatment // *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2018. Vol. 2 (34). P. 24-28. (In Russ)
5. Babaskina N.V., Bliznyukov O. P., Vorozhtsova I.N. Russian clinical guidelines, thyroid cancer. 2020 (In Russ)
6. Severskaya N.V., Ilyin A.A., Chebotareva I.V., etc. Calcitonin study in patients with thyroid nodules for screening of medullary cancer: «gray zone». *Tumors of the head and neck* 2022;12(2):79-88. (In Russ)
7. Giovannella L., Suriano S. Spurious hypercalcitoninemia and heterophilic antibodies in patients with thyroid nodules // *Head & neck*. 2010. Vol. 33(1). P. 95–97.
8. Lee S. [et al.]. Medullary thyroid carcinoma: comparison with papillary thyroid carcinoma and application of current sonographic criteria // *American Journal of Roentgenology*. 2010. Vol. 194(4). P. 1090—1094
9. Kim S. H., Kim B. S., Jung S. L., Lee J. W., Yang P. S., Kang B. J., Lim H. W., Kim J. Y., Whang I. Y., Kwon H. S., Jung C. K. Ultrasonographic findings of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma // *Korean J Radiol*. 2009. Vol. 10(2). P. 101–105.
10. Trimboli P. et al. Head-to-head comparison of FNA cytology vs. calcitonin measurement in FNA washout fluids (FNA-CT) to diagnose medullary thyroid carcinoma. A systematic review and meta-analysis // *Endocrine*. 2022. N 75. P. 33–39. doi:10.1007/s12020-021-02892-x
11. Diazzi C. [et al.]. The diagnostic value of calcitonin measurement in wash-out fluid from fine-needle aspiration of thyroid nodules in the diagnosis of medullary thyroid cancer // *Endocrine Practice*. 2013. Vol. 19(5). P. 769–779. DOI: 10.4158/EP12420.OR
12. Trimboli P. [et al.]. Measuring calcitonin in washout of the needle in patients undergoing fine needle aspiration with suspicious medullary thyroid cancer // *Diagnostic Cytopathology*. 2012. Vol. 40(5). P. 394–398. doi:10.1002/dc.21731
13. Trimboli P. [et al.]. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study // *Clinical endocrinology*. 2014. Vol. 80(1). P. 135–40. DOI: 10.1111/cen.12234.
14. Kihara M. et al. Calcitonin measurement in fine-needle aspirate washout fluid by electrochemiluminescence immunoassay for thyroid tumors // *Thyroid research*. 2018. Vol. 11(1). P. 15. doi:10.1186/s13044-018-0059-4
15. Giannetta E. [et al.]. Endocrine tumours: Calcitonin in thyroid and extra-thyroid neuroendocrine neoplasms: the two-faced Janus // *European Journal of Endocrinology*. 2020. Vol. 183(6). P. R197–R215. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0506>

УДК 576.08

ПОЛУЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КУЛЬТУРЫ *E. COLI* BL-21, ПРОДУЦИРУЮЩУЮ БЕЛОК GST-EZH2, С ПОМОЩЬЮ ХИМИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

Акимов Н.О., маг. 2 года обучения

Руководитель: Колодяжная В.А. канд. биол. наук, зав. каф. биотехнологии
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
 E-mail: akimov.nikita@pharminnotech.com

В ходе выполнения данной работы были получены бактериальные клетки *E. Coli* штамм BL-21, продуцирующие белок GST-Ezh2 с помощью методики химической трансформации бактерий с использованием плазмиды pGEX-Ezh2. В ходе работы были получены компетентные клетки, которые способны принимать плазмидную ДНК из внешней среды, затем проведена трансформация. Трансформированные клоны были проверены на наличие плазмидной ДНК pGEX-Ezh2 с помощью методики *miniprep* и электрофореза ДНК в агарозном геле

Ключевые слова: трансформация бактерий, PRC2, Ezh2, *miniprep*, плазмидная ДНК, электрофорез

Polysomb репрессивный комплекс 2 (PRC2) представляет собой белковый комплекс, состоящий из нескольких субъединиц, который катализирует реакции метилирования лизина 27 гистона 3 (H3K27Me 1/2/3). Данные метильные метки являются эпигенетическими регуляторами и подавляют транскрипцию ДНК в клетке. Нарушение в механизмах метилирования гистонов связывают с раком. Комплекс PRC2 состоит из корового комплекса, включающего в себя 4 субъединицы: Ezh2, EED, Rbbp, SUZ12, также коровый комплекс может временно соединяться с другими субъединицами, выполняющими вспомогательные функции (рис. 1) [2].

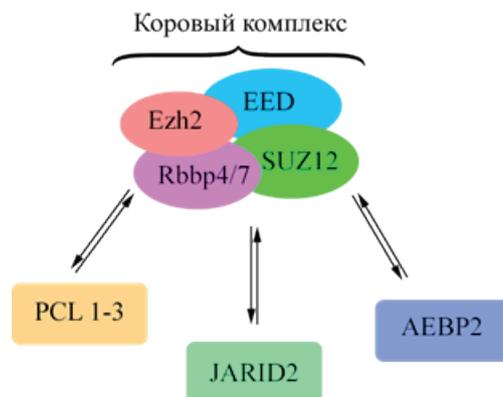


Рисунок 1. Структурная организация комплекса PRC2

Каталитическая активность PRC2 обеспечивается субъединицей Ezh2, именно она обладает активностью гистон-метилтрансферазы, данная активность считается в настоящий момент основной функцией *in vivo*. В настоящий момент субъединицы комплекса PRC2 активно изучаются для увеличения данных о механизмах развития опухолевых заболеваний, но самым перспективным в плане изучения является белок Ezh2, так как именно он отвечает за ферментативную активность всего комплекса [3].

Целью работы было получение бактериальных клеток *E. Coli* штамм BL-21, способных продуцировать белок Ezh2, связанный с другим белком – глутатион-S-трансферазой (GST) с помощью трансформации для дальнейшей очистки и выделения белка Ezh2. На основе цели были определены задачи: получение компетентных клеток *E. Coli* BL-21, трансформация полученных компетентных клеток с помощью плазмиды pGEX-Ezh2, выделение плазмидной ДНК из трансформированных клеток *E. Coli* BL-21 и проведение электрофореза плазмидной ДНК в агарозном геле для однозначного определения ее наличия в трансформированных клетках.

Материалы и методы. Для получения клеток *E. Coli* BL-21, продуцирующих GST-Ezh2, использовались методики приготовления химически компетентных бактериальных клеток, трансформации бактериальных клеток [4], лизис бактериальных клеток с выделением плазмидной ДНК и электрофорез ДНК в агарозном геле.

Продуцент *E. Coli* BL-21 был выбран исходя из быстрой скорости роста и большого выхода рекомбинантного белка, данный штамм изначально был разработан для экспрессии рекомбинантных белков [1].

Плазмида pGEX-Ezh2 была выбрана, так как она кодирует целевой белок Ezh2, связанный с белком глутатион-S-трансферазой, данный белок легко выделяется и очищается на аффинном сорбенте глутатион-сефарозе, а затем можно выделить отдельно Ezh2, обрабатывая белок GST-Ezh2 фактором Ха. Также в данной плазмиде имеется ген устойчивости к ампициллину, который позволяет выделить колонии бактерий, содержащих данную плазмиду. Размер плазмиды составляет 7195 пар оснований. Карта плазмиды pGEX-Ezh2 представлена на рисунке 2.

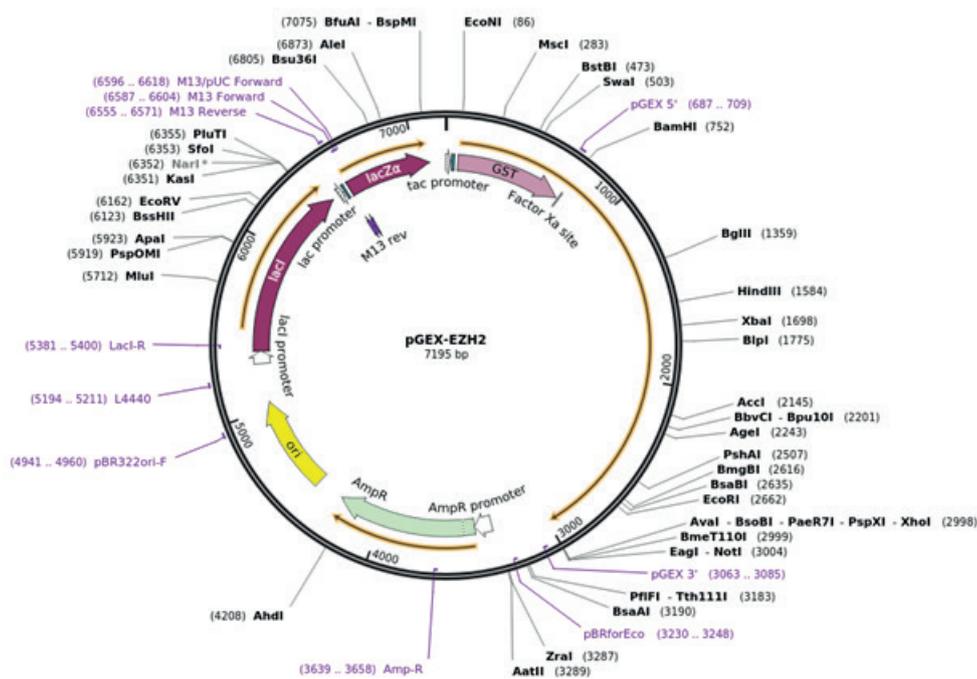


Рисунок 2. Карта плазмиды pGEX-Ezh2

Для выделения плазмидной ДНК использовалась методика miniprep с последующим анализом, выделенной плазмидной ДНК с помощью электрофореза в агарозном геле.

Результаты и обсуждение. Клетки *E.Coli* BL-21 хранились при температуре -80°C . Затем клетки размораживали, отбирали 5 мкл клеточной суспензии и выращивали в 5 мл питательной среды LB в шейкере-термостате при 37°C в течение 15 часов при 260 rpm. Затем клетки осаждали центрифугированием (15 мин, 3000 rpm, 0°C) и ресуспендировали в 10 мл охлажденного 100мМ CaCl_2 , затем клетки выдерживали 20 мин при 0°C , центрифугировали (15 мин, 3000 rpm, 0°C) и ресуспендировали в 2 мл охлажденного 100мМ CaCl_2 , выдерживали 1 ч при 0°C , добавляли 70 мкл DMSO, аликвотировали по 100 мкл в охлажденные пробирки и ставили на длительное хранение при -80°C .

На следующем этапе полученные компетентные клетки *E.Coli* BL-21 подвергались химической трансформации с плазмидой pGEX-Ezh2. Для этого 50 мкл компетентных клетки размораживалось на льду, далее их смешивали с 10 пг плазмидной ДНК pGEX-Ezh2 и 2 мкл 0,5 М 2-меркаптоэтанола и полученная смесь инкубировалась при 0°C 30 мин. Затем смесь помещали в водяную баню 42°C на 30 сек для теплового шока, затем смесь сразу помещали в лед на 2 мин. Затем к смеси добавляли 400 мкл питательной среды SOB, ставили на 30 мин в шейкер-термостат и высевали смесь, содержащую бактериальные клетки на плотную питательную среду LB, содержащую 50 мкг/мл антибиотика ампициллина, т.к. плазида pGEX-Ezh2 содержит ген устойчивости к ампициллину. Клетки росли 24 ч, после этого 2 полученные колонии были проверены на наличие плазмидной ДНК pGEX-Ezh2 с помощью методики miniprep.

Колонии, полученные на плотной питательной среде LB с антибиотиком ампициллином помещали в 5 мл жидкой питательной среды LB и выращивали в течение 15 ч. Затем полученные бактериальные суспензии центрифугировали (1 мин, 14000 rpm, 4°C), ресуспендировали в 150 мкл раствора I (50 мМ глюкоза, 25 мМ трис (рН 8.0), 10 мМ ЭДТА (рН 8.0), деионизированная вода), инкубировали 5 мин и добавляли свежеприготовленный раствор II (0.2М NaOH, 1% (масс/об) SDS, деионизированная вода), пробирку со смесью плавно переворачивали 5-6 раз, инкубировали 2 мин и добавляли раствор III (5 М ацетат калия, ледяная кислота, деионизированная вода), пробирку со смесью плавно переворачивали 5-6 раз. Полученную смесь центрифугировали (5 мин, 14000 rpm, 4°C). Супернатант забирали и добавляли в 500 мкл изопропанола и выдерживали 30 мин при -80°C . Полученный раствор центрифугировали (5 мин, 14000 rpm, 4°C), супернатант удалили, полученный осадок, содержащий плазмидную ДНК, обработали 70% этанолом, этанол удалили, осадок подсушили и растворили в TE-буфере, содержащим RNКазу для очистки плазмидной ДНК от примесей РНК [4]. Полученные образцы плазмидной ДНК были заморожены при -20°C .

Затем полученные плазмидные ДНК pGEX-Ezh2 проверяли с помощью электрофореза в агарозном геле в течение 1 ч при постоянном напряжении 95 В. Результат фореа представлен на рисунке 3.

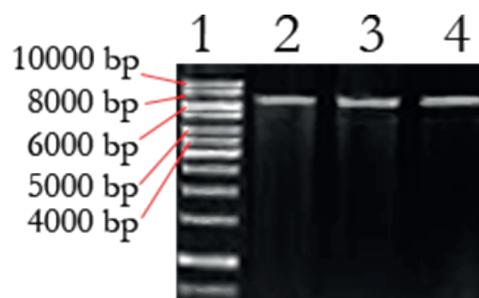


Рисунок 3. Результат электрофореза плазмидной ДНК. На дорожке №1 – маркер массы ДНК, на дорожках 2-4 – пробы плазмидной ДНК pGEX-Ezh2, выделенной из культуры *E. Coli* BL-21, трансформированной плазмидой pGEX-Ezh2

Заключение. ДНК, обнаруживаемая на форефе совпадает по массе с введенной в *E. Coli* BL-21 pGEX-Ezh2, из чего можно сделать вывод, что Полученная бактериальная культура содержит вставленную плазмиду и способна синтезировать белок GST-Ezh2 для дальнейших манипуляций по получению моноклональных антител.

ЛИТЕРАТУРА

1. Найдёнова А. С., Колодязная В. А., Корнаков И. А., Степанин Д. С., Хомутова О. С. Оптимизация условий ферментации бактериального штамма для производства терапевтических фрагментов антител // Актуальная биотехнология. 2018. N 3. С. 45-49.
2. Shi, Y., Wang, X., Zhuang, Y. [et al.]. Structure of the PRC2 complex and application to drug discovery // Acta Pharmacologica Sinica. 2017. Vol. 38(7). P. 963–976
3. Duan, R., Du, W. & Guo, W. EZH2: a novel target for cancer treatment // Journal of hematology & oncology. 2020. Vol. 13(1). P. 104
4. Bergmans H. E, Van Die I. M, Hoekstra W. P. Transformation in Escherichia coli: stages in the process // Journal of bacteriology. 1981. Vol. 146(2). P. 564-570. doi: 10.1128/jb.146.2.564-570.1981.

SUMMARY

OBTAINING A BACTERIAL CULTURE OF *E. COLI* BL-21 PRODUCING GST-EZH2 PROTEIN BY CHEMICAL TRANSFORMATION

Akimov N.O., 2nd year student

Academic advisor: **Kolodyazhnaya V.A.** Candidate of Biological Sciences, Head of the Department of Biotechnology
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation
E-mail: akimov.nikita@pharminnotech.com

In the course of this work, bacterial cells of *E. Coli* strain BL21 producing the GST-Ezh2 protein were obtained using the technique of chemical transformation of bacteria using the pGEX-Ezh2 plasmid. In the course of the work, competent cells were obtained that are capable of receiving plasmid DNA from the external environment, then the transformation was carried out. The transformed clones were tested for the presence of pGEX-Ezh2 plasmid DNA using the miniprep technique and DNA electrophoresis in agarose gel.

Keywords: *bacterial transformation, PRC2, Ezh2, miniprep, plasmid DNA, electrophoresis.*

REFERENCES

1. Naidenova A. S., Kolodyazhnaya V. A., Kornakov I. A., Stepanin D. S., Khomutova O. S. Optimization of bacterial strain fermentation conditions for the production of therapeutic antibody fragments // Actual Biotechnology. 2018. N 3. P. 45-49 (In Russ)
2. Shi, Y., Wang, X., Zhuang, Y. [et al.]. Structure of the PRC2 complex and application to drug discovery // Acta Pharmacologica Sinica. 2017. Vol. 38(7). P. 963–976
3. Duan, R., Du, W. & Guo, W. EZH2: a novel target for cancer treatment // Journal of hematology & oncology. 2020. Vol. 13(1). P. 104
4. Bergmans H. E, Van Die I. M, Hoekstra W. P. Transformation in Escherichia coli: stages in the process // Journal of bacteriology. 1981. Vol. 146(2). P. 564-570. doi: 10.1128/jb.146.2.564-570.1981.

УДК 615:35

ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАКОПЕЙНОГО МЕТОДА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ АКТИВНОСТИ ЛИПАЗ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ

Байбикова А.Н., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0003-1589-7789)

Руководитель: Глазова Н.В., канд. хим. наук, доц. кафедры биотехнологии (ORCID: 0000-0003-3242-3051)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14 Российская Федерация

E-mail: adelina.bajbikova@spcru.ru

Целью работы является изучение активности липаз различного происхождения при использовании метода, описанного в фармакопейной статье «Панкреатин» (взамен ФС 42-3647-98). Данный метод был выбран, так как предполагает наибольшую точность и сходимость результатов исследования. Анализ проводился методом титриметрии. Точность определения активности липаз связана с внедрением данных ферментов в косметическую промышленность.

Ключевые слова: *субстанция панкреатина, активность ферментов, липаза, фармакопейная статья «Панкреатин» (взамен ФС 42-3647-98), липолитическая активность, косметические средства.*

В настоящее время технология получения органолептических препаратов насчитывает около 29 источников, используемых в производстве. Выделение ключевых ферментов из органов сельскохозяйственного скота производят преимущественно из поджелудочной железы, сычуги, семенников, гипофиза и стекловидного тела [1]. Особое внимание уделяют предварительной проверке крупного рогатого скота на отсутствие заболеваний вирусной, бактериальной, микоплазменной и прионной этиологии. Панкреатин является биотехнологической субстанцией, применяемой в изготовлении лекарственных средств для пищеварительной системы. Выделение производится из поджелудочной железы крупного рогатого скота, которая содержит в своем составе такие ферменты как липаза, амилаза, протеаза. Все эти ферменты оказывают благоприятное воздействие при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, например, гастроэнтероктомии Бильрота II, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, панкреатите. Липаза относится к классу ферментов гидролаз, является катализатором обратимой реакции расщепления триглицеридов на глицерин и жирные кислоты. Данный фермент также используют в косметической промышленности и получают из *E. Coli* [2]. Преимущество бактериальной липазы заключается в отсутствии гормон-чувствительности, из-за чего фермент обладает высокой липолитической активностью. Липаза входит в состав антицеллюлитных гелей, очищающих средств против акне и жирной кожи, оказывая мягкое и эффективное воздействие на эпителиальные клетки кожи. Применение фармакопейного метода для оценки липолитической активности липазы имеет особую важность для обеспечения безопасности здоровья человека. Липаза может рассматриваться, как субстрат для иммобилизации на мелкодисперсной фракции янтарной пыли. Цель иммобилизации – это получение энзимной пудры, обладающей антиоксидантными свойствами за счет янтарной кислоты, которая содержится в составе пудры, а также устранение поверхностного жирового слоя кожи.

Задачи работы:

- Ознакомление с фармакопейной статьей «Панкреатин» (взамен ФС 42-3647-98);
- Построение калибровочной кривой зависимости активности от концентрации анализируемых субстанций;
- Рассмотрение различных субстанций и выбор с наиболее высокой величиной липолитической активности для последующей иммобилизации на янтарной пудре.

Материалы и методы. Объект исследования: фармакопейный стандартный образец панкреатина, образец субстанции панкреатина марки «Sigma» и образец субстанции панкреатина (КНР, Сычуань Байосин Фармасьютикал КО. ЛТД).

Реактивы, применяемые в работе: трис-гидрохлоридный буферный раствор pH 9,0, поливиниловый спирт, 0,1M раствор HCl, 0,1 M раствор NaOH, 96% раствор этанола, оливковое масло, реактив Фолина фирмы Merck, 0,05 M раствор NaOH, 1 % раствор фенолфталеина.

Также проводился анализ по определению концентрации общего белка по методу Лоури с использованием реактива Фолина фирмы Merck [3].

За единицу липолитической активности принимают такое количество фермента, которое при температуре 37 °C за 1 минуту освобождает 1 мкмоль жирной кислоты при гидролизе 40% эмульсии оливкового масла [4].

Субстанция должна обладать липолитической активностью не менее 1500 ЕД/г.

Титриметрия – метод количественного химического анализа, основанный на точном измерении объема титрованно-го раствора, израсходованного на реакцию с определяемым веществом [5].

Оборудование: магнитная мешалка с подогревом, термостат.

Ход анализа:

1. Приготовление испытуемого раствора

В фарфоровой ступке, предварительно охлажденной до (0-4) °C, тщательно растирают около 0,03 г (точная навеска) субстанции с 50 мл трис-гидрохлоридного буферного раствора pH 9,0. В мерную колбу вместимостью 100 мл количественно переносят полученную суспензию трис-гидрохлоридным буферным раствором pH 9,0 и доводят объем буфером до метки.

2. Приготовление стандартного образца панкреатина

В фарфоровой ступке, предварительно охлажденной до (0-4) °С, тщательно растирают около 0,03 г (точная навеска) стандартного образца панкреатина с 50 мл трис-гидрохлоридного буферного раствора рН 9,0. В мерную колбу вместимостью 100 мл количественно переносят полученную суспензию трис-гидрохлоридным буферным раствором рН 9,0 и доводят объем буфером до метки.

3. Приготовление раствора эмульгатора

В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,5 г поливинилового спирта, прибавляют 20 мл воды, оставляют на 30 минут, прибавляют 12,5 мкл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, выдерживают на водяной бане при температуре 80-90 °С в течение 1 часа, непрерывно перемешивая, охлаждают до комнатной температуры, доводят рН раствора до 7,00±0,05 раствором натрия гидроксидом 0,1 М, доводят объем раствора водой до метки и фильтруют.

4. Приготовление раствора субстрата

Смешивают 16,0 мл оливкового масла и 24,0 мл раствора эмульгатора и гомогенизируют до получения эмульсии. Раствор используют сразу после приготовления.

5. Приготовление опытных проб

В каждую из 3 колб вместимостью 50 мл помещают 5 мл раствора субстрата и 25 мл трис-гидрохлоридного буферного раствора рН 9,0, перемешивают. Колбу закрывают пробкой и выдерживают в термостате при температуре 37±0,5 °С в течение 10 минут (точно по секундомеру). В колбу №1 прибавляют 1 мл стандартного раствора, в колбу №2 и №3 прибавляют по 1 мл раствора испытуемых образцов соответственно. Три колбы выдерживают в термостате при температуре 37±0,5 °С в течение 1 часа. Прибавляют 20 мл 96% этанола, количественно переносят с помощью 50 мл спирта в колбу вместимостью 200 мл, добавляют 0,5 мл индикатора – фенолфталеина раствор 1% и титруют 0,05М раствором натрия гидроксидом до появления нежно-розовой окраски.

6. Приготовление контрольных проб

В каждую из 2 колб вместимостью 50 мл помещают 5 мл раствора субстрата и 25 мл трис-гидрохлоридного буферного раствора рН 9,0, перемешивают. Колбу закрывают пробкой и выдерживают в термостате при температуре 37±0,5 °С в течение 10 минут (точно по секундомеру). Колбы №4, №5 выдерживают в термостате при температуре 37±0,5 °С в течение 1 часа. Прибавляют 20 мл 96% этанола, количественно переносят с помощью 50 мл спирта в колбу вместимостью 200 мл, добавляют 0,5 мл индикатора – фенолфталеина раствор 1% и титруют 0,05М раствором натрия гидроксидом до появления нежно-розовой окраски.

Липолитическую активность в ЕД/г вычисляют по формуле:

$$A_L = \frac{\Delta V_1 \times \alpha_0 \times A_c}{\Delta V_0 \times \alpha_1},$$

где ΔV_1 – разность объемов титранта, израсходованного на титрование опытной и контрольной проб субстанции, мл;
 ΔV_0 – разность объемов титранта, израсходованного на титрование опытной и контрольной проб стандартного образца, мл;

α_1 – навеска субстанции, г;

α_0 – навеска стандартного образца, г;

A_c – липолитическая активность стандартного образца, ЕД/г.

Результаты и обсуждение. После проведения анализа были получены следующие данные:

Таблица – Определение липолитической активности липаз

Наименование	Фармакопейный стандартный образец панкреатина	Субстанция панкреатина марки «Sigma»	Субстанция панкреатина (КНР)
Номер колбы	1	2	3
Разность объемов титранта, израсходованного на титрование опытной и контрольной проб, мл	2,1	2,6	2,3
Активность, ЕД/г	1500	1857	1643

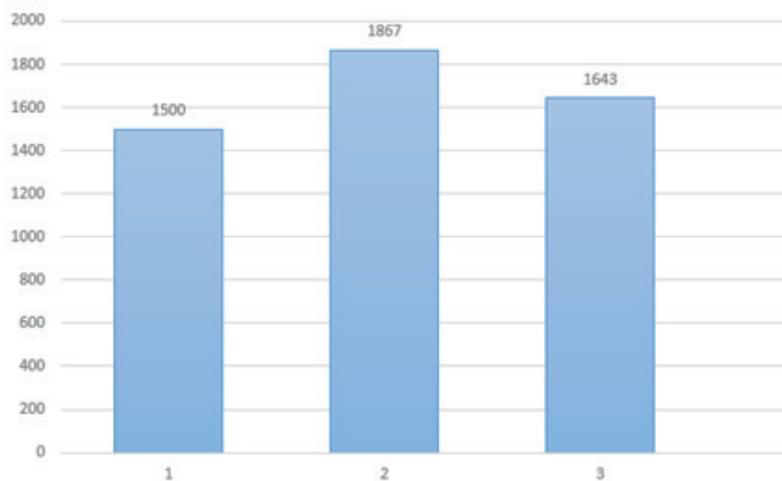


Рисунок. Липолитическая активность липаз из различных источников

Как видно из диаграммы наибольшей липолитической активностью обладает образец субстанции марки «Sigma». С этой субстанцией будут проводиться дальнейшие работы по иммобилизации на мелкодисперсной фракции янтарной пудры.

Заключение. В данной работе было проведено ознакомление с фармакопейной статьей «Панкреатин» (взамен ФС 42-3647-98). Проведен опыт по определению активности липаз из субстанций различного происхождения. Среди анализируемых проб выбрана субстанция с наибольшей величиной липолитической активности для последующей иммобилизации на янтарной пудре. На данный момент планируется продолжение работы по построению изотерм сорбции субстанции панкреатина марки «Sigma».

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.09.99 Прочие виды биотехнологического сырья

62.13.41 Биотехнологическое получение ферментных препаратов

ЛИТЕРАТУРА

1. Караваева Л. И., Котова Н. В., Глазова Н. В., Бунятян Н. Д., Евтеев В. А., Прокофьев А. Б. Современные подходы к выделению и очистке активных биологических субстанций из органов северного оленя. // Фармация. 2022. С. 33-37.
2. Сергеева Е. О. Использование отходов янтарной промышленности для создания лечебной косметики // Молодая фармация-потенциал будущего. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ. 2022. С. 577-581.
3. Lowry Ch. L. Protein measurement with Folinphenol reagent // J. Biol. Chem. 1951. Vol. 193(1). P. 265-275.
4. ФС Панкреатин (взамен ФС 42-3647-98). Министерство здравоохранения РФ. 2022.
5. ОФС Титриметрия (титриметрические методы анализа) (вводится впервые). 2019.

SUMMARY

APPLICATION OF THE PHARMACOPEIAL METHOD TO STUDY THE ACTIVITY OF LIPASES FROM VARIOUS SOURCES

Baibikova A.N., 4th year student (ORCID: 0009-0003-1589-7789)

Academic advise: **Glazova N.V.**, Candidate of Chemical Sciences, Senior Lecturer (ORCID: 0000-0003-3242-3051)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: adelina.bajbikova@spcpcu.ru

The aim of the work is to study the activity of lipases of various origins using the method described in the pharmacopoeia article «Pancreatin» (instead of FS 42-3647-98). This method was chosen because it assumes the greatest accuracy and convergence of the results of the study. The analysis was carried out by titrimetry. The accuracy of determining the activity of lipases is associated with the introduction of these enzymes into the cosmetic industry.

Keywords: *pancreatin substance, enzyme activity, lipase, pharmacopoeia article «Pancreatin» (instead of FS 42-3647-98), lipolytic activity, cosmetics.*

REFERENCES

1. Karavaeva L. I., Kotova N. V., Glazova N. V., Bunyatyan N. D., Evteev V. A., Prokofiev A. B. Modern approaches to isolation and purification of active biological substances from reindeer organs // Pharmacy. 2022. P. 33-37. (In Russ)

2. Sergeeva E. O. The use of waste from the amber industry for the creation of medical cosmetics // Young pharmacy – potential of the future. St. Petersburg: SPKhFU Publishing House. P. 577-581. (In Russ)
3. Lowry Ch. L. Protein measurement with Folinphenol reagent // J. Biol. Chem. 1951. Vol. 193(1). P. 265-275.
4. FS Pancreatin (instead of FS 42-3647-98). Ministry of Health of the Russian Federation. 2022. (In Russ)
5. OFS Titrimetry (titrimetric methods of analysis) (introduced for the first time). 2019. (In Russ)

УДК 61:615.331

СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ КОЛИСТИНА С КОЛЛОИДНЫМ ЗОЛОТОМ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Барвинская М.Б.¹, студ. 3 курса

Руководители: Арсениев Н.А.¹, к.б.н., доцент, Вербов В.Н.², к.х.н., с.н.с.

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

²Федеральное бюджетное учреждение науки

«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»,
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, Российская Федерация

E-mail: mariya.barvinskaya@spspu.ru

Резистентность к противомикробным препаратам является постоянно растущей проблемой во всем мире. По прогнозам от заболеваний, вызванных резистентными бактериями, при существующей тенденции роста заболеваемости в 2050 году может погибнуть до 50 миллионов человек [3]. Для борьбы с резистентностью необходим поиск новых антибиотиков. Однако их появление становится все более редким событием из-за сложности и дороговизны получения. Поэтому в последние годы все большее внимание исследователей привлекают способы усиления эффективности уже используемых антибиотиков. Одним из таких способов является использование наночастиц золота (НЧЗ), сенситивизированных антибиотиками [4].

Ключевые слова: антибиотик, коллоидное золото, микроорганизм, минимальная подавляющая концентрация, конъюгат, наночастицы.

Методы получения коллоидного золота можно разделить на два основных направления: дезинтеграция металлического золота и конденсация атомов золота в частицы. Второй подход получил большее распространение, благодаря большей гомогенности по размерам и форме получаемых таким методом частиц. Данный подход основывается на восстановлении золота из галогенидов, как правило, золотохлористоводородной кислоты (ЗХВК; HAuCl_4) [1]. Описано использование более ста восстановителей для получения коллоидного золота таким способом, среди которых: формальдегид, белый фосфор, аскорбиновая кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота, боргидрид натрия и др. Наибольшее распространение в качестве восстановителя получил цитрат натрия. Метод восстановления ЗХВК цитратом натрия, предложенный Туркевичем в 1951 г. и доработанный Френсом в 1973 г. [2], обладает рядом преимуществ: простая и воспроизводимая процедура синтеза, возможность получения частиц в широком диапазоне размеров (10-150 нм), устойчивость коллоида благодаря стабилизации частиц цитрат-ионами. Цитрат-ионы могут быть легко замещены другими молекулами, поэтому такая стабилизация не ограничивает возможность поверхностной модификации частиц. Выделяют два ключевых процесса в образовании частиц КЗ при восстановлении ЗХВК: формирование зародышей (центров кристаллизации) и их рост. Соотношение между скоростями данных процессов определяет размер получаемых частиц. При быстром формировании зародышей образуется большое количество мелких частиц, тогда как при низкой скорости зародышеобразования получается относительно небольшое количество крупных частиц. Снижение реакционной способности восстановителя в целом приводит к получению более крупных частиц. Аналогично, повышение концентрации восстановителя влечет за собой снижение среднего диаметра частиц [1]. В ряде работ было установлено, что антимикробная активность и стабильность конъюгатов во многом зависит от размера и формы наночастиц золота, природы их стабилизатора, способов очистки и др. Так в работе [6] показано, что конъюгаты НЧЗ-гентамицин более активны по отношению к метициллинрезистентному золотистому стафилококку в том случае, когда наночастицы стабилизированы глутатионом, а не цистеином. В другой работе было показано, что амикацин образует с НЧЗ при нейтральных значениях pH линейные самособирающиеся стержнеподобные структуры, размеры которых зависят от диаметра наночастиц золота. В работе [6] изучалось влияние размера конъюгатов на их антибактериальную активность. Оказалось, что «маленькие» конъюгаты (от 1,8 до 5,5 нм) обладают большей антибактериальной активностью по сравнению с «большими» конъюгатами (более 5,5 нм).

По литературным данным неконъюгированные наночастицы золота не имеют антимикробной активности [5]. В тоже время их конъюгаты с антибиотиками обладают выраженной антимикробной активностью (таблица 1).

Таблица 1 – Антимикробная активность конъюгатов коллоидного золота с антибиотиками. [4, 5, 6]

Антибиотик	Тестируемые микроорганизмы
Ампициллин	S. aureus MRSA
Ампициллин	Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter aerogenes, MRSA Staphylococcus aureus
Ванкомицин	Vancomycin-resistant strains
Гентамицин	S. aureus MRSA
Гентамицин	E. coli
Канамицин	Streptococcus bovis; Staphylococcus epidermidis; Enterobacter aerogenes; Pseudomonas aeruginosa; Yersinia pestis
Канамицин	Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa
Линкомицин	S. aureus; S. pyogenes
Метронидазол	H. pylori
Цефаклор	S. aureus; E. coli
Цефотаксим	Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus
Цефтриаксон	Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Salmonella abony and Klebsiella pneumoniae

Конъюгаты с цефаклором подавляли рост S. aureus и E. coli в течение 2-6 ч при концентрациях 10-50 мкг/мл, в то время как полное подавление роста бактерий только цефаклором наблюдалось при 50 мкг/мл через 6 ч. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) для цефаклор-НЧЗ и цефаклора составляли 50 мкг/мл и 10 мкг/мл соответственно. Значения МПК для канамицин-НЧЗ на тестируемых бактериях были значительно ниже (менее 10 мкг/мл) по сравнению со значениями МПК для канамицина (50-512 мкг/мл. Аналогичная зависимость была отмечена и в работе (50 мкг/мл, 225 мкг/мл для Escherichia coli ATCC 25922; 50 мкг/мл, 250 мкг/мл для Staphylococcus aureus ATCC 25923; 100 мкг/мл, 250 мкг/мл для Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027). [4].

В своей работе мы изучали антибиотик последнего резерва для лечения инфекционных заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью – колистиметат натрия (колистин). При его применении в рекомендуемых концентрациях отмечен токсический эффект на почки. Возможно, что лечебная доза может быть уменьшена за счет применения колистина в виде его конъюгата с коллоидным золотом.

Предварительно мы можем уже предположить, что минимальные подавляющие концентрации конъюгатов «Колистин-КЗ» будут меньше концентраций колистина применяющегося в обычном виде, так как согласно литературным данным [4],[5],[6] во всех случаях (табл. 1.) минимальные подавляющие концентрации антибиотика, адсорбированного на наночастице коллоидного золота, оказывалась меньше в 2-10 раз, по сравнению с минимальными подавляющими концентрациями просто антибиотика.

Цель: осуществить синтез конъюгатов колистина с коллоидным золотом «Колистин-КЗ» и исследовать их антибактериальную активность.

Задачи:

1. Получить растворы коллоидного золота с различным размером частиц.
2. Получить образцы конъюгатов коллоидного золота с колистином.
3. Изучить стабильность конъюгатов «Колистин-КЗ»
4. Исследовать их антибактериальную активность (определить минимальные подавляющие концентрации (МПК)

конъюгатов колистина с коллоидным золотом для выбранных штаммов бактерий).

Материалы и методы. В работе использованы коллоидное золото, колистин, эталонные штаммы микроорганизмов, клинические изоляты микроорганизмов. Применялись методы: рН-метрия, метод определения МПК в агаре, химический синтез, спектрофотометрический метод, метод серийных разведений, метод культивирования микроорганизмов. Было задействовано оборудование: хим. реактор с высокоскоростной мешалкой фирмы марки Hei-TOTQUE, рН-метр фирмы HANNA instruments, высокоскоростная центрифуга марки MINOR, весы лабораторные аналитические фирмы «Сартосм», спектрофотометр фирмы Ocean Optics 4000, дозаторные пипетки (Biohit proline), планшеты на 96 лунок «Ленмедполимер».

Исследовательская работа исходя из поставленных задач состоит из 2-х этапов.

На первом этапе мы выполнили первые три поставленные задачи. Коллоидное золото получали методом Туркевича-Френса (рис. 1) путем нагревания тетрахлораурата водорода с пиритратом натрия при молярном избытке последнего в 4 раза.

Полученное золото устойчиво и может сохраняться в холодильнике несколько месяцев. Причем изменение рН растворов на устойчивость не влияет (табл. 2). Свежеприготовленное золото с изначальным рН=6 было подкислено 0.1М раствором лимонной кислоты, подщелочено 0.2 М раствором K_2CO_3 . Через месяц растворы цвет не меняли, что отражает рис. 2.

Таблица 2 – Изменения рН

№	4(кисл)	3(кисл)	2(кисл)	1(кисл)	0	1(щ)	2(щ)	3(щ)	4(щ)
рН	3.1	2.05	4.0	5.0	6.0	7.2	8.0	9.0	10.10

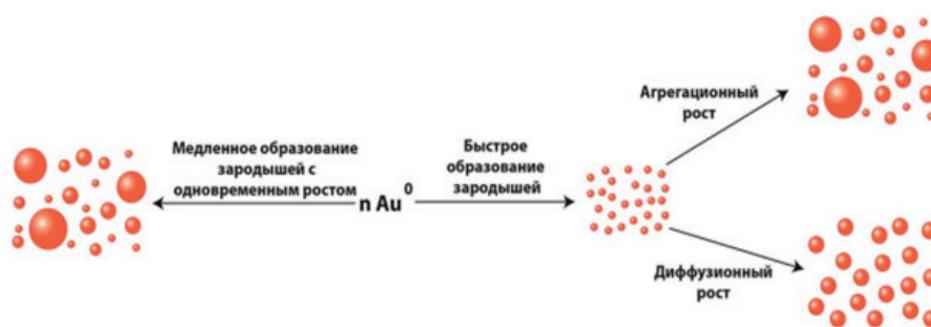


Рисунок 1. Механизм синтеза коллоидного золота методом Туркевича-Френса [2]

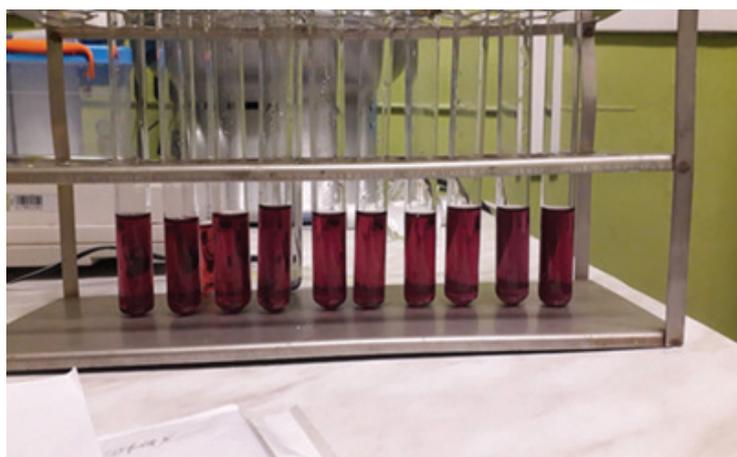


Рисунок 2. Полученный раствор коллоидного золота. Слева – изначально, справа – месяц спустя при различных pH

Для оценки размеров частиц КЗ использовали метод спектрофотометрии, применяя спектрофотометр фирмы Ocean Optics 4000, при этом длина волны макс пика поглощения при измерении в диапазоне $\lambda = 200-600$ нм составила 522-526 нм, что соответствует диаметру частиц 20-30 нм.[2]

На 2 этапе работы мы будем исследовать антибактериальную активность полученных конъюгатов «Колистин КЗ» для выбранных штаммов бактерий.

Результаты и обсуждение. В своей работе мы использовали антибиотик колистин. Исходя из его формулы (рис. 3) видно, что при pH меньше 7 молекула будет иметь 5 протонированных аминогрупп, что для нас выгодно, так как наночастица золота является положительно заряженной, на поверхности имеет заряд $+1(\text{Au}^+)$. При этом в колистине 5 групп связывания с КЗ, а в цитрате натрия – 3.

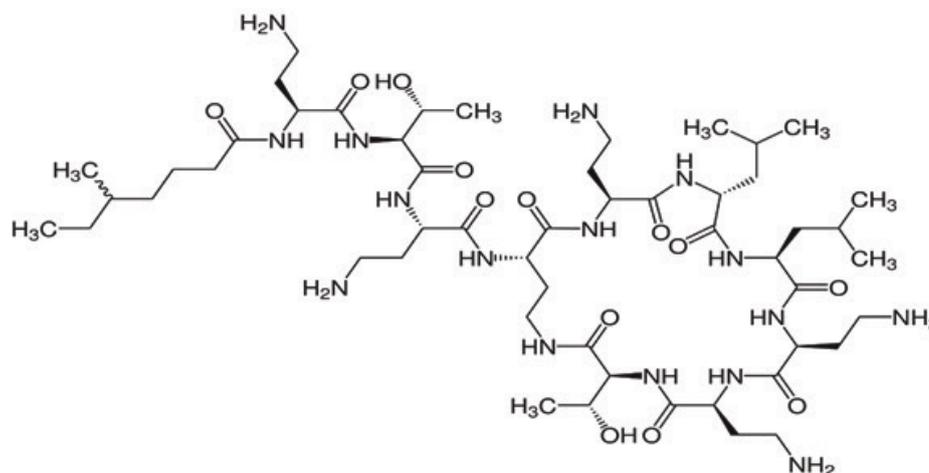


Рисунок 3. Формула колистиметата натрия

При проведении исследования мы исходили из того, что на 50 мкл 1% HAuCl_4 идет 1 мг колистина, считая восстановитель в четырехкратном избытке. При синтезе конъюгата коллоидного золота, используя в качестве восстановителя колистин, коллоидный раствор не образовывался, а выпадал осадок при нагревании растворов. При добавлении колистина к уже синтезированному КЗ, коллоидный раствор сохранял стабильность даже при нагревании, однако при центри-

фуговании на 14 тыс. об/мин образовывал нерастворимый твердый осадок. Изменение pH раствора с конъюгатами «Колистин-КЗ» желаемого результата не дало. Мы наблюдали либо моментальное выпадение осадка, либо образование твердого нерастворимого гранулированного осадка.

Согласно схеме восстановления ЗХВК цитратом, механизм которой представленной на рис. 4, на первой стадии происходило образование интермедиата – ацетондикарбоксилата. Ионы Au^{3+} при этом восстанавливаются до Au^+ . Затем образуются полимолекулярные комплексы между ацетондикарбоксилатом и Au^+ , что приводит к локальному повышению концентрации ионов золота. В дальнейшем происходит диспропорционирование Au^+ до Au^0 и Au^{3+} . Восстановление золота до нулевой степени окисления вызывает образование и рост зародышей и формирование конечных частиц. Методика работает. Мы получаем наночастицы золота различного размера.

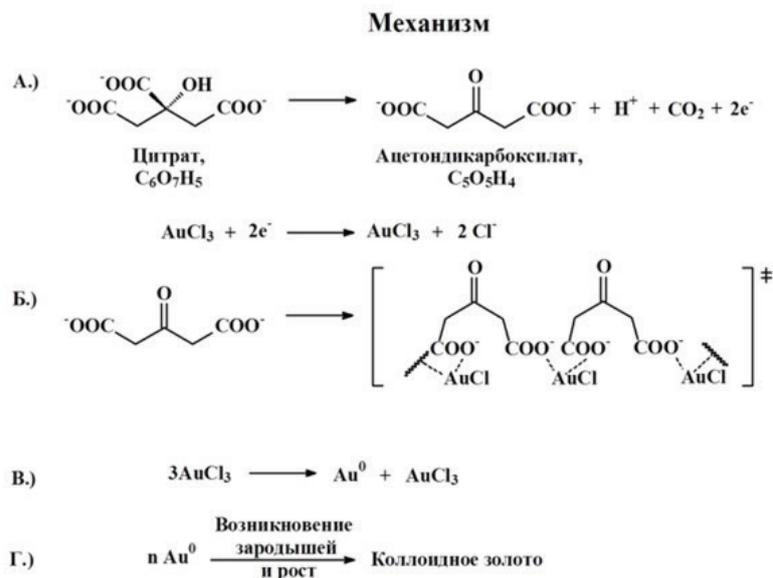


Рисунок 4. Схема восстановления золотохлористоводородной кислоты (ЗХВК) цитратом

Мы установили, что на размерные характеристики получаемого препарата также влияют порядок добавления реагентов, интенсивность перемешивания, температура, длительность реакции и pH среды.

Низкая скорость образования зародышей приводит к более широкому распределению частиц по размерам. Полученные частицы могут частично агрегировать, повышая гетерогенность препарата. Мы определили условия для их максимальной стабильности, поскольку для высокой гомогенности очень важна стабилизация частиц в растворе.

Заключение. Выполнен первый этап работы. В результате, в соответствии с поставленными задачами были получены растворы коллоидного золота (КЗ) с частицами различного заданного размера. Успешно произведен синтез конъюгатов колестилина с коллоидным золотом, в результате получены заданные конъюгаты «Колистин-КЗ». Изучена стабильность конъюгатов «Колистин-КЗ». Можем уверенно назвать все эти методики четко воспроизводимыми.

Для второго этапа работы подготовлены конъюгаты «Колистин-КЗ», научно обоснована и подобрана методика исследования их на антибактериальную активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дыкман А. А., Богатырев В. А., Щеголев С. Ю., Хлебцов, Н. Г. Золотые наночастицы: синтез, свойства, биомедицинское применение. Москва: Наука. 2008. 319 с.
2. Turkevich J., Stevenson P. C., Hillier J. A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold // Discussions of the Faraday Society. 1951. Vol. 11. P. 55-75.
3. Thanh N. T., Maclean N., Mahiddine S. Mechanisms of nucleation and growth of nanoparticles in solution // Chemical Reviews. 2014. V. 114(15). P. 7610-7630.
4. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations // Review on Antimicrobial Resistance. 2014. P. 2-14.
5. Rabiee N., Ahmadi S., Akhavan O., Luque R. Silver and gold nanoparticles for antimicrobial purposes against multi-drug resistance bacteria // Materials. 2022. Vol. 15(5). P. 1799.
6. Perni S., Prokopovich P. Continuous release of gentamicin from gold nanocarriers // RSC Adv. 2014. Vol. 4(94). P. 51904-51910. DOI: 10.1039/C4RA10023A

SUMMARY

SYNTHESIS OF COLISTIN CONJUGATES
WITH COLLOID GOLD STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITYBarvinskaya M.B.¹ stud. 3 coursesSupervisors: Arseniev N.A.¹, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,Verbov V.N.², Candidate of Chemical Sciences, S.N.S.¹Sankt-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

²Federal Budgetary Institution of Science

«St. Petersburg Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur»

197101, St. Petersburg, Mira str., 14, Russian Federation

E-mail: mariya.barvinskaya@spcpu.ru

Antimicrobial resistance is a growing problem worldwide. It is predicted that diseases caused by resistant bacteria could kill up to 50 million people in 2050, given the current upward trend of disease incidence [3]. The search for new antibiotics is necessary to combat resistance. However, their emergence is becoming an increasingly rare event due to the complexity and high cost of obtaining them. Therefore, in recent years more and more attention of researchers is being attracted to ways of enhancing the effectiveness of antibiotics already in use. One of these ways is the use of gold nanoparticles (GNPs) sensitized with antibiotics [4].

Keywords: *antibiotic, colloidal gold, microorganism, minimum suppressive concentration, conjugate, nanoparticles.*

REFERENCE

1. Dykman, L. A., Bogatyrev, V. A., Shchegolev, S. Yu., Khlebtsov, N. G. Gold nanoparticles: synthesis, properties, biomedical application M.: Science. 2008. 319 p. (In Russ)
2. Turkevich J., Stevenson P. C., Hillier J. A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold // Discussions of the Faraday Society. 1951. Vol. 11. P. 55-75.
3. Thanh N. T., Maclean N., Mahiddine S. Mechanisms of nucleation and growth of nanoparticles in solution // Chemical Reviews. 2014. V. 114(15). P. 7610-7630.
4. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations // Review on Antimicrobial Resistance. 2014. P. 2-14.
5. Rabiee N., Ahmadi S., Akhavan O., Luque R. Silver and gold nanoparticles for antimicrobial purposes against multi-drug resistance bacteria // Materials. 2022. Vol. 15(5). P. 1799.
6. Perni S., Prokopovich P. Continuous release of gentamicin from gold nanocarriers // RSC Adv. 2014. Vol. 4(94). P. 51904-51910. DOI: 10.1039/C4RA10023A

УДК 57:579.61

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУКОЗАЛЬНЫХ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЖИВЫХ ВАКЦИН
НА ОСНОВЕ ПРОБИОТИЧЕСКОГО ШТАММА *ENTEROCOCCUS FAECIUM* L3 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
И ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Богатырева К.П., студ. 3 курса

Руководители: Леонтьева Г.Ф., кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник
отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ ИЭМ (ORCID: 0000-0002-9876-6594)

Ананьева Е.П., кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии (ORCID: 0009-0006-4165-1856)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: kseniya.bogatyreva@spcpu.ru

В данной работе рассматриваются исследования в области создания и испытания мукозальной рекомбинантной живой вакцины на основе пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3, разрабатываемой в Институте Экспериментальной Медицины (ФГБНУ ИЭМ) и предназначенной для лечения или профилактики некоторых вирусных и бактериальных инфекций. Сделаны выводы о перспективах применения вакцин данного типа: вакцины могут применяться для лечения хронических СГВ-инфекций, для профилактики пневмококковых и гриппозных заболеваний, а также для профилактики инфекций, вызываемых вирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: *мукозальные вакцины, пробиотики, Enterococcus faecium L3, СГВ, пневмококк, гриппозная инфекция, коронавирусовая инфекция.*

Одним из распространенных способов вакцинопрофилактики является использование препаратов, содержащих для формирования иммунной защиты инактивированный патогенный микроорганизм или измененный токсин. При данном

методе вакцинации введение антигенов в организм осуществляется в подавляющем большинстве случаев путем инъекции препарата вместе с набором дополнительных веществ с адьювантными или стабилизирующими свойствами. Такая система доказано эффективна, однако в последнее время всё большее количество исследователей подвергает сомнению её целесообразность, обращая внимание на возможные риски для здоровья вакцинируемых и нежелательные побочные эффекты. Перспективным является развитие мукозальной вакцинации, обеспечивающей развитие как системного, так и местного иммунного ответа, и не затрудненной факторами, присущими парентеральной вакцинации (невозможность использования некоторыми пациентами группы риска, возникновение осложнений, значительные организационные или финансовые затраты). Применение пероральных мукозальных вакцин ограничено организацией ЖКТ, т.к. антигены быстро разрушаются под воздействием желудочного сока, желчи и кишечных ферментов. Эта проблема решается путем использования бактериальных векторов вакцинных антигенов [1]. Штамм *Enterococcus faecium* L3 является одним из пробиотиков, хорошо исследованных на предмет безопасности для организма и способных сохранять жизнеспособность после прохождения желудочного барьера [2]. Кроме этого, штамм *Enterococcus faecium* L3 обладает выраженной антагонистической активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, способностью восстанавливать микробиоценоз кишечника на фоне дисбиотических состояний [3], а также оказывать иммуномодулирующее действие на организм хозяина [2]. В задачи данной работы входит рассмотрение и систематизация исследований о создании и эффективности применения мукозальных рекомбинантных живых вакцин на основе пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3 в отношении ряда актуальных инфекций. Целью является выявление перспективы применения подобных вакцин.

Рекомбинантная живая вакцина на основе пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3 исследуется в качестве вакцины от инфекционных заболеваний, вызываемых следующими патогенными микроорганизмами: стрептококками группы В (*Streptococcus agalactiae*), пневмококком (*Streptococcus pneumoniae*), вирусом гриппа, коронавирусом. В каждом случае генно-инженерная часть работы состоит во встраивании в структуру генетического аппарата энтерококка иммунологически значимых участков белков вирусов или бактерий, в результате чего энтерококк экспрессирует на своей поверхности в составе пилей иммуногенные белковые молекулы – консервативные эпитопы патогенных микроорганизмов [4-9]. Принцип модификации пилей вакцинными антигенами является идеальным подходом при создании эффективных живых вакцин благодаря экспозиции целевого антигена на поверхности.

Далее каждое направление исследований будет рассмотрено подробнее.

1. Применение вакцины для лечения СГВ-инфекций

Стрептококки группы В (СГВ), являются основной причиной смерти новорожденных от сепсиса, менингита или бактериальной пневмонии. Помимо заболеваний новорожденных, СГВ являются возбудителями урогенитальных инфекций у взрослых, а также септических процессов у лиц пожилого возраста. На данный момент нет зарегистрированной вакцины против СГВ. Штамм *Enterococcus faecium* L3 обладает выраженной антагонистической активностью в отношении СГВ (рис.) [10], что является дополнительным преимуществом его использования в качестве вектора для живой вакцины.

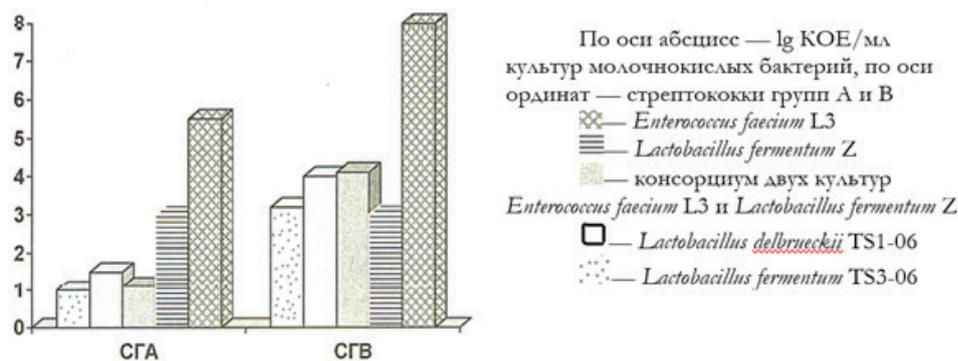


Рисунок. Оценка степени антагонизма молочнокислых бактерий к патогенным стрептококкам групп А и В методом двухслойного агара *in vitro*

Для создания вакцинного препарата в хромосомную ДНК энтерококка (посредством помещения интегративной плазмиды внутрь *E. faecium* методом электропорации) вводили ген *vac* *Streptococcus agalactiae*, в результате чего были получены бактериальные клоны, экспрессирующие *Vac* в составе одного из поверхностных белков [4,5]. *Vac*-белок относится к ряду иммунодоминантных белков. Он распространён у наиболее патогенных штаммов СГВ. Использование *Vac*-белка в качестве антигена живой вакцины обосновывается его высокой иммуногенностью и иммуностимулирующим действием [11]. При испытании данной живой вакцины производили её аппликацию на слизистую оболочку влагалища испытуемых животных, что вызывало стимуляцию местного и системного иммунного ответа. В результате оценки протективной эффективности, которую проводили на модели вагинальной СГВ-инфекции, было показано, что вакцинированные животные приобретают повышенную, по сравнению с контролем, устойчивость к интравагинальному заражению штаммом *S. agalactiae* H36, содержащим белок *Vac*, что устанавливали методом оценки количества СГВ в вагинальных смывах испытуемых мышей после заражения [4,5]. Вакцина для профилактики вагинальной инфекции, вызванной *Streptococcus*

agalactiae, является первым удачным примером разработанной в ИЭМ мукозальной живой рекомбинантной вакцины. Подобные вакцинные препараты могут быть полезны для лечения хронических СГВ-инфекций, передаваемых половым путем, что в том числе позволит снизить частоту заболеваемости и летальность от данной инфекции у новорожденных.

2. Применение вакцины для профилактики инфекций, вызываемых пневмококком (*Streptococcus pneumoniae*)

Инфекционные заболевания, вызванные пневмококком, – одна из распространённых бактериальных причин смерти пациентов во всём мире. *Streptococcus pneumoniae* является наиболее частым (в 20-60%) возбудителем опасного заболевания – крупозной пневмонии, смертность от которой составляет 5%. Этот патогенный микроорганизм также вызывает следующие заболевания: средний отит, острый негнойный синусит, ринит, ларингит, бронхит, менингит, сепсис, остеомиелит, септический артрит, эндокардит, перитонит. Известно, что капсульный полисахарид, на основе которого создаются применяемые на данный момент вакцины против пневмококка, характеризуется большим количеством иммунологических вариантов. Данное обстоятельство осложняет создание универсальных вакцин для профилактики пневмококковых инфекций. Кроме этого, при вакцинации полисахаридными вакцинами лиц старше 65 лет, детей до 2 лет и людей с некоторыми хроническими заболеваниями часто не возникает стойкого иммунитета, а иногда иммунитет не образуется вовсе [12]. По этим причинам исследование альтернативных вакцин против *S. pneumoniae* остаётся актуальным. При изучении иммуногенных свойств поверхностных консервативных белков пневмококков было выяснено, что белки PsaA, PspA, Spr1895 являются наиболее подходящими антигенами для создания рекомбинантной живой вакцины [6]. Из них интересным и наиболее исследованным является белок PsaA, который высоко консервативен среди различных серотипов пневмококков и обуславливает адгезию бактерии и ее вирулентность. [13]. Данные белки, а также использованный в качестве адьюванта белок флагеллин (FlhC), составляют гибридный белок PSPF. В гибридном белке представлены антигенные детерминанты консервативных белков пневмококка, которые присутствуют у всех сероваров *Streptococcus pneumoniae*, поэтому иммунный ответ, который вырабатывается после вакцинации, будет эффективен в отношении любого серотипа пневмококка. Для создания рекомбинантной живой вакцины от пневмококка использовался метод, аналогичный описанному в п.1, отличный от него тем, что в хромосомную ДНК энтерококка вводили ген белка PSPF. Исследования иммуногенности вакцины показали, что после проведения курса интраназальной вакцинации происходит стимуляция местного и системного PSPF-специфического иммунного ответа, что выражается в накоплении в носовых смывах и сыворотке крови специфических IgA и IgG. Оценка протективной эффективности вакцины на модели интраназальной летальной пневмококковой инфекции показала, что вакцинация живой пробиотической вакциной *Enterococcus faecium* L3-PSPF+ снижает смертность на 40% по сравнению с контролем [6]. Данная вакцина в перспективе может быть использована в клинической практике для профилактики инфекций, вызываемых различными серотипами *Streptococcus pneumoniae*, в том числе у лиц пожилого возраста и маленьких детей.

3. Применение вакцины для профилактики гриппозных инфекций

Несмотря на значительные успехи медицины, грипп по-прежнему остается мало контролируемой инфекцией, способной вызывать ежегодные эпидемии. Основные антигены вируса гриппа – поверхностные гликопротеины гемагглютинин (HA) и нейраминидаза (NA). Из-за высокой изменчивости HA вирусов гриппа, штаммовый состав гриппозных вакцин приходится обновлять почти каждый год. Эпидемическим для вируса гриппа является штамм А подтипов А(Н1N1) и А(Н3N2), большую угрозу людям создают вирусы гриппа птиц, способные преодолевать межвидовой барьер – это высокопатогенные штаммы А(Н5N1) и А(Н7N9) [14]. Практически все существующие противогриппозные вакцины сделаны с использованием гемагглютинина в качестве антигена. Нейраминидаза в контексте антигенного компонента вакцин намного меньше изучена. Преимуществом NA является ее медленная эволюция и способность вызывать стойкий иммунитет и перекрестную защиту. В случае появления антигенных вариантов вируса гриппа с новым подтипом NA, антитела к NA могут сыграть решающую роль в защите от тяжелых форм инфекции до тех пор, пока не будет возможна вакцинация новым антигенным вариантом. По этим причинам при конструкции мукозальной живой противогриппозной пробиотической вакцины в качестве антигена была выбрана именно нейраминидаза. Для создания вакцины использовался метод, аналогичный описанному в п.1, отличный от него тем, что в хромосомную ДНК энтерококка вводили ген нейраминидазы вируса гриппа. Использовали ген NA вакцинного вируса гриппа А17/утка/Потсдам/86/92(Н5N2). Для оценки эффективности полученной пробиотической вакцины проводили пероральную вакцинацию мышей путем кормления пшеном, обработанным культурой *E. faecium* L3, содержащей рекомбинантный антиген в структуре пилей, и определяли специфические к нейраминидазе антитела в крови и смывах. Пероральное введение вакцины *Enterococcus faecium* L3-NA стимулировало развитие специфического системного и местного иммунного ответа. При изучении протективных свойств было показано, что трехкратное пероральное введение созданной вакцины, содержащей нейраминидазу подтипа N2, защищала 70% иммунизированных животных от летальной гриппозной инфекции, вызванной вирусом с нейраминидазой подтипа N1 (вирус пандемического гриппа А/Южная Африка/3626/13 (Н1N1)), то есть вакцинация обеспечивала надёжную перекрёстную защиту, что и являлось одной из целей создания живой рекомбинантной вакцины [7]. Кроме этого, была изучена эффективность данного препарата относительно летальной вирусной инфекции, осложнённой пневмококковой суперинфекцией: иммунизация защищала от вирус-бактериальной инфекции 80% животных, в то время как в группе мышей, получавших суспензию немодифицированных энтерококков, выжило лишь 30% животных [15]. Применение живой пробиотической вакцины на основе *Enterococcus faecium* L3 создаёт дополнительные возможности для вакцинопрофилактики в течение эпидемического сезона. Особо актуальным данный препарат может стать в условиях возникновения серологического варианта вируса гриппа с новым подтипом NA, что случается довольно часто. Кроме этого, пероральное введение живой вакцины *Enterococcus faecium* L3 – NA может быть перспективным для использования в сельском хозяйстве, особенно в птицеводстве.

4. Применение вакцины для профилактики инфекций, вызываемых вирусом SARS-CoV-2

В настоящее время разработка эффективных вакцин для профилактики и терапии инфекции, вызываемой принципиально новым вариантом коронавируса SARS-CoV-2, является ведущей задачей медицинской науки. Лавинообразная эпидемия, перешедшая в глобальную пандемию, недостаток знаний относительно возможных мутаций и эволюции нового коронавируса обуславливают потребность в большом количестве вариантов профилактических и терапевтических иммунобиологических препаратов. Для создания мукозальной живой пробиотической вакцины против инфекции COVID-19 в качестве эпитопа вируса SARS-CoV-2 был использован фрагмент его S-белка [8,9]. SARS-CoV-2 использует поверхностный S-белок для прикрепления к своему рецептору – ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2) [16]. При конструировании вакцины использовался метод, аналогичный описанному в п.1, отличный от него тем, что в хромосомную ДНК энтерококка вводили фрагмент гена S-белка вируса SARS-CoV-2. В результате получили рекомбинантную ДНК, которая кодирует аминокислотную последовательность фрагмента шиповидного S-белка, способного осуществлять стимуляцию защитного гуморального и клеточного иммунитета в отношении SARS-CoV-2 [8,9]. В процессе оценки протективных свойств вакцины было показано, что трехкратное пероральное введение вакцины *Enterococcus faecium* L3 с геном вируса SARS-CoV-2 стимулировало развитие специфического системного и местного иммунного ответа, что выражалось в накоплении в сыворотке крови антител – IgG и IgA. Кроме этого, оказалось, что курс пероральной иммунизации стимулирует Th1, которые координируют иммунные клеточные реакции, в частности, активность, специфичную в отношении S-белка коронавируса. Активация Th1 была показана благодаря оценке интенсивности индукции гамма-интерферона (ИФН- γ) после контакта суспензии клеток селезенки с S-белком: после внесения специфического антигена (S-белка) в суспензию клеток селезенки мышей, вакцинированных живой пробиотической вакциной, в среде накапливался ИФН- γ в количестве, которое достоверно превышает аналогичный показатель для контрольных проб [8]. Вакцина *Enterococcus faecium* L3-SARS может быть использована для эффективной профилактики инфекций, вызываемых вирусом SARS-CoV-2. В настоящее время пробиотический рекомбинантный вакцинный кандидат готовится для представления в Министерство здравоохранения с целью получения разрешения на проведение клинических испытаний живой мукозальной вакцины.

Заключение. Таким образом, конструирование живых вакцин на основе биологически активных пробиотических штаммов за счет включения в их структуру антигенов клинически актуальных патогенных микроорганизмов позволяет объединить в одном препарате полезные свойства пробиотика и специфический антигенный стимул. Результаты исследований позволяют заключить, что разработанные живые мукозальные рекомбинантные вакцины на основе штамма *Enterococcus faecium* L3 активируют все компоненты иммунной системы, вызывая сбалансированный прочный иммунный ответ, – данный факт является значимым преимуществом подобных вакцинных препаратов. Индукция мукозальными вакцинами секреторного иммунного ответа, характеризующегося образованием на слизистых IgA, позволяет предупредить развитие инфекционного заболевания в воротах инфекции. Перспективой исследованных мукозальных вакцин является их применение для лечения хронических СГВ-инфекций, для профилактики пневмококковых и гриппозных заболеваний, а также для профилактики инфекций, вызываемых вирусом SARS-CoV-2. Видно, что использованный генно-инженерный метод конструирования живой рекомбинантной вакцины, заключающийся во введении гена белка патогенного микроорганизма с последующей его экспрессией в составе пилей энтерококка, подходит для создания целого ряда эффективных препаратов. В настоящее время ведутся исследования протективности комбинированных вирус-бактериальных мукозальных вакцин, а также данная методика в перспективе будет использоваться при создании мукозальной живой вакцины для лечения и профилактики кишечных инфекций.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.37.35 Вакцины, полученные методом генетической инженерии

76.03.43 Медицинская микробиология

ЛИТЕРАТУРА

1. Bermúdez-Humarán L. G. [et al.]. Lactococci and lactobacilli as mucosal delivery vectors for therapeutic proteins and DNA vaccines // *Microbial cell factories*. 2011. Vol. 10(1). P. 1-10.
2. Tarasova E. et al. The influence of probiotic *Enterococcus faecium* strain L5 on the microbiota and cytokines expression in rats with dysbiosis induced by antibiotics // *Beneficial microbes*. 2010. Vol. 1(3). P. 265-270.
3. Yermolenko E. [et al.]. Antagonistic activity of *Enterococcus faecium* L3 against different groups of pathogenic streptococci // *International Congress Series*. 2006. Vol. 1289. P. 363-366.
4. Гупалова Т. В. [и др.]. Создание и опыт применения живой вакцины на основе штамма пробиотика *Enterococcus faecium* L3 для профилактики вагинальной инфекции, вызванной *Streptococcus agalactiae* // *Медицинский академический журнал*. 2013. Т. 13. № 2. С. 64-70.
5. Способ введения генов патогенных стрептококков в хромосомную ДНК пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3 для экспрессии в пилях: пат. 2640250 Рос. Федерация. № 2015145759 / А. Н. Суворов [и др.]. Заявл. 23.10.15. Опубл. 27.12.17. Бюл. № 36. 28 с.
6. Живая вакцина на основе штамма пробиотиков *Enterococcus faecium* L3 для профилактики инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*: пат. 2701733 Рос. Федерация. № 2018144657 / А. Н. Суворов [и др.]. Заявл. 14.12.18. Опубл. 01.10.19. Бюл. № 28. 24 с.
7. Живая пробиотическая вакцина для профилактики инфекции, вызванной вирусом гриппа: пат. 2777061 Рос. Федерация. № 2019137928 / А. Н. Суворов [и др.]. Заявл. 22.11.19. Опубл. 01.08.22. Бюл. № 22. 16 с.

8. Способ создания живой вакцины против коронавирусной инфекции COVID-19 на основе пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3 и живая вакцина *Enterococcus faecium* L3-pentF-covid-19: пат. 2745626 Рос. Федерация. № 2020139986 / Т. В. Гупалова [и др.]. Заявл. 05.12.20. Оpubл. 29.03.21. Бюл. N 10. 20 с.
9. Способ создания живого штамма энтерококка L3-SARS на основе биологически активного штамма *E. faecium* L3: пат. 2782529 Рос. Федерация. № 2021138939 / А. Н. Суворов [и др.]. Заявл. 23.12.21. Оpubл. 28.10.22. Бюл. N 31. 16 с.
10. Суворов А. Н. [и др.]. Рекомбинантные вакцины и пробиотики как возможные средства защиты от стрептококковых заболеваний // Медицинский академический журнал. 2010. Т. 10. N 2. С. 32-39.
11. Крамская Т. А. [и др.]. Исследование защитных механизмов действия препарата поливалентной рекомбинантной вакцины на основе консервативных белков для профилактики инфекций, вызываемых стрептококками группы В // Медицинский алфавит. 2015. Т. 1. N 6. С. 30-33.
12. Örtqvist A. K. Pneumococcal vaccination: current and future issues // European Respiratory Journal. 2001. Vol. 18(1). P. 184-195.
13. Berry A. M., Paton J. C. Sequence heterogeneity of PsaA, a 37-kilodalton putative adhesin essential for virulence of *Streptococcus pneumoniae* // Infect Immun. 1996. Vol. 64(12). P. 5255-5262.
14. Bui C. [et al.]. A meta-analysis of the prevalence of influenza A H5N1 and H7N9 infection in birds // Transboundary and emerging diseases. 2017. Vol. 64(3). P. 967-977.
15. Дешева Ю. А. [и др.]. Пробиотическая вакцина с содержанием консервативных эпитопов нейраминидазы вируса гриппа // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2020. N 1-2. С. 79.
16. Xu X. [et al.]. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission // Science China Life Sciences. 2020. Vol. 63. P. 457-460.

SUMMARY

PROSPECTS OF USING MUCOSAL RECOMBINANT LIVE VACCINES BASED ON PROBIOTIC STRAIN *ENTEROCOCCUS FAECIUM* L3 FOR TREATMENT AND PREVENTION OF VIRAL AND BACTERIAL INFECTIONS

Bogatyreva K.P., 3rd year student

Scientific supervisors: **Leontieva G.F.**, candidate of biological sciences,

Molecular Microbiology Department leading researcher, Institute of Experimental Medicine (ORCID: 0000-0002-9876-6594)

Ananieva E.P., candidate of biological sciences, associate professor of microbiology (ORCID: 0009-0006-4165-1856)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: kseniya.bogatyreva@spscpcu.ru

In this article, research about construction and testing mucosal recombinant live vaccine based on probiotic strain *Enterococcus faecium* L3 was considered. The vaccine is developed at the Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russian Federation) and designed to treat or prevent some viral and bacterial infections. The conclusions on the perspective of the using of this type of vaccines were made: the vaccines may be used to treat chronic GBS infections and to prevent pneumococcal, SARS-CoV-2 infections and influenza.

Keywords: *mucosal vaccines, probiotics, Enterococcus faecium* L3, GBS, pneumococcus, influenza, SARS-CoV-2 infections.

REFERENCES

- 1 Bermúdez-Humarán L. G. [et al.]. Lactococci and lactobacilli as mucosal delivery vectors for therapeutic proteins and DNA vaccines // Microbial cell factories. 2011. Vol. 10(1). P. 1-10.
2. Tarasova E. et al. The influence of probiotic *Enterococcus faecium* strain L5 on the microbiota and cytokines expression in rats with dysbiosis induced by antibiotics // Beneficial microbes. 2010. Vol. 1(3). P. 265-270.
3. Yermolenko E. [et al.]. Antagonistic activity of *Enterococcus faecium* L3 against different groups of pathogenic streptococci // International Congress Series. 2006. Vol. 1289. P. 363-366.
4. Gupalova T. V. [et al.]. Creation and experience of using a live vaccine based on the probiotic strain *Enterococcus faecium* L3 for the prevention of vaginal infection caused by *Streptococcus agalactiae* // Medical academic journal. 2013. V. 13(2). P. 64-70. (in Russ.)
5. The method of introducing the genes of pathogenic streptococci into the chromosomal DNA of the probiotic strain *Enterococcus faecium* L3 for expression in pili: Pat. 2640250 Ros. Federation. No. 2015145759 / A. N. Suvorov [et al.]. dec. 10.23.15. Publ. 27.12.17. Bull. N 36. 28 p. (in Russ.)
6. Live vaccine based on the strain of probiotics *Enterococcus faecium* L3 for the prevention of infection caused by *Streptococcus pneumoniae*: Pat. 2701733 Ros. Federation. No. 2018144657 / A. N. Suvorov [et al.]. dec. 12.14.18. Publ. 01.10.19. Bull. N 28. 24 p. (in Russ.)
7. Live probiotic vaccine for the prevention of infection caused by the influenza virus: Pat. 2777061 Ros. Federation. No. 2019137928 / A. N. Suvorov [et al.]. dec. 11.22.19. Publ. 08.01.22. Bull. N 22. 16 p. (in Russ.)
8. A method for creating a live vaccine against coronavirus infection COVID-19 based on the probiotic strain *Enterococcus faecium* L3 and live vaccine *Enterococcus faecium* L3-pentF-covid-19: Pat. 2745626 Ros. Federation. No. 2020139986 / T. V. Gupalova [et al.]. dec. 12.05.20. Publ. 03.29.21. Bull. N 10. 20 p. (in Russ.)

9. A method for creating a live strain of Enterococcus L3-SARS based on a biologically active strain of *E. faecium* L3: Pat. 2782529 Ros. Federation. No. 2021138939 / A. N Suvorov. [et al.]. dec. 12.23.21. Publ. 28.10.22. Bull. N 31. 16 p. (in Russ.)
10. Suvorov A. N. [et al.]. Recombinant vaccines and probiotics as possible means of protection against streptococcal diseases // Medical academic journal. 2010. V. 10(2). P. 32-39. (in Russ.)
11. Kramskaya T. A. [et al.]. Study of the protective mechanisms of action of a polyvalent recombinant vaccine preparation based on conservative proteins for the prevention of infections caused by group B streptococci // Medical Alphabet. 2015. Vol. 1(6). P. 30-33. (in Russ.)
12. Örtqvist A. K. Pneumococcal vaccination: current and future issues // European Respiratory Journal. 2001. Vol. 18(1). P. 184-195.
13. Berry A. M., Paton J. C. Sequence heterogeneity of PsaA, a 37-kilodalton putative adhesin essential for virulence of *Streptococcus pneumoniae* // Infect Immun. 1996. Vol. 64(12). P. 5255–5262.
14. Bui C. et al. A meta-analysis of the prevalence of influenza A H5N1 and H7N9 infection in birds // Transboundary and emerging diseases. 2017. Vol. 64(3). P. 967-977.
15. Desheva Yu. A. [et al.]. Probiotic vaccine containing conserved influenza virus neuraminidase epitopes // Gastroenterology of St. Petersburg. 2020. N 1-2. P. 79. (in Russ.)
16. Xu X. [et al.]. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission // Science China Life Sciences. 2020. Vol. 63. P. 457-460.

УДК 61:615.07:615.076:615.076.7

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО СОЕДИНЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Болховитина Е.А., студ. 2 курса, Жуляева Ю.А., студ. 2 курса

Руководители: Богданова О.Ю., канд. биол. наук, доцент кафедры микробиологии,
Черных Т.Ф., доктор фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии
(ORCID: 0000-0002-4492-6599, IstinaresearcherID (IRID): 350661810)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, Российская Федерация
E-mail: ek.alexeevaa@yandex.ru

Проблема резистентности бактерий к антимикробным средствам существенно усугубилась в последние годы, обусловив появление штаммов с множественной устойчивостью. Это в свою очередь мотивирует исследователей вести поиск новых дезинфицирующих средств и антимикробных препаратов.

В работе проведено исследование антимикробной активности 4-х вариантов нового соединения органического синтеза (НСОС) в отношении модельного организма – кишечной палочки *Escherichia coli* с целью их дальнейшего изучения и применения.

Ключевые слова: антибиотики, резистентные бактерии, кишечная палочка, антимикробная активность, лекарственные средства, соединения органического синтеза.

Антибиотики – одно из самых важных достижений в медицине. С момента их открытия, они спасли бесчисленное множество жизней и внесли огромный вклад в развитие различных медицинских технологий. На данный момент, случаи злоупотребления антибиотиками достигли феноменального уровня во всем мире и стали глобальной проблемой здравоохранения. Практика злоупотребления антибиотиками, способствующая выведению супербактерий с множественной лекарственной устойчивостью, является актуальной проблемой во всем мире. [1]

За последние несколько десятилетий по всему миру увеличивается количество опасных грибов и бактерий, обладающих резистентностью к антибиотикам или антимикробной резистентностью (АМР). Бактерии с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) резистентны более чем к одному противомикробному препарату, а бактерии с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) – это виды организмов, которые устойчивы ко всем или почти ко всем одобренным противомикробным препаратам. [2] Эти микроорганизмы стали серьезной угрозой здоровья человечества, продовольственной безопасности. Хотя и развитие механизмов, которые защищают их от воздействия противомикробных препаратов, можно назвать естественным явлением, но неправильное их использование, несоблюдение рекомендаций врача, и чрезмерное употребление не только в здравоохранении, но в ветеринарии и в сельском хозяйстве, значительно ускоряет процесс выработки устойчивости. Из-за этих факторов все меньше и меньше антибиотиков эффективны для искоренения бактериальных инфекций с АМР, в то же время не создаются новые препараты из-за высокой стоимости и разработки, и вывода нового препарата на фармацевтический рынок и короткого курса приёма антибактериальных препаратов. [3]

Как отмечается в докладе Всемирной организации здравоохранения за 2020 – 2021 годы, еще не разработаны необходимые антибактериальные препараты, несмотря на растущее осознание серьезной и непосредственной угрозы устойчивости к антибиотикам. По данным ВОЗ, ни один из 43 антибиотиков, находящихся в настоящее время в стадии клинической разработки, не решает проблему лекарственной устойчивости наиболее опасных бактерий в мире, и большинство из них не имеют значительных преимуществ в борьбе с опасными устойчивыми микробами. [4]

Поэтому все больше таких заболеваний, как например острые кишечные инфекции, становится все труднее и труднее лечить, необходимо использовать более высокие дозы или альтернативные лекарства, которые могут оказаться более токсичными. Это приводит к увеличению продолжительности госпитализации и расходов на лечение в целом. Для практически любой кишечной инфекции характерно проявление 2-х синдромов:

- 1) Инфекционно-токсический синдром, симптомами которого является лихорадка, повышение температуры до 38 градусов и выше, интоксикация;
- 2) Кишечный синдром, может проявляться в виде гастрита, гастроэнтерита, энтерита, гастроэнтероколита, энтероколита, колита.

ИДСА (Общество инфекционных болезней Америки) выделила группу микроорганизмов, аббревиатурно называемых «ESKAPE патогенами», которые ответственны за большинство опасных для жизни внутрибольничных инфекций и способны «ускользнуть» от биоцидного действия антимикробных агентов. Термин «ESKAPE» является аббревиатурой для шести бактериальных патогенов, связанных с множественной лекарственной устойчивостью: *Enterococcus faecium* (*E. faecium*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) и *Enterobacter* spp. Они наиболее приспособлены к действию распространенных антибиотиков, таких как пенициллин, ванкомицин, карбапенемы и другие, и являются парадигмой в патогенезе, передаче и устойчивости. Учитывая все возрастающую роль *Clostridium difficile* в аспекте АМР, по нашему мнению, ESKAPE может читаться как ESCAPE или как ESCAPE. [5]

В ближайшие несколько лет «ESKAPE» будут иметь большое значение в изучении противомикробной химиотерапии, не только вследствие клинической угрозы, которую они непосредственно представляют, но и в аспекте усиления академического и промышленного интереса к ним. По этим причинам важно продолжать разрабатывать новые перспективные классы антибиотиков. [6]

В связи с широким распространением резистентных бактерий необходим новый подход к поиску лекарственных средств. Наряду с препаратами, не имеющими природных аналогов, которые полностью продуцируются в лабораторных условиях, производители стали возвращаться к синтезу из природных компонентов.

Синтетические антибиотики или группа антибактериальных химических препаратов обладают широким спектром применения и рядом незаменимых полезных свойств, но их действие может быть губительным не только для болезнетворных микроорганизмов, но и для обитателей нормальной микробиоты человека. Также эти препараты могут негативно повлиять на работу органов, например, печень и почки вынуждены очищать организм от вредных продуктов распада лекарства.

Лекарственные средства на основе природного сырья становятся современным решением проблемы с резистентными микроорганизмами. Например, прополис – продукт переработки смолистых веществ, собранных с растений, который не токсичен даже после длительного применения и не угнетает микрофлору ЖКТ, был изучен как антисептическое средство против 72 штаммов, принадлежащих к 23 видам микробов, еще в середине прошлого века В. П. Кивалкиной, и зарекомендовал себя как природный препарат, к которому у бактерий не возникает адаптации или повышения устойчивости. [7]

В 2019 году журнал *Lancet* опубликовал исследование, в результате которого учеными было проанализировано истории болезней 471 миллиона человека из 204 стран. Согласно ему, около 4,95 миллиона смертей было вызвано резистентностью к антимикробным препаратам. При этом из них, по меньшей мере, 1,27 миллиона смертей были вызваны напрямую микроорганизмами. [8]

Острые кишечные инфекции – одни из ведущих в структуре инфекционной заболеваемости и представляют собой серьезную проблему здравоохранения, актуальную для всех стран мира: ежегодно на планете ими заболевают более 500 млн. человек. Показатель заболеваемости в России доходит до 400 и более случаев на 100 тыс. населения. Самым опасным патогеном по результатам исследования *Lancet* была названа *Escherichia coli*, входящая в состав группы «ESCAPE»-патогенов, и вызывающая эшерихиозы или коли-инфекции. [8] Это группа инфекций, протекающих с поражением ЖКТ, мочевых путей, респираторного тракта, мозговых оболочек, бактериемией, чаще встречается у детей раннего возраста. Наиболее распространены кишечные инфекции, вызванные эшерихией: они являются самой частой причиной диарей у младенцев и взрослых. Некоторые штаммы и их токсины вызывают жизнеугрожающие поражения внутренних органов. Источниками болезни могут являться больные люди в острой фазе заболевания или здоровые люди – носители. Заражение может происходить через пищу, воду и контакт с зараженным. Течение болезни начинается с инкубационного периода, который у взрослого человека может длиться от одного до трех дней, и острое начало отмечается умеренной интоксикацией (головная боль, слабость), лихорадка, диарея, могут начаться судороги. [9]

Несмотря на заболевания, вызываемые *Escherichia coli*, она является нормальным обитателем кишечника человека и теплокровных животных, помогает вырабатывать витамины В1, В2, В3, В5, В6, В9, В12 и К, а также активно участвует в обменных процессах. Кишечная палочка представляет особый интерес для молекулярной биологии – она устойчива во внешней среде, на длительное время сохраняется в почве и воде. В условиях культивирования, *E. coli* К-12, теряет свои патогенные свойства и неспособна заселять кишечник. Одним из первых и наиболее важных примеров использования этой бактерии является применение ее рекомбинантных ДНК для синтеза аналога инсулина человека. Также ее используют для разработки вакцин, ферментов, изучения процессов жизнедеятельности бактерий и других не менее значимых задач.

Цель. Изучить антимикробную активность новых соединений органического синтеза на тестируемом микроорганизме.

Материалы и методы. Материалами служили одна тестовая культура *Escherichia coli* (кишечная палочка); четыре новых соединения органического синтеза (НСОС) под номерами №1, №2, №3, №4; стандарт мутности 500 млн колониеобразующих единиц (КОЕ).

При работе с культурами соблюдали асептические условия. Применяли метод серийных разведений. Исследуемые вещества НСОС №1, №2, №3, №4 разводили физиологическим раствором до 50% концентрации (3 мл НСОС + 3 мл

физраствора). Затем каждое НСОС разводили от концентрации 50% стерильным физиологическим раствором до концентрации 0,78%.

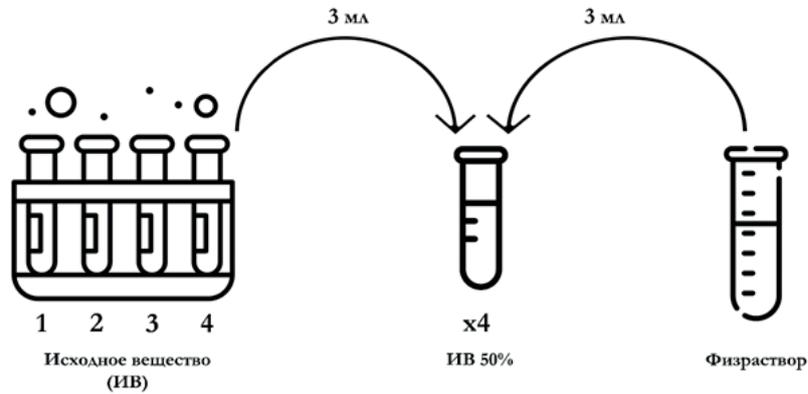


Рисунок 1. Схема №1 проведения эксперимента

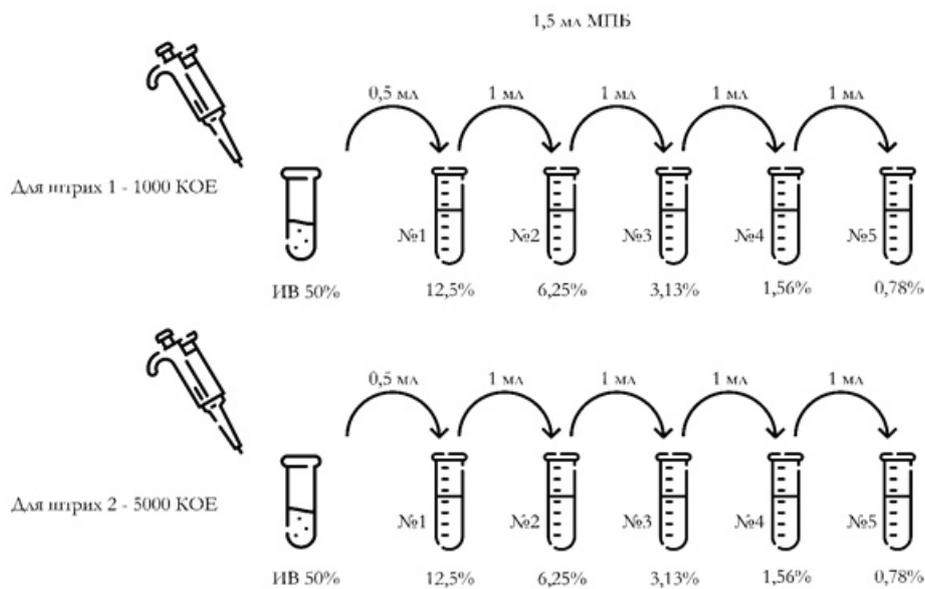


Рисунок 2. Схема №2 проведения эксперимента

Чистую культуру музейного штамма тест-микроба *E. coli* ATCC 25922 переносили петлей в стерильную жидкую питательную среду (мясопептонный бульон) и доводили до соответствия стандарту мутности.

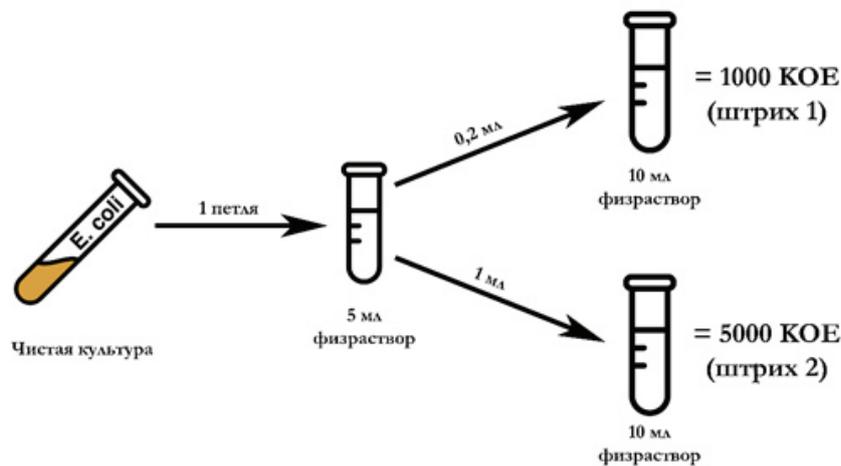


Рисунок 3. Схема №3 проведения эксперимента

Произвели два варианта изучения ряда антимикробной активности НСОС. Первый ряд бактерий в концентрации клеток 1000 КОЕ/мл подвергали воздействию НСОС в концентрациях 12,5%, 6,25%, 3,13%, 1,56%, 0,78% от первоначальной концентрации.

чальной концентрации. Второй ряд бактерий в концентрации клеток 5000 КОЕ/мл подвергали воздействию НСОС в концентрациях 12,5%, 6,25%, 3,13%, 1,56%, 0,78% от первоначальной концентрации. Образцы исследования инкубировали 18-20 часов при температуре 37 °С. Метод основан на приготовлении двойных разведений препарата, позволяет установить МПК (минимальную подавляющую концентрацию).

Результаты и обсуждение. После инкубации оценили наличие или отсутствие видимого роста. Контролем служила пробирка с бульоном и культурой без антибиотиков. Определили минимальную ингибирующую концентрацию (МИК), которая соответствует концентрации препарата в последней пробирке с видимой задержкой роста (прозрачная питательная среда). Во всех пробирках с образцами разных концентраций разведенного исходного вещества №2 наблюдалась мутность, видимой задержки роста бактерий нет. В пробирках с соединением №1 рост бактерий наблюдался в пробирке 5 с содержанием 1000 КОЕ, в пробирке 4 и 5 с содержанием 5000 КОЕ, аналогичные результаты получены от соединения №4. Соединение №3 показало лучшие из приведенных результатов, задержка роста бактерий не наблюдалась в пробирках под номерами 5 с содержанием 1000 КОЕ и 5000 КОЕ. По результатам эксперимента, мы можем установить, что соединение органического синтеза №2 неэффективно против данной культуры бактерий. Вывод, препараты №1, №3, №4 проявили антимикробную активность.

Таблица – Общие результаты эксперимента

КОЕ	Разведенное исследуемое вещество в разных концентрациях.				
	Пробирка 1	Пробирка 2	Пробирка 3	Пробирка 4	Пробирка 5
	Соединение №1				
1000	+	+	+	+	-
5000	+	+	+	-	-
	Соединение №2				
1000	-	-	-	-	-
5000	-	-	-	-	-
	Соединение №3				
1000	+	+	+	+	-
5000	+	+	+	+	-
	Соединение №4				
1000	+	+	+	+	-
5000	+	+	+	-	-



Рисунок 4. Результаты

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования антимикробной активности НСОС против модельного микроорганизма, установлено ее наличие в 1, 3 и 4 варианте, 2 вариант НСОС активности против кишечной палочки не показал. Данные исследования будут продолжены.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.23.25 Антибиотики

76.03.43 Медицинская микробиология

34.27.00 Микробиология

ЛИТЕРАТУРА

1. O'Grady K., Knight D. R., Riley T. V. Antimicrobial resistance in *Clostridioides difficile* // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2021. Vol. 40(12) P. 2459-2478. DOI:10.1007/s10096-021-04311-5
2. Magiorakos A. P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance // Clinical microbiology and infection. 2012. Vol. 18(3). P. 268–281.
3. Gajdacs M. The concept of an ideal antibiotic: implications for drug design // Molecules. 2019. Vol. 24(5). P. 892.
4. Глобальный дефицит инновационных антибиотиков способствует возникновению и распространению лекарственной устойчивости // Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения URL: <https://www.who.int/ru/news/item/15-04-2021-global-shortage-of-innovative-antibiotics-fuels-emergence-and-spread-of-drug-resistance> (дата обращения 20.02.2023)
5. Pendleton J. N., Gorman S. P., Gilmore B. F. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens // Expert review of anti-infective therapy. 2013. Vol. 11(30). P. 297–308. DOI: 10.1586/eri.13.12
6. Mulani M. S. [et al.]. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review // Frontiers in microbiology. 2019. Vol. 10. P. 539. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00539
7. Кивалкина В. П. Прополис, его антимикробные и лечебные свойства: автореф. дис. д-ра биол. наук. Казань. 1964. С. 9-15.
8. Григорьева О. The Lancet: устойчивость бактерий к антибиотикам несет новые угрозы человечеству // Журнал «Медицинский вестник». Минск. 2022. URL: <https://medvestnik.by/news/the-lancet-ustojchivost-bakterij-k-antibiotikam-neset-novye-ugrozy-chelovechestvu/> (дата обращения 20.02.2023)
9. Kaper J. B., Nataro J. P., Mobley H. L. T. Pathogenic *Escherichia coli* // Nature reviews microbiology. 2004. Vol. 2 (2). P. 123-140.

SUMMARY

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF A NEW ORGANIC SYNTHESIS COMPOUND

Bolhovitina E.A., 2nd year student, **Zhulyaeva Y.A.**, 2nd year student

Advisors: **O.U. Bogdanova**, Ph.D. in Biology, Associate Professor in the Department of Microbiology

T.F. Chernykh, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Microbiology Chair

(ORCID: 0000-0002-4492-6599, IstinaresearcherID (IRID): 350661810)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197022, St. Petersburg St. Professor Popov, 14, Lit. A, Russian Federation

E-mail: ek.alexeevaa@yandex.ru

The problem of bacterial antimicrobial resistance has been significantly exacerbated in recent years, leading to the emergence of strains with multiple resistance. This, in turn, forces researchers to look for new disinfectants and antimicrobials.

The study of the antimicrobial activity of 4 variants of a new organic synthesis compound (NSOC) against the model organism, *Escherichia coli*, was done in order to further examine and apply them.

Keywords: *antibiotics, resistant bacteria, Escherichia coli, antimicrobial activity, medicinal agents, compounds of organic synthesis.*

REFERENCES

1. O'Grady K., Knight D. R., Riley T. V. Antimicrobial resistance in *Clostridioides difficile* // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2021. Vol. 40(12) P. 2459-2478. DOI:10.1007/s10096-021-04311-5
2. Magiorakos A. P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance // Clinical microbiology and infection. 2012. Vol. 18(3). P. 268–281.
3. Gajdacs M. The concept of an ideal antibiotic: implications for drug design // Molecules. 2019. Vol. 24(5). P. 892.
4. Global shortage of innovative antibiotics fuels emergence and spread of drug-resistance // World Health Organization official website Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/15-04-2021-global-shortage-of-innovative-antibiotics-fuels-emergence-and-spread-of-drug-resistance> (in Russ). (Accessed: 20.02.2023)
5. Pendleton J. N., Gorman S. P., Gilmore B. F. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens // Expert review of anti-infective therapy. 2013. Vol. 11(30). P. 297–308. DOI: 10.1586/eri.13.12
6. Mulani M. S. [et al.]. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review // Frontiers in microbiology. 2019. Vol. 10. P. 539. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00539
7. Kivalkina V.P. Propolis, its antimicrobial and therapeutic properties: autoref.dis. ... Dr-ra biol.scient. Kazan. 1964. P. 9-15. (in Russ)
8. Grigorieva O. The Lancet: bacterial resistance to antibiotics poses new threats to humanity // Medical Bulletin Journal. Minsk. 2022. Available at: <https://medvestnik.by/news/the-lancet-ustojchivost-bakterij-k-antibiotikam-neset-novye-ugrozy-chelovechestvu/> (in Russ) (Accessed: 20.02.2023)
9. Kaper J. B., Nataro J. P., Mobley H. L. T. Pathogenic *Escherichia coli* // Nature reviews microbiology. 2004. Vol. 2 (2). P. 123-140.

УДК 63:632.937

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ШТАММА *STREPTOMYCES SP. 038* ВИЗР ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВОГО БИОПРЕПАРАТА С ФУНГИЦИДНЫМ, БАКТЕРИЦИДНЫМ И ИНСЕКТИЦИДНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Бондарчук А.И., студ. 4 курса

Руководители: Бойкова И.В.¹, к.б.н., ведущий научный сотрудникКрасовицкая И.А.², старший преподаватель кафедры биотехнологии¹ ФГБНУ «ВИЗР», 196608, Санкт-Петербург, г. Пушкин, ш. Подбельского, д. 3, РФ² Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, РФ

E-mail: aleksandra.bondarchuk@spcpcu.ru

Изучены культурально-морфологические признаки, антагонистическая и инсектицидная активность штамма *Streptomyces sp. 038* ВИЗР, сохраняемого в «Государственной Коллекции энтомопатогенных и фитопатогенных микроорганизмов и их антагонистов» ВИЗР в течение 60-ти лет, с целью поиска эффективных экологически безопасных средств защиты растений. В качестве тест-организмов были использованы фитопатогенные бактерии и грибы, а также насекомые-вредители.

Ключевые слова: актиномицеты, инсектицидная активность, антагонистическая активность, виковая тля, фитопатогенные грибы, защита растений

В связи с увеличением резистентности к антибиотикам у фитопатогенных микроорганизмов – возбудителей опасных болезней растений, а также у вредных насекомых, необходимо вести поиск продуцентов новых биологически активных веществ, в том числе среди актиномицетов, которые можно использовать в фитосанитарных технологиях.

Актиномицеты – одна из наиболее распространенных в природе групп грамположительных микроорганизмов. В основном, актиномицеты обитают в почве, однако, могут быть обнаружены в воздухе и водоемах. Эти бактерии часто продуцируют новые биологически активные вторичные метаболиты, которые могут использоваться в фармации и в сельском хозяйстве [1].

Большая часть выделенных вторичных метаболитов, продуцентами которых являются актиномицеты, обладают антибиотическими свойствами, а также описан ряд веществ с другим характером биологического действия: ингибиторы ферментов, гербициды, инсектициды, находящие применение в растениеводстве [2].

Таким образом, почвенные актиномицеты представляют особый интерес для разработки новых биопрепаратов для защиты сельскохозяйственных растений от вредных насекомых и возбудителей опасных заболеваний.

Исследования, проведенные во многих регионах РФ, продемонстрировали, что применение микробиологических препаратов способствует повышению плодородия земель и качества продукции, оздоровлению почвенной микробиоты, увеличению урожая основных культур, что дает существенное преимущество микробным препаратам перед препаратами химического синтеза [3].

Цель настоящей работы – обоснование использования штамма *Streptomyces sp. 038* ВИЗР для разработки нового биопрепарата для защиты растений.

Задачи работы:

- изучить культурально-морфологические признаки штамма *Streptomyces sp. 038* ВИЗР,
- получить моноклоновые изоляты штамма *Streptomyces sp. 038* ВИЗР,
- наработать культуральную жидкость,
- отделить мицелий от нативного раствора,
- получить спиртовой экстракт из мицелия
- определить антагонистическую активность культуральной жидкости, нативного раствора и спиртового экстракта мицелия в отношении фитопатогенных грибов и бактерий, а также инсектицидную активность против виковой тли – типичного представителя сосущих насекомых-вредителей.

Материалы и методы. В работе использовали штамм *Streptomyces sp. 038* ВИЗР, который хранился в «Государственной Коллекции энтомопатогенных и фитопатогенных микроорганизмов и их антагонистов» ВИЗР в течение 60-ти лет. На плотной питательной среде штамм образует белый воздушный мицелий и субстратный мицелий бежевого цвета. Колонии имеют круглую форму с фестончатым краем.

В качестве тест – микроорганизмов использовали фитопатогенные грибы: *Fusarium graminearum* Schwabe; *Foxysporium* Schltdl., *F.sporotrichioides* Sherb., *F.culmorum* (W.G. Sm.) Sacc., *Bipolaris sorokiniana* Sacc., *Sphaeropsis malorum* Peck., *Cochliobolus sativus* (S. Ito & Kurib.) Drechsler ex Dastu, *Colletotrichum lagenarium* (Berk. & Mont.) Arx, *Alternaria solani* Sorauer, *Sclerotinia sclerotiorum* (Lib.) de Bary, бактерии: *Pseudomonas syringae* P.V. maculicula Van Hall, *Pseudomonas syringae* P.V. tomato Van Hall, *Escherichia coli* Migula, *Clavibacter michiganensis* (Smith) Davis et al и насекомое-вредитель *Megoura viciae* Buckton (виковая тля).

Изучение культурально-морфологических признаков проводили с использованием м бинокулярного светового микроскопа марки Carl Zeiss. Мазки окрашивали фуксином. Колонии описывали при дневном свете по шкале цветов Бондарцева. Получение изолятов с целью отбора потенциальных антагонистов проводили методом моноклонового рассева на среде 19/6. Для первоначальной характеристики биологической активности выделенных изолятов исполь-

зовали метод наложения петли. После отбора активных вариантов их культивировали на жидкой питательной среде № 5, с целью получения культуральной жидкости. Активность культуральной жидкости проверяли методом диффузии в агар (метод лунок) [4]. Степень активности определяли по зоне ингибирования фитопатогенов. Нативный раствор получали с помощью центрифугирования и проверяли его активность вышеуказанным методом. Мицелий из культуральной жидкости также получали методом центрифугирования. Экстракцию проводили 96% раствором этилового спирта в соотношении 1:5. Этанол удаляли на роторном испарителе. После получения сухого экстракта его растворяли в воде до получения нужных концентраций (0,125%, 0,25%, 0,5%). Антагонистическую активность полученных растворов проверяли методом диффузии в агар [4].

Инсектицидную активность экстракта мицелия в отношении виковой тли проверяли контактным методом [4]. Через 24 часа подсчитывали количество погибших особей и определяли процент их гибели. Опыт вели в трех повторностях.

Результаты и обсуждения. Результаты проверки антагонистической активности культуральной жидкости на фитопатогенных грибах представлены в таблице 1. Диаметр лунки 10 мм.

Таблица 1 – Антагонистическая активность культуральной жидкости *Streptomyces sp.* 038 ВИЗР в отношении фитопатогенных грибов

№	Номер клона	Антагонистическая активность, диаметр отсутствия роста тест-объекта, мм				
		<i>F.oxysporum</i>	<i>F.culmorum</i>	<i>F.sporotrichioides</i>	<i>C. sativus</i>	<i>B. sorokiniana</i>
1	2	30±1,7	30±2,7	35±2,7	30±1,6	25±1,7
2	3	30±1,5	30±1,5	30±1,8	30±1,5	30±1,8
3	9	30x±1,6	30±1,6	30±1,2	30±1,7	40±1,8
4	10	15±1,3	15±1,3	20±1,3	20±1,3	20±1,3
5	11	30±1,6	30±2,6	30±1,5	30±1,5	30±1,5

Из таблицы 1 видно, что антагонистическую активность в отношении патогенных грибов проявляют все исследуемые клоны, для дальнейших исследований были отобраны наиболее активные: 2,9,11.

На следующем этапе исследования провели оценку антагонистической активности нативного раствора и спиртового экстракта мицелия на более широком спектре фитопатогенов. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Антагонистическая активность нативного раствора и спиртового экстракта мицелия *Streptomyces sp.* 038 ВИЗР в отношении фитопатогенных грибов и бактерий

№	Тест-микроорганизм	Антагонистическая активность, диаметр отсутствия роста тест-микроорганизма, мм			
		Нативный раствор	Спиртовой экстракт мицелия, %		
			0,125%	0,25%	0,5%
1	<i>F.culmorum</i>	25±1,3	-	-	-
2	<i>F.sporotrichioides</i>	30±1,4	-	-	-
3	<i>F.graminearum</i>	30±1,6	-	12±0,3	15±0,6
4	<i>B. sorokiniana</i>	-	-	-	-
5	<i>S. malorum</i>	-	-	-	-
6	<i>C. sativus</i>	-	-	-	-
7	<i>C. lagenarium</i>	-	-	-	-
8	<i>A. solani</i>	35±1,5	-	-	-
9	<i>S. sclerotiorum</i>	30±0,4	-	-	-
10	<i>P. syringae P.V. maculicola</i>	-	-	-	20±0,4
11	<i>P. syringae P.V.tomato</i>	15±0,3	-	-	-
12	<i>E. coli</i>	-	12±0,2	15±0,5	20±0,7
13	<i>C. michiganensis</i>	15±0,5	-	-	-

Анализ данных, приведённых в таблице, показывает, что активное вещество, в основном, содержится в нативном растворе, то есть водорастворимо. Этанольный экстракт значительно менее активен. Важно отметить высокий уровень активности нативного раствора в отношении опасных фитопатогенов рода *Fusarium*, *A. solani*, *S. sclerotiorum*.

Результаты оценки инсектицидной активности этанольного экстракта мицелия в отношении виковой тли представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Инсектицидная активность спиртового экстракта мицелия *Streptomyces sp. 038 ВИЗР* в отношении *M. viciae*

№	Образец	Концентрация экстракта, %	Количество тли в опыте	Инсектицидная активность, гибель виковой тли, %				
				2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч
1	Спиртовой экстракт мицелия	0,5	60	63,3	68,3	91,6	93,3	93,3
2		0,25	60	20,0	31,7	48,3	72,6	93,3
3		0,125	60	23,3	36,7	41,7	50	91,6
4	Контроль	0	60	0	0	0	0	0

Результаты, приведённые в таблице 3, позволяют сделать вывод о том, что штамм *Streptomyces sp. 038 ВИЗР* проявляет высокую инсектицидную активность в отношении виковой тли. Через 24 часа после обработки экстрактом в концентрации 0,5% и 0,25 % гибель тли составила 93,3%, а в концентрации 0,125% – 91,6%.

Заключение. В результате выполнения работы показана высокая антагонистическая активность штамма *Streptomyces sp. 038 ВИЗР* в отношении фитопатогенных грибов и бактерий, и инсектицидная активность в отношении опасного сосущего вредителя – виковой тли. Изучены культурально-морфологические свойства штамма. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что культура, сохраняемая в коллекции в течение 60-ти лет, аутентична первоначальной, а разработка нового биопрепарата на её основе биологически обоснована, так как актиномицет активен в отношении широкого спектра фитопатогенов. Также показано, что экстракт мицелия обладает инсектицидным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Треножникова Л. П. [и др.] Биотехнологический потенциал экстремофильных актиномицетов для медицины и стратегии его открытия // Микробиология и вирусология. 2021. N 4(35). С. 4–26. doi.org/10.53729/MV-AS.2021.04.01
2. Бойкова И. В. Вторичные метаболиты актиномицетов – основа для создания новых инсектицидных биопрепаратов // Вестник защиты растений. 2016. Т. 89. N 3. С. 30–32.
3. Коломиец Э. Биопестициды: эффективны и экологичны // Наука и инновации. 2011. Т. 3 N 97. С. 11–13.
4. Белахова В. В., Бойкова И. В., Новикова И. И., Колодязная В. А. Результаты изучения биологической активности антибиотиков немедицинского назначения с целью поиска экологически безопасных пестицидов для защиты растений // Экологическая химия. 2018. Т. 27. N 6. С. 291–300.

SUMMARY

BIOLOGICAL JUSTIFICATION OF THE USE OF *STREPTOMYCES SP.* STRAIN 038 VISR FOR THE DEVELOPMENT OF A NEW BIOLOGICAL PRODUCT WITH FUNGICIDAL, BACTERICIDAL AND INSECTICIDAL EFFECTS

Bondarchuk A.I., Bachelor of the 4th year of study

Supervisors: **Boikova I.V.**¹, Candidate of Biological Sciences, Leading researcher

Krasovitskaya I.A.², Senior Lecturer of the Department of Biotechnology

¹FGBNU «VIZR»

196608, St. Petersburg, Pushkin, sh. Podbelskogo, 3, Russian Federation

²St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: aleksandra.bondarchuk@spcpu.ru

The cultural and morphological characteristics, antagonistic and insecticidal activity of strain *Streptomyces sp. 038* of the VISR, preserved in the «State Collection of Entomopathogenic and phytopathogenic microorganisms and their antagonists» of the VISR for 60 years, were studied in order to search for effective environmentally safe plant protection products. Phytopathogenic bacteria and fungi, as well as insect pests were used as test organisms.

Keywords: *actinomycetes, insecticidal activity, antagonistic activity, leaf aphids, phytopathogenic fungi, plant protection.*

REFERENCES

1. Trenzhenikova L. P. [et al.] Biotechnological potential of extremophilic actinomycetes for medicine and strategies for its discovery // Microbiology and Virology. 2021. N 4(35). P. 4–26. doi.org/10.53729/MV-AS.2021.04.01 (In Russ)
2. Boikova I. V. Secondary metabolites of actinomycetes – the basis for the creation of new insecticidal biological products // Bulletin of Plant Protection. 2016. Vol. 89(3). P. 30–32. (In Russ)
3. Kolomiets E. Biopesticides: effective and environmentally friendly // Science and Innovations. 2011. Vol. 3 (97). P. 11–13. (In Russ)
4. Belakhova V. V., Boikova I. V., Novikova I. I., Kolodyaznaya V. A. Results of studying the biological activity of non-medical antibiotics in order to search for environmentally friendly pesticides for plant protection // Ecological Chemistry. 2018. Vol. 27(6). P. 291–300. (In Russ)

ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ НА РОСТ И РАЗВИТИЕ МИКРОКЛОНОВ *SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI*

Бронских Е.А., студ. 4 курса

Руководитель: **Пивоварова Н.С.**, к.фарм.н., доц. (ORCID: 0000-0003-3020-8526; ResearcherID: ADD-2428-2022)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: ekaterina.bronskih@spcru.ru

В статье изучено влияние на развитие микроклонов *Scutellaria baicalensis Georgi* таких фитогормонов, как индолил-3-масляной кислоты, кинетина, 6-бензиламинопурина и оценены основные ростовые характеристики микрорастений при культивировании на соответствующих средах. Также в ходе исследования изучено влияние углеводного состава питательной среды на развитие микроклонов *S. baicalensis*.

Ключевые слова: микроклональное размножение, Шлемник байкальский *Scutellaria baicalensis Georgi*, регуляторы роста, *in vitro*, ауксины, цитокины.

Спрос на лекарственные растительные средства увеличивается год от года. В настоящее время около 40 % отечественных лекарственных средств имеют растительное происхождение. Такие средства обладают высокой биологической активностью и комплексным воздействием на организм. Обычно они менее токсичны, чем синтетические средства, реже вызывают аллергические реакции.

Эксперты отмечают, что в России есть большие проблемы, связанные со стремительным сокращением и исчезновением естественных ареалов произрастания лекарственных растений. Поэтому применение эффективных методов сохранения биоразнообразия, восстановления и размножения редких и ценных видов растений является одним из приоритетных направлений экологической политики Российской Федерации. Внимание исследователей все чаще привлекает использование методов фитобиотехнологии для сохранения редких и исчезающих видов растений [1].

Одним из перспективных направлений биотехнологии является метод микроклонального размножения. Микроклональное размножение – это получение *in vitro* растений, генетически идентичных исходному экспланту (метод вегетативного размножения растений в культуре *in vitro*). В основе микроразмножения лежит уникальное свойство соматической растительной клетки – тотипотентность – способность клеток полностью реализовать генетический потенциал целого организма [2]. При использовании данного метода, имея небольшое количество исходного материала, в кратчайшие сроки удается получить большее число растений и потомство, генетически идентичное исходному виду или форме [1].

Процесс микроклонального размножения можно разделить на четыре этапа:

- 1) выбор растения-донора, изолирование эксплантов и получение хорошо растущей стерильной культуры;
- 2) микроразмножение, когда достигается получение максимального количества микроклонов;
- 3) укоренение размноженных побегов с последующей адаптацией их к почвенным условиям;
- 4) выращивание растений в условиях теплицы и подготовка их к реализации или посадке в поле [3].

Наибольшие затруднения у исследователей возникают на втором этапе микроразмножения, когда необходимо увеличить количество растений в результате их клонирования. Получение микроклонов обеспечивается черенкованием растений *in vitro* или индукцией соматического эмбриогенеза – формированием эмбрионов в обычных тканях или предварительно полученном каллусе. Для успешного проведения данного этапа большую роль играет правильно подобранный компонентный состав питательной среды. Основными компонентами питательных сред являются минеральные соли (макро- и микроэлементы), источник углеводного питания (сахароза), витамины и регуляторы роста (фитогормоны). Иногда в состав питательных сред входят органические добавки (гидролизат казеина, кокосовое молоко, дрожжевой экстракт, эндосперм кукурузы) [4].

Для интенсификации роста и развития растения, для повышения его отзывчивости к условиям *in vitro* в среды могут вводиться различные фитогормоны. Очень часто используются цитокины, необходимые для деления клеток, роста и дифференцировки растений. Добавление ауксинов регулирует рост растения, дифференцировку его органов, ростовые реакции на свет. Гиббереллины стимулируют рост стебля, способствуют формированию плодов и семян, а также прорастанию семян, клубней и луковиц. Также могут добавляться витамины, которые для некоторых культур стимулируют процессы роста и развития [5]. Поэтому **целью исследования** является изучение влияния состава питательной среды на рост и развитие микроклонов *Scutellaria baicalensis Georgi*.

Исходя из цели, были поставлены **задачи исследования**:

1. Изучить влияние регуляторов роста на развитие микроклонов *S. baicalensis*.
2. Изучить влияние углеводного состава питательной среды на развитие микроклонов *S. baicalensis*.

Материалы и методы. Экспланты *in vitro* получали черенкованием растений, полученных при проращивании семян Шлемника байкальского *Scutellaria baicalensis Georgi* в асептических условиях на питательной среде.

Культивирование осуществляли на стерильной питательной среде Мурасиге–Скута с содержанием половинного состава макросолей при pH 5,8. Для инициации морфогенетических процессов в качестве регуляторов роста использовали ауксин индолил-3-масляную кислоту (ИМК) и цитокины: кинетин и 6-бензиламинопурин (6-БАП). В качестве источника углеводного питания использован сахар.

Растения культивировали в культуральных сосудах при температуре +25°C, фотопериоде день/ночь – 16/8 ч, освещенности 6000 лк, относительной влажности воздуха 60-70%.

Для оценки успешности влияния регуляторов роста учитывали среднее число побегов, среднюю длину побегов, среднее число листьев на экспланте.

Результаты и обсуждение. На этапе мультимпликации микроклонов для получения и поддержания активно растущей культуры *in vitro* весьма важным является правильный выбор регуляторов роста.

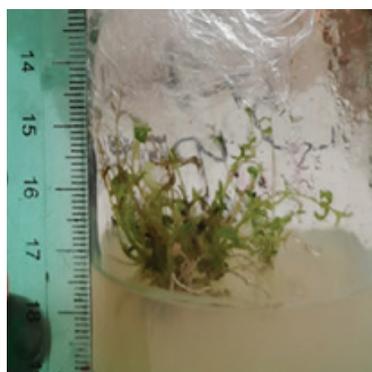
Для наращивания вторичных эксплантов от полученных асептических проростков *S. baicalensis* с помощью скальпеля отделяли эпикотиль и пересаживали на классическую среду Мурасиге–Скуга без добавления регуляторов роста. В данном случае через 2 месяца культивирования на такой среде наблюдалось множественное побегообразование. Среднее число побегов составляло $15,6 \pm 0,5$ шт., средняя длина побегов была равна $13,8 \pm 0,7$ мм.

Далее проводили черенкование полученных побегов *S. baicalensis*. Для увеличения скорости морфогенеза и ризогенеза черенки помещали на питательную среду с добавлением фитогормонов ИМК 1 мг/л и кинетин 1 мг/л. В данном варианте в течении 14 дней наблюдался процесс каллусогенеза с последующим морфогенезом. Можно предположить, что соотношение концентраций ауксина ИМК и цитокина кинетин было нарушено, так как, по данным литературных источников, уменьшение отношения ауксин/кинетин, приводит к процессам каллусогенеза, а в дальнейшем к дифференциации побегов из каллусной культуры [11]. Среднее число побегов составляло $8,3 \pm 0,7$ шт., средняя длина побегов – $7,9 \pm 0,9$ мм.

При культивировании *S. baicalensis* на питательной среде, содержащей цитокин 6-БАП в концентрации 0,5 мг/л, наблюдалось преимущественно образование каллусной культуры. Процесс морфогенеза был замедленным. Так на 20 день культивирования был отмечен процесс образования побегов на каллусе. Среднее число побегов составляло $6,5 \pm 0,8$ шт., средняя длина побегов – $2,9 \pm 0,9$ мм.

Таблица – Влияние регуляторов роста на побегообразование *S. baicalensis*

№ среды	Регуляторы роста, мг/л	Среднее число побегов, шт.	Средняя длина побегов, мм	Среднее число листьев, шт. на 1 побег
1	-	$15,6 \pm 0,5$	$13,8 \pm 0,7$	$8,3 \pm 0,4$
2	ИМК, 1 Кинетин, 1	$8,3 \pm 0,7$	$7,9 \pm 0,9$	$4,1 \pm 0,5$
3	6-БАП, 0,5	$6,5 \pm 0,8$	$2,9 \pm 0,9$	$2,1 \pm 0,6$



Среда №1



Среда №2

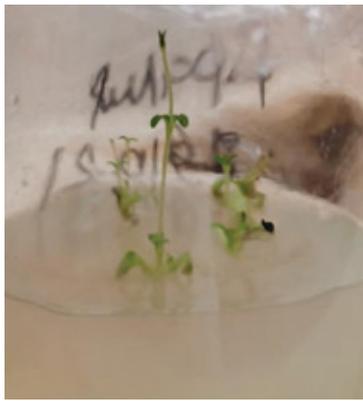


Среда №3

Рисунок 1. Внешний вид эксплантов *S. baicalensis* при культивировании на различных средах

Развитие корневой системы у растений *in vitro* крайне важно, так как при их переводе в нестерильные условия происходят большие потери материала по причине слабого или аномального развития их корневой системы.

Качество укоренения растений *in vitro* зависит от многих факторов, в том числе от концентрации и типа используемого экзогенного углерода. Углевод в питательной среде является источником энергии для культивируемых растений и основным осмотическим агентом. Так, в ходе нашего исследования, было отмечено, что при культивировании микроклонов *S. baicalensis* на питательной среде, содержащей 30 г/л углеводов, не наблюдалось процесса ризогенеза. При уменьшении концентрации углеродного питания до 20 г/л, но при сохранении остального компонентного состава питательной среды, у микроклонов *S. baicalensis* зафиксировано активное развитие корневой системы. Можно предположить, что данное явление связано со снижением осмотического давления в питательной среде. Среднее количество корней на 1 растение составляло $3,3 \pm 0,5$.



30 г/л



20 г/л

Рисунок 2. Влияние концентрации углеводов, содержащихся в питательной среде, на ризогенез *S. baicalensis*

Заключение. Микроклональное размножение растений является одним из методов, который может быть использован для сохранения биоразнообразия дикорастущих лекарственных растений. Кроме того, используя данный метод, возможно получить в короткие сроки оздоровленный посадочный материал для лекарственного растениеводства [1].

В ходе проведенных исследований можно сделать следующие **выводы:**

1. При выращивании микроклонов *S. baicalensis* на питательной среде, содержащей 1 мг/л ИМК и 1 мг/л кинетина, происходит процесс каллусогенеза с последующим морфогенезом.
2. При культивировании *S. baicalensis* на питательной среде, содержащей 0,5 мг/л 6-БАП, наблюдалось преимущественно образование каллусной культуры.
3. При уменьшении концентрации углеводов в питательной среде с 30 г/л до 20 г/л, но при сохранении остального компонентного состава, у микроклонов *S. baicalensis* фиксируется процесс ризогенеза.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.33.29 Культивирование растительных клеток и тканей

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронских Е. Д., Пивоварова Н. С. Обзор методов предпосевной стимуляции семян и стерилизации растительных объектов в условиях выращивания *in vitro* // Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения. 2021. С. 103-110. doi.org/10.52101/9785870191027_2021_103
2. Кантарбаева Э. Е. Микроклональное размножение картофеля в *in vitro* // Архивариус. 2022. Т. 8. N 2. С. 35-39.
3. Тхун Д. Т., Калашникова Е. А., Молканова О. И. Клональное микроразмножение редких и исчезающих видов растений // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. 2012. N 5. С. 48-52.
4. Курбаниязова Г. Т., Мустафина Ф. У., Жамалова Д. Н. Особенности состава питательных сред для культивирования в условиях *in vitro* однодольных видов растений // Universum: химия и биология. 2022. N 3-1(93). С. 39-45.
5. Чумикина Л. В. и др. Фитогормоны и абиотические стрессы (обзор) // Химия растительного сырья. 2021. N 4. С. 5-30.

SUMMARY

INFLUENCE OF THE NUTRIENT MEDIUM COMPOSITION ON THE GROWTH AND DEVELOPMENT OF *SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI* MICROCLONES

Bronskikh E.D., 4th year student

Supervisor: Pivovarova N.S., Ph.D., Associate Professor (ORCID: 0000-0003-3020-8526; ResearcherID: ADD-2428-2022)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: ekaterina.bronskikh@spcpu.ru

The article studies the influence of such phytohormones as indolyl-3-butyric acid, kinetin, 6-benzylaminopurine on the development of microclones of *Scutellaria baicalensis Georgi* and evaluates the main growth characteristics of micro-plants when cultivated on appropriate media. Also in the course of the study, the influence of the carbohydrate composition of the nutrient medium on the development of *S. baicalensis* microclones was studied.

Keywords: microclonal reproduction, *Scutellaria baicalensis Georgi*, growth regulators, *in vitro*, auxins, cytokines.

REFERENCES

1. Bronskikh E. D., Pivovarova N. S. Review of methods for pre-sowing stimulation of seeds and sterilization of plant objects under *in vitro* cultivation // Modern trends in the development of health saving technologies. 2021. P. 103-110. doi.org/10.52101/9785870191027_2021_103 (In Russ)

2. Kantarbaeva E. E. Micropropagation of potatoes in vitro // Archivist. 2022. Vol. 8(2). P. 35-38. (In Russ)
3. Tkhu D. T., Kalashnikova E. A., Molkanova O. I. Clonal micropropagation of rare and endangered plant species // News of the Timiryazev Agricultural Academy. 2012. N 5. P. 48-52. (In Russ)
4. Kurbaniyazova G. T., Mustafina F. U., Zhamalova D. N. Features of the composition of nutrient media for in vitro cultivation of monocotyledonous plant species // Universum: chemistry and biology. 2022. N 3-1(93). P. 39-45. (In Russ)
5. Chumikina L. V. et al. Phytohormones and abiotic stresses (review) // Chemistry of plant raw materials. 2021. N 4. P. 5-30. (In Russ)

УДК 577.171.4

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА АБСЦИЗОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЁ ПРОИЗВОДНЫХ

Бутин А.А., студ. 4 курса

Руководители: **Белимов А.А.**¹, доктор биологических наук (ORCID: 0000-0002-9936-8678),**Шапошников А.И.**¹, кандидат биологических наук (ORCID: 0000-0003-0771-5589),**Юзихин О.С.**¹, кандидат химических наук (ORCID: 0000-0002-1818-9230),**Володина С.О.**², кандидат биологических наук (ORCID: 0000-0001-7033-4370)¹Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной микробиологии
196608, Санкт-Петербург, Пушкин-8, Шоссе Подбельского д. 3, Российская Федерация²Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова д.14, лит.А, Российская Федерация

E-mail: Aleksandr.Butin@spcru.ru

Было доказано, что Родококковая кислота является продуктом разложения Дегидровомифолиола и обе они являются частью одного метаболического пути. Найден путь активации ферментной системы штамма *Rhodococcus* sp. P1Y с помощью абсцизовой кислоты.

Ключевые слова: родококковая кислота, дегидровомифолиол, абсцизовая кислота, ферментная система, хроматография, обратнo-фазовая колонка, силикагелевая колонка.

Абсцизовая кислота (АБК) – фитогормон, осуществляющий регуляцию водного баланса и газообмена, воздействующий на механизм адаптивных изменений под влиянием абиотических стрессов [3]. Синтезируемая самими растением, фитопатогенными грибами, сапротитными и рост-стимулирующими бактериями, АБК является компонентом растительно-микробного взаимодействия, в котором микроорганизмы получают источник углерода, а растение способно изменять концентрацию фитогормона в клетках [6]. Так же предполагается, что АБК используется патогенными грибами для нарушения гормонального статуса растений и ослабления механизмов защитного сигналинга [4,5]. В 1964 году одновременно в США и Великобритании было выделено одно и то же вещество из молодых коробочек хлопчатника, семян люпина и листьев явора, способное вызвать опадение листьев, индуцировать покой почек и ускоряющее опадение цветков [3]. В дальнейшем это вещество назвали абсцизовой кислотой. В настоящее время изучение метаболического пути абсцизовой кислоты проходит в лаборатории ризосферной микрофлоры ВНИИСХМ. В 2014 г. из ризосферы риса были изолированы бактерии *Rhodococcus* sp. P1Y и *Novosphingobium* sp. P6W, способные использовать АБК в качестве единственного источника углерода и энергии [2]. Затем было доказано, что штамм *Rhodococcus* sp. P1Y способен разлагать АБК до дегидровомифолиола [6] и ранее неизвестного вещества – родококковой кислоты [7]. Это доказывает, что бактерии и растения используют различные биохимические пути катаболизма АБК. Так же были определены структурные формулы родококковой кислоты и дегидровомифолиола [6,7]. Но, это не подтверждало единства метаболического пути, по которому получались эти вещества.

Целью данной работы являлось доказательство того, что дегидровомифолиол является предшественником родококковой кислоты при микробном разложении АБК.

Исходя из поставленной цели, были решены следующие задачи:

1. Получить достаточное количество дегидровомифолиола и родококковой кислоты с помощью микробного разложения АБК;
2. Вырастить штамм *Rhodococcus* sp. P1Y на среде, содержащей как единственный источник углерода дегидровомифолиол;
3. Доказать с помощью ВЭЖХ и спектрофотометра, что в среде образовалась родококковая кислота.

Материалы и методы. Для проведения экспериментов необходимо было получить дегидровомифолиол и родококковую кислоту из нативного раствора. Бактериальная культура штамма *Rhodococcus* sp. P1Y выращивалась при 24°C в 100 мл минеральной среды, содержащей (г*л⁻¹): 14-Na₂HPO₄*12H₂O, 3.0-KH₂PO₄, 1.0-NH₄Cl, 0.3-MgSO₄, 0.1-CaCl₂, pH=6.5 В среду была добавлено 25 мг АБК(250г л⁻¹). Культивирование было завершено при достижении оптической плотности раствора 0.4UD. Рост бактерий отслеживался по оптической плотности при длине волны 540 нм, используя SmartSpec Plus спектрофотометр (Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules, CA, USA). Контрольной средой была среда с фруктозой вместо АБК. После окончания культивирования бактериальная культура была центрифугирована, а надосадочная

жидкость леофилизирована. Лиофилизированный супернатант экстрагировали трижды порциями метанола по 50 мл с использованием ультразвуковой ванны. Объединенный экстракт выпаривали на роторном испарителе при 40°C. Полученный твердый осадок вновь растворили, нанесли на твердую обращенную фазу C18 и начали промывать растворами.

Таблица 1 – Растворители, которыми смывали с твердой фазы метаболиты АБК

Фракция	Объем, мл	Скорость потока, мл/мин	Время, мин
1 Вода 100%	15	0,5	30,7
2 Ацетонитрил 30%, Вода 70%	5	0,5	10,4
3 Ацетонитрил 30%, Вода 70%	5	0,5	10,4
4 Ацетонитрил 50%, Вода 50%	5	0,5	10,4
5 Ацетонитрил 50%, Вода 50%	5	0,5	10,4

Определение содержания фракций проводили с помощью ВЭЖХ на хроматографе Waters 2545, оснащенный детектором ультрафиолетового и видимого излучения, с установленной обратно-фазовой колонкой C18 (Waters XBridge Prep C18 OBD column (250 × 19 mm, 5 μm)). Объем инъекции составлял 1 мл. Скорость потока составляла 5 мл*мин⁻¹. Подвижными фазами были вода (А) и ацетонитрил (В). Градиент был следующим: 0-1,5 мин 0% В, 1,5–13,5 мин 0% → 90% В; 13,5–15 мин, 90% В; и 15-16 мин, 90% → 0% В. Длина волны обнаружения составляла 265 нм. Анализ фракций с помощью ВЭЖХ показал, что в четвертой и пятой фракции находится смесь дегидровомифолиола и АБК. Хроматографическое разделение объединенной четвертой и пятой фракции было проведено с помощью стеклянной колонки на силикагеле Merk 60. Сухой остаток растворяли в 50 мл метанола и осаждали на 5 мл силикагеля.

Таблица 2 – Растворители, которыми промывали заполненную колонку

Номер фракции	Гексан,%	Этилацетат,%	Метанол,%
1	100	0	0
2	75	25	0
3	50	50	0
4	25	75	0
5	0	100	0
6	0	100	0
7	0	100	0
8	0	90	5
9	0	80	20
10	0	80	20
11	0	80	20
12	0	70	30
13	0	60	40
14	0	50	50
15	0	40	60
16	0	40	60
17	0	40	60
18	0	30	70
19	0	20	80
20	0	10	90
21	0	0	100
22	0	0	100

Бактериальная культура штамма *Rhodococcus* sp. P1Y выращивалась при 24°C в 100 мл минеральной среды, содержащей (г*л⁻¹): 14-Na₂HPO₄*12H₂O, 3.0-KH₂PO₄, 1.0-NH₄Cl, 0.3-MgSO₄, 0.1-CaCl₂, pH=6.5 В среду была добавлено 25 мг дегидровомифолиола (250г*л⁻¹). Контролем был стерильный раствор.

Результаты и обсуждение. При получении дегидровомифолиола, после разделения на силикагелевой колонке, анализ фракций показал, что 5-я фракция содержит практически чистый дегидровомифолиол. Выпарив органический растворитель, мы получили твердый осадок.

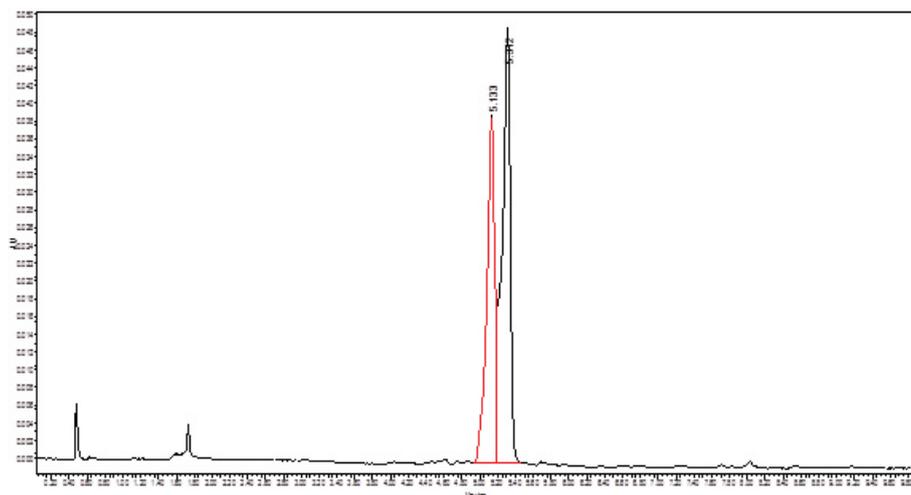


Рисунок 1. Хроматограмма пятой фракции. Дегидровомифолиол вышел двумя пиками, что объясняется несовершенным их разделением на обратно-фазовой колонке С18 хроматографа

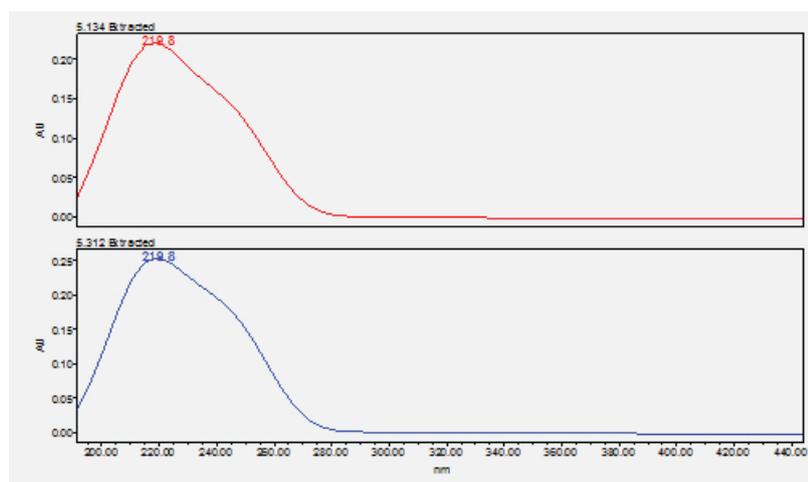


Рисунок 2. Ультрафиолетовый спектр первого и второго пика, доказывающий, что оба пика на хроматограмме – это дегидровомифолиол

После нескольких дней потребление дегидровомифолиола прекратилось. Было добавлено ещё 25 мг дегидровомифолиола. Его количество в среде вновь снизилось, после чего стало постоянным. Возможно, это связано с тем, что его концентрация в среде достаточно мала, чтобы бактерии могли его потреблять из среды. Анализ с помощью ВЭЖХ показал отсутствие в среде родококковой кислоты. Было выдвинуто предположение, что такое потребление дегидровомифолиола было вызвано отсутствием у *Rhodococcus* sp. P1Y активированной АБК ферментной системы. Выращенный на среде с АБК штамм *Rhodococcus* sp. P1Y был пересажен на среду с дегидровомифолиолом, где уже на вторые сутки начал разлагать единственный источник углерода до родококковой кислоты и ранее неизвестного метаболита. Время выхода вещества и ультрафиолетовый спектр соответствуют свойствам вещества, ранее описанного в статье [2].

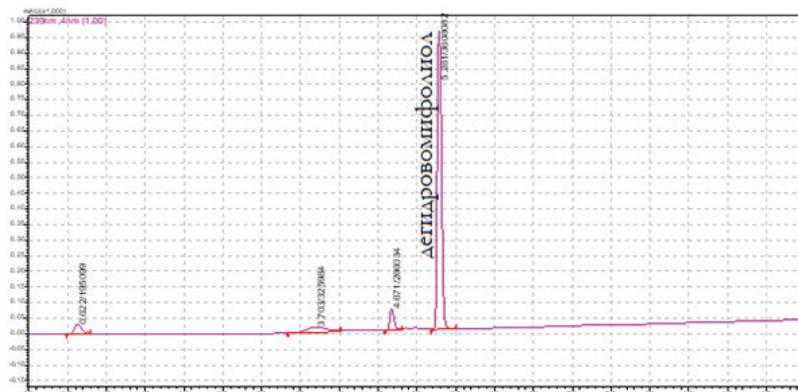


Рисунок 3. Хроматограмма среды без штамма *Rhodococcus* sp. P1Y после 6 суток

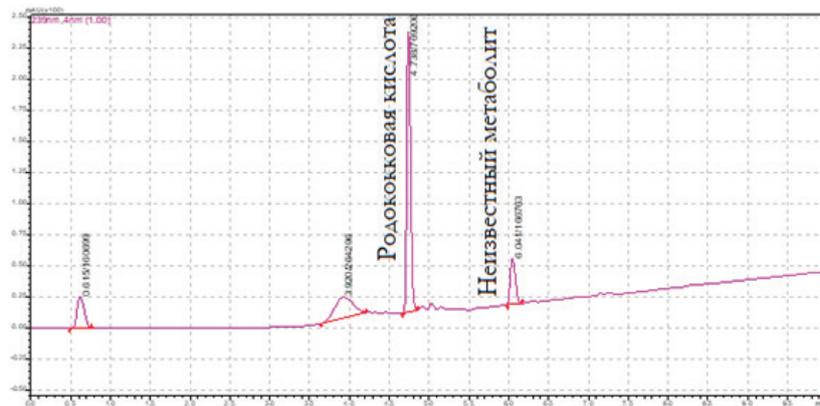


Рисунок 4. Хроматограмма среды со штаммом *Rhodococcus* sp. P1Y после 6 суток

Ультрафиолетовый спектр поглощения вещества, которое вышло на 4.738 минуте полностью соответствует ранее выделенной и охарактеризованной в статье [8] родококковой кислоте.

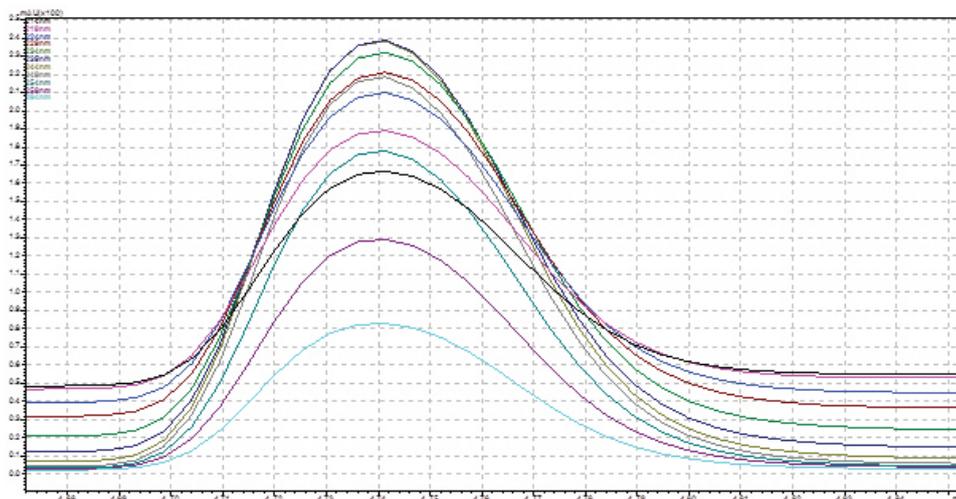


Рисунок 5. Ультрафиолетовый спектр родококковой кислоты

Заключение. В данной работе нами было выяснено, что дегидромифолнол в достаточно чистом виде можно выделить из нативного раствора с помощью твердофазной экстракции с последующим разделением на силикагелевой колонке. Предварительно выращенный на среде с АБК, штамм *Rhodococcus* sp. P1Y способен потреблять дегидромифолнол с образованием родококковой кислоты. Так же наблюдалось образование не идентифицированного соединения, являющееся вероятнее всего также продуктом разложения дегидромифолнола. Это означает, что родококковая кислота является продуктом микробного разложения дегидромифолнола, которое требует предварительно активированную с помощью АБК ферментную систему.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант №19-16-00097)

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.27.37 Биорегуляторы. Гормоны и другие биологически активные соединения

ЛИТЕРАТУРА

1. Bearder J. R. Plant hormones and other growth substances—their background, structures and occurrence // Hormonal Regulation of Development I: Molecular Aspects of Plant Hormones. 1980. Vol. 9. P. 9—112.
2. Belimov A. A. [et al.]. Abscisic acid metabolizing rhizobacteria decrease ABA concentrations in planta and alter plant growth // Plant Physiology and Biochemistry. 2014. Vol. 74. P. 84–91.
3. Chen K. [et al.]. Abscisic acid dynamics, signaling, and functions in plants // Journal of integrative plant biology. 2020. Vol. 62(1). P. 25–54.
4. Kettner J., Dörfeling K. Abscisic acid metabolism in *Ceratocystis coerulea* // Physiologia Plantarum. 1987. Vol. 69(2). P. 278–282.
5. Syrova D. S. [et al.]. Prevalence of the ability to produce abscisic acid in phytopathogenic fungi // Микология и фитопатология. 2019. Vol. 53(5). P. 301–310.

6. Yuzikhin O. S. [et al.]. Rhizosphere bacterium *Rhodococcus* sp. P1Y metabolizes abscisic acid to form dehydrovomifoliol // *Biomolecules*. 2021. Vol. 11(3). P. 345.

7. Yuzikhin O. S. [et al.]. Isolation and Characterization of 1-Hydroxy-2, 6, 6-trimethyl-4-oxo-2-cyclohexene-1-acetic Acid, a Metabolite in Bacterial Transformation of Abscisic Acid // *Biomolecules*. 2022. Vol. 12(10). P. 1508.

SUMMARY

FEATURES OF THE METABOLISM OF ABSICISIC ACID AND ITS DERIVATIVES

Butin A.A., 4th year student

Supervisors: **Belimov A.A.**¹, Doctor of Biological Sciences (ORCID: 0000-0002-9936-8678),

Shaposhnikov A.I.¹, Candidate of Biological Sciences (ORCID: 0000-0003-0771-5589),

Yuzikhin O.S.¹, Candidate of Chemical Sciences (ORCID: 0000-0002-1818-9230),

Volodina S.O.², Candidate of Biological Sciences (ORCID: 0000-0001-7033-4370)

¹All-Russian Research Institute of Agricultural Microbiology

196608, Saint Petersburg, Pushkin-8, Podbelsky Highway 3, Russian Federation

²St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popov str., 14, lit.A, Russian Federation

E-mail: Aleksandr.Butin@spcpcu.ru

It has been proven that Rhodococcal acid is a decomposition product of Dehydrovomifoliol and both of them are part of the same metabolic pathway. The pathway of activation of the enzyme system of the strain *Rhodococcus* sp. P1Y with the help of abscisic acid was found.

Keywords: *rhodococcal acid, dehydrovomifoliol, abscisic acid, enzyme system, chromatography, reverse-phase column, silica gel column.*

REFERENCES

1. Bearder J. R. Plant hormones and other growth substances – their background, structures and occurrence // *Hormonal Regulation of Development I: Molecular Aspects of Plant Hormones*. 1980. Vol. 9. P. 9–112.

2. Belimov A. A. [et al.]. Abscisic acid metabolizing rhizobacteria decrease ABA concentrations in planta and alter plant growth // *Plant Physiology and Biochemistry*. 2014. Vol. 74. P. 84–91.

3. Chen K. [et al.]. Abscisic acid dynamics, signaling, and functions in plants // *Journal of integrative plant biology*. 2020. Vol. 62(1). P. 25–54.

4. Kettner J., DörfOing K. Abscisic acid metabolism in *Ceratocystis coerulea* // *Physiologia Plantarum*. 1987. Vol. 69(2). P. 278–282.

5. Syrova D. S. [et al.]. Prevalence of the ability to produce abscisic acid in phytopathogenic fungi // *Mycology and Phytopathology*. 2019. Vol. 53(5). P. 301–310.

6. Yuzikhin O. S. [et al.]. Rhizosphere bacterium *Rhodococcus* sp. P1Y metabolizes abscisic acid to form dehydrovomifoliol // *Biomolecules*. 2021. Vol. 11(3). P. 345.

7. Yuzikhin O. S. [et al.]. Isolation and Characterization of 1-Hydroxy-2, 6, 6-trimethyl-4-oxo-2-cyclohexene-1-acetic Acid, a Metabolite in Bacterial Transformation of Abscisic Acid // *Biomolecules*. 2022. Vol. 12(10). P. 1508.

УДК 60:615.3

ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ НА БИОСИНТЕЗ ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ

Вакулина А.С., студ. 4 курса

Руководитель: **Колодяжная В.А.**, канд. биол. наук, доцент, зав. кафедры биотехнологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: aleksandra.vakulina@spcpcu.ru

В работе приводятся данные экспериментов, направленных на поиск устойчивых морфологических типов продуцента фермента холестеролоксидазы *Streptomyces lavendulae*. Фермент холестеролоксидаза используется в медицинских наборах для экспресс-диагностики наличия холестерина в крови человека. Изучено влияние компонентов питательной среды на уровень накопления фермента при биосинтезе. Изучаемые компоненты при масштабировании процесса культивирования в биореактор будут использоваться в качестве пеногасителей.

Ключевые слова: *Streptomyces lavendulae, холестеролоксидаза, естественная изменчивость, пеногаситель, пропиленгликоль, подсолнечное масло.*

В основе получения лекарственных средств биотехнологическим путем лежит использование биообъектов. В качестве биообъектов – бактериальные клетки в современном биотехнологическом производстве занимают доминирующее

положение. Они являются продуцентами первичных и вторичных метаболитов, используемых в качестве лекарственных средств.

Продуцентами значительной части природных биологически активных веществ являются грамположительные бактерии рода *Streptomyces* семейства *Streptomycetaceae*. Существенным преимуществом данного рода является низкая токсичность и экологичность, поэтому даже на сегодняшний день ведутся поиски по идентификации новых видов *Streptomyces*.

На кафедре биотехнологии СПХФУ ведутся работы с культурой *Streptomyces lavendulae*.

Streptomyces lavendulae имеет способность синтезировать эндогенный фермент холестеролоксидазу. Вследствие наличия эффективных методик извлечения фермента из биомассы клеток, целесообразно использовать данный микроорганизм в качестве продуцента, так как отсутствует необходимость очистки целевого продукта от множества посторонних метаболитов, находящихся в культуральной жидкости. [1]

Холестеролоксидаза – это FAD-зависимый фермент, относящийся к семейству оксидоредуктаз, который катализирует окисление холестерина до холестенона (холест-4-ен-3-он) с восстановлением молекулы кислорода до перекиси водорода. [2]

Известно, что в сравнении с другими продуцентами холестеролоксидазы (*Nocardia*, *Pseudomonas*), фермент, продуцируемый *Streptomyces* отличается более низкой стоимостью, стабильностью и более длительным сроком хранения. [3]

В настоящее время холестеролоксидаза находит широкое клиническое применение в медицинской практике, например, для количественного определения уровня холестерина в крови человека.

Известно, что избыточное количество холестерина в крови способствует развитию атеросклероза. Холестерин откладывается на стенках сосудов, способствует их сужению, а также благоприятствует образованию атеросклеротических бляшек. К группе риска относятся люди с избыточной массой тела, страдающие сахарным диабетом, ведущие малоподвижный образ жизни. Курение, в свою очередь, является самым распространенным фактором, влияющим на общее состояние сердечно-сосудистой системы.

Не первый год сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции по количеству летальных исходов, вызванных ишемической болезнью сердца и инсультом. Поэтому своевременная диагностика факторов риска остается актуальной и на сегодняшний день, чтобы не только уменьшить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и вовремя их предотвратить.

Важно отметить, что в настоящий момент в России отсутствует промышленное производство диагностических тест-систем на основе холестеролоксидазы. В медучебных учреждениях используется импортный фермент холестеролоксидаза, получаемый фирмой Toyobo Enzymes (Япония). Поэтому вопрос по масштабированию лабораторной технологии в промышленную и оптимизации процесса культивирования *Streptomyces lavendulae* остается открытым.

Фермент холестеролоксидаза находит широкое применение в медицинской практике не только в качестве тест-систем. Сообщается, что у холестеролоксидазы выявлена противоопухолевая активность, которая доказывается в результате проведенных экспериментов, следовательно, данный фермент в перспективном будущем может использоваться в качестве природного противоопухолевого препарата. [4]

Цель работы: исследование естественной изменчивости *Streptomyces lavendulae* в результате изменения компонентного состава агаризованной питательной среды, а также изучение влияния пеногасителей, входящих в состав питательной среды для ферментации, на биосинтез фермента холестеролоксидазы.

Задачи работы:

- рассев микробной культуры на плотные питательные среды для получения изолированных колоний;
- отбор колоний различного морфологического типа;
- добавление пеногасителей в ферментационную среду;
- изучение влияния пеногасителей на жизнедеятельность *Streptomyces lavendulae* и биосинтез фермента.

Материалы и методы. *Streptomyces lavendulae* штамм ВКМА-840Д – грамположительные бактерии, относятся к классу *Actinomyces*. *Streptomyces lavendulae* природный продуцент фермента холестеролоксидазы, который использовался в настоящем исследовании. Культура, изолированная из почвы, хранится на скопленном картофельном агаре (среда №73) в музее культур на кафедре биотехнологии СПХФУ.

Среда №73 состоит из картофельного отвара, приготовленного с расчетом 100 г картофеля на 1 литр водопроводной воды, и добавленных компонентов в концентрациях (масс.-об.%): пептон 0,1%; глюкоза 0,5%; $MgSO_4 \times 7H_2O$ 0,04%; K_2HPO_4 0,04%; агар-агар 2%. pH питательной среды до стерилизации 7,4-7,5.

Первоначально осуществляется рассев микробной культуры на плотную агаризованную среду №73 с образованием отдельных колоний. Выращивание колоний на чашках Петри осуществляется при температуре $28 \pm 1^\circ C$ в течение 14 дней. Производится отбор колоний I типа и измененных колоний. Затем осуществляется оценка продуктивности отобранных вариантов, путем переноса на скопленный агар, проведением глубинного культивирования и определения активности фермента.

Для определения активности изначально выращивается посевной материал. Посевной материал получают путем засева 2 см^3 споровой культуры, хранящейся в пробирке на скопленном агаре, в колбу Эрленмейера со 150 мл среды. Продолжительность выращивания составляет 23-24 часа при $t = 28 \pm 1^\circ C$ на качалочной платформе со скоростью вращения 200-220 мин⁻¹.

Для осуществления ферментации посевной материал в количестве 6% от объема ферментационной среды, вносится в колбу со 150 мл питательной среды. Условия выращивания аналогичны.

За основу для выращивания посевного материала и ферментации взята питательная среда следующего состава (масс.-об.%): глюкоза 1%, NH_4NO_3 0,2%, $CaCO_3$ 0,2% (нерастворимый компонент, добавляется отдельно в каждую колбу), хлебопекарные дрожжи 2,6%, среда для растворения – водопроводная вода, pH до стерилизации – 6,4-6,6.

По окончании процесса ферментации, выполняется оценка уровня активности холестеролоксидазы по методу Ричмонда. Данный метод является достаточно точным, основан на изменении светопоглощения продукта распада холестерина. Под действием извлеченной холестеролоксидазы на холестерин образуется 4-холестен-3-он и перекись водорода. Количественное определение холестерина осуществляется спектрофотометрически при длине волны 240 нм. [5]

Результаты и обсуждение. Недостатком многих микробных продуцентов является короткий срок хранения и способность поддерживать продуктивность. Данное суждение подтверждается при постановке экспериментов. В работе в качестве контроля при проведении экспериментов была выбрана свежая споровая культура, возраст которой составлял 1 месяц при хранении на агаризованной среде при температуре +4°C. Было проведено глубинное культивирование и оценка активности фермента холестеролоксидазы. Через 7 месяцев хранения культуры была определена активность этой же споровой культуры. Активность фермента определяли как в нативном растворе после фильтрации культуральной жидкости, так и в полученной биомассе клеток продуцента. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Способность продуцента синтезировать фермент холестеролоксидазу в зависимости от срока хранения спорой культуры

	Активность в биомассе, ЕД/мл	% к контролю	Активность в нативном растворе, ЕД/мл	% к контролю
Контроль	1,175±0,02	100±2	0,219±0,004	100±1,8
Через ~ 7 мес.	0,9±0,01	76,6±0,8	0,165±0,004	75,3±1,8

Данные, приведенные в таблице показывают, что количество образованного фермента и в нативном растворе и в биомассе отличаются по уровню активности. Таким образом, установлено, что при длительном хранении споровой культуры в пробирках со скопленным агаром при температуре 4°C в течение 7 месяцев активность фермента снижается в среднем на 25%. Поэтому становится необходимым поддерживать культуру в активном состоянии путем частых рассевов на агаризованную питательную среду для образования отдельных колоний и отбором наиболее продуктивных вариантов.

Для получения культуры-продуцента, обладающей повышенным синтезом фермента холестеролоксидазы, а также сохраняющей свою ферментативную активность на протяжении длительного срока хранения и последующих генерациях, в исследовании использовались традиционные методы селекции и отбора отдельных клонов в результате естественной изменчивости микроорганизмов.

Для сравнения характера роста колоний были подобраны четыре классические агаризованные питательные среды. В качестве контрольного варианта (стандарта) была использована питательная среда – картофельный агар (среда № 73). Однако в картофельном отваре в зависимости от выбранного сорта картофеля может содержаться различное количество редуцируемых сахаров. Поэтому в проводимых экспериментах к среде контрольного варианта были сделаны различные добавки – глюкоза и крахмал. А также была выбрана среда Чапека с крахмалом.

Данные о использованных питательных средах представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Агаризованные питательные среды для изучения естественной изменчивости

№	Питательная среда	Дополнительные компоненты	Вид колоний на чашках (рис. 1.)
1	Среда №73	-	А
2	Среда №73	1% глюкозы	Б
3	Среда №73	1% крахмала	В
4	Среда Чапека с крахмалом	-	Г

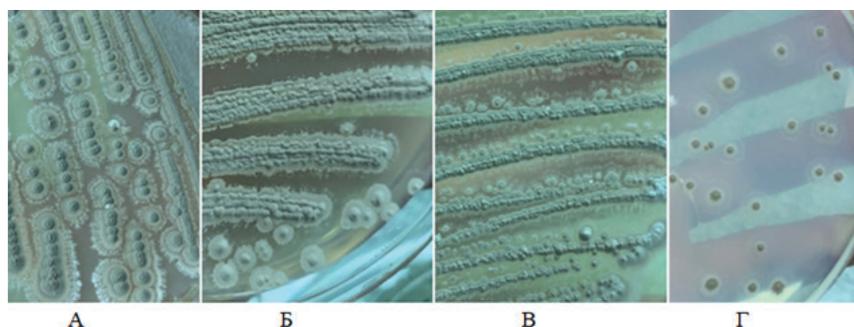


Рисунок 1. Морфология колоний *S. lavendulae*

После инкубирования в асептических условиях были отобраны колонии разного морфологического типа с 4 различных субстратов для дальнейшего изучения и определения их стабильности. Работы на сегодняшний день продолжаются. Окончательные выводы о рекомендуемой среде для хранения продуцента будут сделаны после окончания экспериментов.

Следующим этапом работы было изучение культивирования продуцента и накопления фермента в условиях лабораторного биореактора. Ранее при масштабировании процесса культивирования продуцента фермента холестеролоксидазы в условиях лабораторного биореактора нового поколения Evio-Lab от производителя фирмы ООО «PharmTechnologies

LLC» были проведены расчеты и подобраны оптимальные значения скорости вращения перемешивающего устройства и количества подаваемого на аэрацию воздуха. [6] При постановке экспериментов с увеличением вращения мешалки и количества подаваемого воздуха, синтез фермента значительно увеличивается, так как происходит интенсификация процессов массо- и теплообмена, но вместе с этим происходит образование большого количества пены в культуральной жидкости.

Чтобы установить значения близкие к расчетным, становится необходимым подобрать поверхностно-активное вещество, которое будет разрушать пену и удерживать пенообразование на приемлемом уровне. При этом пеногаситель не должен пагубно влиять на жизнедеятельность продуцента и на биосинтез фермента.

Первоначально было предложено исследовать влияние различного рода происхождения пеногасителей в лабораторных условиях с использованием колб Эрленмейера объемом 750 мл на качалочной платформе.

Для экспериментов были выбраны в качестве пеногасителей различные вещества: подсолнечное масло, пропиленгликоль. Подсолнечное масло относится к природным пеногасителям, и в его состав входят жирные кислоты, которые могут использоваться культурой-продуцентом как дополнительные источники углерода. Эксперименты проводились с разной концентрацией для нахождения оптимальной. Пропиленгликоль – пеногаситель синтетического происхождения. Концентрация синтетического пеногасителя рассчитывалась пропорционально площади сечения колбы. Диаметр колбы Эрленмейера объемом 750 мл составляет 120 мм.

В проведенных исследованиях пеногасители добавляются в ферментационную питательную среду. Контрольная колба без добавок.

По количеству синтезированного фермента в биомассе и нативном растворе, можно установить влияние данных компонентов. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Влияние пеногасителей на биосинтез фермента холестеролоксидазы

Варианты опытов	Активность в биомассе, ЕД/мл	Активность в биомассе, % к контролю	Активность в нат. растворе, ЕД/мл	Активность в нат. растворе, % к контролю
Пропиленгликоль				
Контроль	1,35±0,02	100±1,5	0,339±0,005	100±1,5
+ 0,5 г	0,35±0,01	25,9±0,7	0,285±0,005	84,1±1,5
+ 1 г	0,3±0,01	22,2±0,7	0,385±0,005	113,6±1,5
Подсолнечное масло				
Контроль	1,35±0,02	100±1,5	0,339±0,005	100±1,5
+0,15 г	1,7±0,02	125,9±1,5	0,398±0,005	117,4±1,5
+ 0,3 г	1,8±0,02	133,3±1,5	0,324±0,005	95,6±1,5
+ 0,6	1,925±0,02	142,6±1,5	0,246±0,005	86,7±1,5
+ 1 г	2,05±0,02	151,9±1,5	0,320±0,005	64,4±1,5

По результатам эксперимента, приведенных в таблице 3, можно сделать вывод, что при добавлении 0,5 г на 150 мл питательной среды синтетического пеногасителя – пропиленгликоля, биосинтез фермента резко падает и составляет всего 25% по отношению к контрольной активности в биомассе. Следовательно, данное поверхностно-активное вещество не может использоваться как пеногаситель, так как в столь малых концентрациях не способен снизить пенообразование, но способен значительно ухудшить выработку фермента.

Подсолнечное масло, наоборот, благоприятно влияет на накопление фермента в биомассе, в результате чего наблюдается увеличение активности в 1,5 раза. Чтобы установить способность подсолнечного масла снижать пену, рекомендуется повторить данный эксперимент на лабораторном биореакторе Sartorius BIOSTAT A, в котором пеногашение осуществляется в автоматическом режиме.

Заключение. В данной исследовательской работе была проведена оценка морфологической изменчивости культуры-продуцента фермента холестеролоксидазы. А также установлено существенное влияние пеногасителей, которые могут как способствовать биосинтезу фермента, так и снижать выход целевого продукта. Для дальнейших экспериментов по оптимизации и масштабированию процесса культивирования для гашения пены будет использоваться подсолнечное масло.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов

ЛИТЕРАТУРА

1. Колодяжная В. А., Топкова О. В., Яковлева Е. П. Регуляция процесса биосинтеза биологически активных веществ: монография.. Москва: КНОРУС. 2019. 149 с.
2. Lario P. I., Sampson N., Vrieling A. Sub-atomic resolution crystal structure of cholesterol oxidase: what atomic resolution crystallography reveals about enzyme mechanism and the role of the FAD cofactor in redox activity // Journal of molecular biology. 2003. Vol. 326(5). P. 1635–1650

3. El-Naggar N. E. Isolation, screening and identification of actinobacteria with uricase activity: Statistical optimization of fermentation conditions for improved production of uricase by *Streptomyces rochei* NEAE–25 // *Int J Pharmacol.* 2015. Vol. 11. P. 644–658.
4. El-Naggar N. E. A., Soliman H. M., El-Shweihy N. M. Extracellular cholesterol oxidase production by *Streptomyces aegyptia*, in vitro anticancer activities against rhabdomyosarcoma, breast cancer cell-lines and in vivo apoptosis // *Scientific reports.* 2018. Vol. 8(1). P. 2706.
5. Richmond W. Preparation and properties of a cholesterol oxidase from *Nocardia* sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum // *Clinical chemistry.* 1973. Vol. 19(12). P. 1350-1356.
6. Ковтун М. М., Колодязная В. А. Планирование эксперимента для подбора оптимальных условий биосинтеза холестерооксидазы в лабораторном биореакторе Evio-Lab // // Молодая фармация-потенциал будущего. Санкт-Петербург. 2022. С. 517-519.

SUMMARY

**THE EFFECT OF NUTRIENT MEDIUM COMPONENTS ON THE BIOSYNTHESIS
OF THE ENZYME CHOLESTEROL OXIDASE**

Vakulina A.S., 4th year undergraduate

Academic advise: **Kolodyaznaya V. A.**, Candidate of Biological Science, senior lecturer

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: aleksandra.vakulina@spcpu.ru

The paper presents experimental facts aimed at finding stable morphological types of the producer of the enzyme cholesterol oxidase *Streptomyces lavendulae*. The enzyme cholesterol oxidase is used in medical kits for express-diagnostics of the presence of cholesterol in human blood. The influence of nutrient medium components on the level of enzyme accumulation during biosynthesis has been studied. The studied components will be used as antifoam when scaling the cultivation process into a bioreactor.

Keywords: *Streptomyces lavendulae*, cholesterol oxidase, natural variability, defoamer, propylene glycol, sunflower oil

REFERENCES

1. Kolodyaznaya V. A., Topkova O. V., Yakovleva E. P. Regulation of the process of biosynthesis of biologically active substances: monograph.. Moscow: KNORUS. 2019. 150 p. (In Russ)
2. Lario P. I., Sampson N., Vrielink A. Sub-atomic resolution crystal structure of cholesterol oxidase: what atomic resolution crystallography reveals about enzyme mechanism and the role of the FAD cofactor in redox activity // *Journal of molecular biology.* 2003. Vol. 326(5). P. 1635–1650
3. El-Naggar N. E. Isolation, screening and identification of actinobacteria with uricase activity: Statistical optimization of fermentation conditions for improved production of uricase by *Streptomyces rochei* NEAE–25 // *Int J Pharmacol.* 2015. Vol. 11. P. 644–658
4. El-Naggar N. E. A., Soliman H. M., El-Shweihy N. M. Extracellular cholesterol oxidase production by *Streptomyces aegyptia*, in vitro anticancer activities against rhabdomyosarcoma, breast cancer cell-lines and in vivo apoptosis // *Scientific reports.* 2018. Vol. 8(1). P. 2706
5. Richmond W. Preparation and properties of a cholesterol oxidase from *Nocardia* sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum // *Clinical chemistry.* 1973. Vol. 19(12). P. 1350-1356.
6. Kovtun M. M., Kolodyaznaya V. A. Planning an experiment to select the optimal conditions for the biosynthesis of cholesterol oxidase in the Evio-Lab laboratory bioreactor // *Young Pharmacy-Potential of the Future. Saint Petersburg.* 2022. P. 517-519. (in Russ)

УДК 579.61

**ИСТОРИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ПРИРОДНЫХ И ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ ГЛИКОПЕПТИДОВ**

Венедиктова Н.В., асп. 1 года обучения

Руководитель: **Топкова О.В.**, к.б.н., доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

E-mail: venediktova.natalia@pharminnotech.com

Начиная с 1950- х годов ведутся исследования группы антимикробных препаратов, относящихся по своей химической структуре к классу гликопептидов. Работы по изучению гликопептидных антибиотиков последних лет позволили расширить спектр веществ данного класса, используемых в клинической практике. К ним относятся телаванцин, далба-

ванцин и оритаванцин. В данном обзоре представлены история открытия и достижения в разработке новых гликопептидных антимикробных препаратов за последние два десятилетия.

Ключевые слова: гликопептидные антибиотики, липогликопептиды, MRSA, механизм действия, резистентность, химическая структура.

Рост числа антибиотикоустойчивых микроорганизмов-патогенов в сочетании с уменьшением количества применяемых новых антибиотиков, является одной из важных проблем, представляющей серьезную угрозу для мирового здравоохранения. Одним из путей решения данной проблемы является поиск новых продуцентов антибиотических препаратов, обладающих широким спектром действия, низкой токсичностью для пациентов и медленно развивающейся резистентностью. Разработки в области получения гликопептидных антибиотиков на сегодняшний день позволяют эффективно справиться с решением данной проблемы. Их химическая структура может быть крайне разнообразной. За ее счет данный класс препаратов может обладать сразу несколькими механизмами действия на клетку-мишень. Данное разнообразие достигается вариацией «белковых» и «небелковых» аминокислот, первичных структур (линейные пептиды, циклопептиды, циклодепсипептиды, дополнительные циклы), дополнительными фрагментами непептидной природы [1]. Так как химический синтез таких соединений очень сложен и затратен, основным направлением получения данных видов антибиотиков является микробиологический синтез.

В настоящее время широкое распространение в терапии получили не только природные пептиды, но и полусинтетические пептидные вещества, полученные на базе природных соединений. Целью написания данного обзора является анализ и обобщение информации о природных и полусинтетических гликопептидах.

Природные гликопептидные антибиотики

Первым из антибиотиков гликопептидного ряда был открыт ванкомицин в 1952 году. Исследованиями занималась американская компания Eli Lilly. Предположительно, продуцент ванкомицина *Streptomyces orientalis* был выделен из образца почвы о. Барнео. В клинической практике ванкомицин начал применяться в 1958 г в отношении грамположительных штаммов микроорганизмов, включая устойчивый к пенициллину *S. Aureus*. [2]. Достоверная химическая структура ванкомицина была установлена спустя 30 лет после его официального открытия, несмотря на то что отдельные фрагменты молекулы были идентифицированы в 1960-х годах. [3,4].

Механизм действия ванкомицина основан на его способности ингибировать синтез клеточной стенки у микроорганизмов-мишеней. Целью действия является предшественник пептидогликана LP (дисахарид ундекапренилфосфат-NAcMur-Ala-D-Glu-Lys(DAP)-D-Ala-D-Ala). LP – субстрат ферментной системы трансгликозилаза/транспептидаза. Благодаря своей куполообразной структуре ванкомицин образует комплекс с C-концевым фрагментом пентапептидной части предшественника – D-ala-D-ala, удерживая субстрат от взаимодействия с системой ферментов трансгликозилаза/транспептидаза. В результате нарушается надлежащее расположение пептидов и, соответственно, образование клеточной стенки [5,6].

На сегодняшний день ванкомицин остается препаратом первой линии для лечения различных грамположительных инфекций, включая заболевания вызванные MRSA, *S. Pneumoniae* и *Clostridioides difficile*. Так же ванкомицин признан эффективным при лечении многих состояний, включая эндокардит, инфекции кожи и кожных структур, инфекции костей и дыхательных путей. Но следует отметить, что ванкомицин нужно с осторожностью использовать у пациентов с заболеваниями почек, так как данное вещество обладает нефротоксичностью [7].

Следующим выделенным липогликопептидным антибиотиком стал тейкопланин. Работы по его изучению велись в Европе с начала 1980-х годов. Он был выделен из актинобактерии *Actinoplanes teichomyceticus*, принадлежащей к семейству *Micromonosporaceae* [8]. Химическая структура тейкопланина, расшифрованная в 1984 г, заметно отличалась от структуры ванкомицина. Он наиболее существенно отличается от ванкомицина наличием гидрофобного ацильного хвоста, связанного с центральным моносахаридным фрагментом (по аминокислоте 4), который представляет собой неацилированную дисахаридную группу в ванкомицине [9].

Подобно ванкомицину, тейкопланин связывает мотив d-Ala-d-Ala липида II через сеть из пяти водородных связей [10], но не проявляет кооперативной димеризации. Любая потенциальная потеря активности из-за отсутствия самоассоциации тейкопланина, по-видимому, компенсируется гидрофобным хвостом, который, как предполагается, закрепляет антибиотик в бактериальной мембране, обеспечивая локализацию гликопептидного ядра тейкопланина в его липидной II мишени.

Многолетние клинические исследования выявили, что тейкопланин активнее ванкомицина в 2-4 раза в отношении стрептококков и стафилококков, включая в себя формы устойчивые к метициллину [11].

Так же исследователи [12], считают что тейкопланин он обладает более благоприятным профилем токсичности по сравнению с ванкомицином, учитывая меньшую общую частоту побочных эффектов.

Полусинтетические гликопептидные антибиотики

Открытие природного липогликопептида тейкопланина привело к появлению интереса к разработке полусинтетических липогликопептидных антибиотиков. На сегодняшний день для клинического применения одобрены три препарата, представляющие данный класс антибактериальных веществ: телаванцин, далбаванцин и оритаванцин.

Телаванцин получен исследователями из американской компании Theravance Inc в 2009 г [13]. Это единственный прошедший все стадии клинических исследований липогликопептид, предшественником которого является ванкомицин. В своей химической структуре он содержит гидрофобные и гидрофильные заместители. Аминная группа эпиванкозамина алкилирована дециламиноэтилом, а ароматический блок на C-конце гептапептида представлен форфонометиламинометил-производным. Благодаря своей химической структуре телаванцин обладает двойным механизмом действия. Во-

первых, сохраняется механизм действия ванкомицина, связывая липид II он подавляет синтез бактериальной клеточной стенки. Данное взаимодействие обеспечивает дециламиноэтиловый липид, который закорячивается в цитоплазматической мембране и обеспечивает блокировку пептидогликанов. Таким образом обеспечивается более высокое связывание молекулы телаванцина с поверхностью бактериальной клетки [14].

За второй механизм действия на клетки-мишени отвечает липидная часть телаванцина, участвующая в деполяризации цитоплазматической мембраны [15].

Телаванцин используется в протоколах лечения заболеваний, вызванными такими грамположительными микроорганизмами как *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* и *Enterococcus faecalis*. Так же он одобрен для лечения внутрибольничной пневмонии и пневмонии, вызванной искусственной вентиляцией лёгких [16].

Следующим липогликопептидом, выведенным на международный фармацевтический рынок является далбаванцин. Он был представлен компанией Durata Therapeutics / Allergan в 2014 г. По своей химической структуре он подобен тейкопланину. Отличие состоит в наличии радикала диметиламинопептапентиламина в положении С-концевой карбоксильной группы [17].

Далбаванцин обладает высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе *MRSA*. По сравнению с ванкомицином требуются более низкие концентрации далбаванцина для успешного подавления заболеваний, вызванных стафилококками и пневмококками. Антибиотик в течении 7 дней определяется в плазме крови пациента, что дает возможность вводить препарат один раз в неделю. Так же следует отметить что согласно результатам исследований, устойчивость микроорганизмов к далбаванцину проявляется медленнее, чем к ванкомицину и тейкопланину [18].

Первоначально оритаванцин входил в сферу интересов компании Eli Lilly, но в итоге на фармацевтический рынок его представила компания Medicines Company в 2014 году. Его предшественником является природный гликопептид хлорэремомидин, синтезируемый актиномицетом *Kibdelosporangium aridum*. Получение оритаванцина основано на методе химической модификации. К дисахаридной части хлорэремомидина присоединяется 4'-хлорбифенилметильный радикал [19].

В дополнение к классическому механизму действия гликопептидных антибиотиков, высокая активность оритаванцина обуславливается его способностью взаимодействовать со вторичными сайтами связывания на липиде II. Так же молекула антибиотика способствует димеризации и деполяризации клеточной мембраны, и как следствие увеличивается ее проницаемость.

Оритаванцин активен в отношении ванкомицин резистентного *S. Aureus* и ванкомицин резистентного *Enterococcus*, что выделяет его в ряду антибактериальных гликопептидов, используемых на сегодняшний день в клинической практике [20].

Так же следует отметить, что множественные механизмы действия данного антибиотика способствуют снижению индукции резистентности у патогенных микроорганизмов. На текущий момент в клинической практике не выявлено ни одного штамма не восприимчивого к оритаванцину [21].

Еще одной особенностью оритаванцина является его способность к нарушению образования биопленок патогенами. Данная способность проявляется благодаря его быстрому бактерицидному действию, за счет чего прекращается образование разделительной септы с стационарной фазе. Это свойство позволяет использовать антибиотик при лечении таких заболеваний как остеомиелиты, инфекционные эндокардиты, хронические раны, так как основной проблемой при лечении является медленный рост возбудителей и образование биопленок, что в свою очередь делает применение многих других антибактериальных препаратов неэффективным [22].

Заключение. На основании проведено обзора, можно сделать вывод что исключительной особенностью гликопептидных антибиотиков является возможность введения различных химических групп и радикалов в исходную молекулу. Именно эта исключительная черта данного класса веществ сохраняет его привлекательным для исследований на протяжении 70 лет.

Хотя гликопептиды являются одними из самых мощных доступных антиграмположительных агентов, устойчивость к этим антибиотикам также широко распространена, что стимулирует постоянный поиск новых аналогов с улучшенной активностью и профилем безопасности. В настоящее время труд российских и зарубежных ученых в основном сосредоточен на полусинтетических производных природных гликопептидов. Подводя итоги можно отметить, что большинство исследователей проводят модификации исходной молекулы в одном или нескольких из следующих сайтов: ванкозамин, С-концевой, N-концевой. На сегодняшний день некоторые ученые предпринимали попытки выяснить, какой сайт модификации дает наиболее мощные аналоги, выявляя тонкое взаимодействие между природой и расположением заместителя (заместителей) и их влиянием на антибактериальную активность.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБЛИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.13.35 Биотехнологическое получение антибиотиков

76.31.33 Биофармация

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлова Т. И., Булгакова В. Г., Полин А. Н. Биологически активные нерибосомальные пептиды. I. Нерибосомальные антибиотики полипептиды // Антибиотики и химиотерапия. 2011. Т. 56. N 3-4. С. 57-68.
2. Griffith R. S. Vancomycin use—an historical review // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1984. Vol. 14. P. 1–5.

3. Harris C. M., Harris T. M. Structure of the glycopeptide antibiotic vancomycin. Evidence for an asparagine residue in the peptide // *Journal of the American Chemical Society*. 1982. Vol. 104(15). P. 4293–4295. doi.org/ 10.1021/ja00379a062
4. Schäfer M., Schneider T. R., Sheldrick G. M. Crystal structure of vancomycin // *Structure*. 1996. Vol. 4(12). P. 1509–1515. doi.org/ 10.1016/S0969-2126(96)00156-6
5. Pootoolal J., Neu J., Wright G. D. Glycopeptide antibiotic resistance // *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2002. Vol. 42(1). P. 381–408. doi.org/ 10.1146/annurev.pharmtox.42.091601.142813
6. Walsh C. T. [et al.]. Bacterial resistance to vancomycin: five genes and one missing hydrogen bond tell the story // *Chemistry & biology*. 1996. Vol. 3(1). P. 21–28. doi.org/ 10.1016/S1074-5521(96)90079-4
7. Levine D. P. Vancomycin: a history // *Clinical infectious diseases*. 2006. Vol. 42. P. S5–S12. doi.org/ 10.1086/491709
8. Blaskovich M. A. T. [et al.]. Developments in glycopeptide antibiotics // *ACS Infectious Diseases*. 2018. Vol. 4(5). P. 715–735.
9. Nicolaou K. C. [et al.]. Chemistry, biology, and medicine of the glycopeptide antibiotics // *Angewandte Chemie International Edition*. 1999. Vol. 38(15). P. 2096–2152. doi.org/ 10.1002/(SICI)1521-3773(19990802)38:15<2096::AID-ANIE2096>3.0.CO;2-F
10. Economou N. J. [et al.]. Structure of the complex between teicoplanin and a bacterial cell-wall peptide: use of a carrier-protein approach // *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. 2013. Vol. 69(4). P. 520–533. doi.org/ 10.1107/S0907444912050469
11. Shlaes D. M., Shlaes J. H. Teicoplanin selects for *Staphylococcus aureus* that is resistant to vancomycin // *Clinical infectious diseases*. 1995. Vol. 20(4). P. 1071–1073. doi.org/ 10.1093/clinids/ 20.4.1071
12. Svetitsky S., Leibovici L., Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009. Vol. 53(10). P. 4069–4079. doi.org/ 10.1128/AAC.00341-09
13. Hill C. M. [et al.]. Specificity of induction of the *vanA* and *vanB* operons in vancomycin-resistant enterococci by telavancin // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010. Vol. 54(7). P. 2814–2818. doi.org/ 10.1128/AAC.01737-09
14. Naesens L. [et al.]. Antiadenovirus activities of several classes of nucleoside and nucleotide analogues // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005. Vol. 49(3). P. 1127–1134. doi.org/ 10.1128/AAC.49.3. 1127-1134.2005
15. Zhanel G. G. [et al.]. New lipoglycopeptides: a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin // *Drugs*. 2010. Vol. 70(7). P. 859–886. doi.org/ 10.2165/11534440-000000000-00000
16. Das B. [et al.]. Telavancin: a novel semisynthetic lipoglycopeptide agent to counter the challenge of resistant Gram-positive pathogens // *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2017. Vol. 4(2). P. 49–73. doi.org/ 10.1177/2049936117690501
17. Riccobono E. [et al.]. Update on activity of dalbavancin and comparators against clinical isolates of Gram-positive pathogens from Europe and Russia (2017–2018), and on clonal distribution of MRSA // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2022. Vol. 59(2). P. 106503. doi.org/ 10.1016/j.ijantimicag.2021.106503
18. Werth B. J. [et al.]. Dalbavancin exposure in vitro selects for dalbavancin-non-susceptible and vancomycin-intermediate strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Clinical Microbiology and Infection*. 2021. Vol. 27(6), P. 910.e1–910.e8. doi.org/ 10.1016/j.cmi.2020.08.025
19. Butler M. S. et al. Glycopeptide antibiotics: back to the future // *The Journal of Antibiotics*. 2014. Vol. 67(9). P. 631–644.
20. Brade K. D., Rybak J. M., Rybak M. J. Oritavancin: a new lipoglycopeptide antibiotic in the treatment of Gram-positive infections // *Infectious diseases and therapy*. 2016. N 5. P. 1–15. doi.org/ 10.1007/s40121-016-0103-4
21. Jones R. N. [et al.]. Results from oritavancin resistance surveillance programs (2011 to 2014): clarification for using vancomycin as a surrogate to infer oritavancin susceptibility // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016. Vol. 60(5). P. 3174–3177. doi.org/ 10.1128/AAC.03029-15
22. Belley A. [et al.]. Oritavancin kills stationary-phase and biofilm *Staphylococcus aureus* cells in vitro // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009. Vol. 53(3). P. 918-925. doi.org/ 10.1128 / AAC.00766-08

SUMMARY

THE HISTORY OF OBTAINING AND PROSPECTS FOR THE USE OF NATURAL AND SEMI-SYNTHETIC GLYCOPEPTIDES

Venediktova N.V., 1st year PhD student

Academic advise: **Topkova O.V.**, PhD, Assistant Professor
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: venediktova.natalia@pharminnotech.com

Since the 1950s, studies have been conducted on a group of antimicrobial drugs that belong to the class of glycopeptides in their chemical structure. The work on the study of glycopeptide antibiotics in recent years has allowed to expand the range of substances of this class used in clinical practice. These include telavancin, dalbavancin and oritavancin. This review presents the history of discovery and achievements in the development of new glycopeptide antimicrobials over the past two decades.

Keywords: *glycopeptide antibiotics, lipoglycopeptides, MRSA, mechanism of action, resistance, chemical structure.*

REFERENCES

1. Orlova T. I., Bulgakova V. G., Polin A. N. Biologically active nonribosomal peptides. I. Non-ribosomal antibiotics polypeptides // *Antibiotics and Chemotherapy*. 2011. Vol. 56(3-4). P. 57-68. (in Russ)

2. Griffith R. S. Vancomycin use—an historical review // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1984. Vol. 14. P. 1–5.
3. Harris C. M., Harris T. M. Structure of the glycopeptide antibiotic vancomycin. Evidence for an asparagine residue in the peptide // Journal of the American Chemical Society. 1982. Vol. 104(15). P. 4293–4295. doi.org/ 10.1021/ja00379a062
4. Schäfer M., Schneider T. R., Sheldrick G. M. Crystal structure of vancomycin // Structure. 1996. Vol. 4(12). P. 1509–1515. doi.org/ 10.1016/S0969-2126(96)00156-6
5. Pootoolal J., Neu J., Wright G. D. Glycopeptide antibiotic resistance // Annual review of pharmacology and toxicology. 2002. Vol. 42(1). P. 381–408. doi.org/ 10.1146/annurev.pharmtox.42.091601.142813
6. Walsh C. T. [et al.]. Bacterial resistance to vancomycin: five genes and one missing hydrogen bond tell the story // Chemistry & biology. 1996. Vol. 3(1). P. 21–28. doi.org/ 10.1016/S1074-5521(96)90079-4
7. Levine D. P. Vancomycin: a history // Clinical infectious diseases. 2006. Vol. 42. P. S5–S12. doi.org/ 10.1086/491709
8. Blaskovich M. A. T. [et al.]. Developments in glycopeptide antibiotics // ACS Infectious Diseases. 2018. Vol. 4(5). P. 715–735.
9. Nicolaou K. C. [et al.]. Chemistry, biology, and medicine of the glycopeptide antibiotics // Angewandte Chemie International Edition. 1999. Vol. 38(15). P. 2096–2152. doi.org/ 10.1002/(SICI)1521-3773(19990802)38:15<2096::AID-ANIE2096>3.0.CO;2-F
10. Economou N. J. [et al.]. Structure of the complex between teicoplanin and a bacterial cell-wall peptide: use of a carrier-protein approach // Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography. 2013. Vol. 69(4). P. 520–533. doi.org/ 10.1107/S0907444912050469
11. Shlaes D. M., Shlaes J. H. Teicoplanin selects for *Staphylococcus aureus* that is resistant to vancomycin // Clinical infectious diseases. 1995. Vol. 20(4). P. 1071–1073. doi.org/ 10.1093/clinids/ 20.4.1071
12. Svetitsky S., Leibovici L., Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2009. Vol. 53(10). P. 4069–4079. doi.org/ 10.1128/AAC.00341-09
13. Hill C. M. [et al.]. Specificity of induction of the *vanA* and *vanB* operons in vancomycin-resistant enterococci by telavancin // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2010. Vol. 54(7). P. 2814–2818. doi.org/ 10.1128/AAC.01737-09
14. Naesens L. [et al.]. Antiadenovirus activities of several classes of nucleoside and nucleotide analogues // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2005. Vol. 49(3). P. 1127–1134. doi.org/ 10.1128/AAC.49.3. 1127-1134.2005
15. Zhanel G. G. [et al.]. New lipoglycopeptides: a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin // Drugs. 2010. Vol. 70(7). P. 859–886. doi.org/ 10.2165/11534440-000000000-00000
16. Das B. [et al.]. Telavancin: a novel semisynthetic lipoglycopeptide agent to counter the challenge of resistant Gram-positive pathogens // Therapeutic Advances in Infectious Disease. 2017. Vol. 4(2). P. 49–73. doi.org/ 10.1177/2049936117690501
17. Riccobono E. [et al.]. Update on activity of dalbavancin and comparators against clinical isolates of Gram-positive pathogens from Europe and Russia (2017–2018), and on clonal distribution of MRSA // International Journal of Antimicrobial Agents. 2022. Vol. 59(2). P. 106503. doi.org/ 10.1016/j.ijantimicag.2021.106503
18. Werth B. J. [et al.]. Dalbavancin exposure in vitro selects for dalbavancin-non-susceptible and vancomycin-intermediate strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // Clinical Microbiology and Infection. 2021. Vol. 27(6), P. 910.e1–910.e8. doi.org/ 10.1016/j.cmi.2020.08.025
19. Butler M. S. et al. Glycopeptide antibiotics: back to the future // The Journal of Antibiotics. 2014. Vol. 67(9). P. 631–644.
20. Brade K. D., Rybak J. M., Rybak M. J. Oritavancin: a new lipoglycopeptide antibiotic in the treatment of Gram-positive infections // Infectious diseases and therapy. 2016. N 5. P. 1–15. doi.org/ 10.1007/s40121-016-0103-4
21. Jones R. N. [et al.]. Results from oritavancin resistance surveillance programs (2011 to 2014): clarification for using vancomycin as a surrogate to infer oritavancin susceptibility // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2016. Vol. 60(5). P. 3174–3177. doi.org/ 10.1128/AAC.03029-15
22. Belley A. [et al.]. Oritavancin kills stationary-phase and biofilm *Staphylococcus aureus* cells in vitro // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009. Vol. 53(3). P. 918–925. doi.org/ 10.1128 / AAC.00766-08

УДК 615.37

ВЛИЯНИЕ ТИПА ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ И ЭКСПРЕССИИ РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА НА МОРФОЛОГИЮ КЛЕТОК *E. COLI*

Веселова С.Р., маг. 1 г. о.

Руководитель: **Рабдано С.О.**, к.ф.-м.н., доцент, ФГУП СПбНИИВС ФМБА России

Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: veselova.sofya@spcru.ru

Клетки *Escherichia coli* представляют собой грамотрицательные палочки длиной до 6 мкм в нормальном состоянии. При культивировании рекомбинантных штаммов *E. coli* скорость деления клеток может меняться в зависимости от состава питательной среды, а также при наличии экспрессии рекомбинантных белков. Оба фактора также могут приводить к изменениям в морфологии клеток. В данной работе проведено исследование геометрии клеток *E. coli* с помощью микроскопии при использовании двух питательных сред (LB и M9), а также при наличии и отсутствии экспрессии рекомбинантного белка. Было обнаружено, что в фазе логарифмического роста длина клеток увеличивается, а в стационарной

фазе длина клеток сокращается, и что при экспрессии рекомбинантного белка сокращения длины на стационарной фазе не происходит, а наоборот наблюдается явление филаментации.

Ключевые слова: *Escherichia coli*, морфология клеток, филаментация, рекомбинантный белок.

Производство рекомбинантных белков в настоящее время является одним из приоритетных направлений в биотехнологии. Для производства рекомбинантных белков могут использоваться различные «биологические фабрики» (бактерии, дрожжи, эукариотические клетки, трансгенные растения и животные), каждая из которых обладает определенными достоинствами и недостатками [1]. Наиболее распространенным методом получения рекомбинантных белков является их экспрессия в клетках *Escherichia coli*. Данный микроорганизм позволяет достигать высокой плотности культуры при в процессе культивирования, обладает относительно невысокой стоимостью и имеет хорошо изученную физиологию и строение генома. Несмотря на ряд достоинств, использование клеток *E. coli* в процессе получения рекомбинантного белка может стать причиной неправильной укладки белков и их малого выхода. Также в клетках *E. coli* белки могут скапливаться в тельцах включения, что усложняет последующие процессы их выделения и очистки. В связи с этими недостатками в настоящее время все больше усилий прилагается для оптимизации данного организма в качестве системы для синтеза рекомбинантных белков.

Первым шагом в оптимизации уровня экспрессии рекомбинантного белка в *E. coli* является подбор условий культивирования и питательной среды, способных обеспечить максимальный выход целевого продукта на стадии культивирования. Для культивирования *E. coli* наиболее часто используется среда LB (lysogeny broth, бульон Лурия). Это богатая среда, в состав которой входят триптон (источник пептидов и незаменимых аминокислот), дрожжевой экстракт (источник витаминов и микроэлементов) и хлорид натрия. Однако для сокращения затрат на производство рекомбинантных препаратов, а также для упрощения валидации технологического процесса могут использоваться минеральные питательные среды. Среда М9 является одной из наиболее популярных для использования при культивировании клеток *E. coli*. Она обеспечивает клетки всеми необходимыми микроэлементами, источниками углерода и азота, при этом в данной среде могут достигаться высокие оптические плотности.

Одним из морфологических изменений во время производства рекомбинантных белков в *E. coli* является филаментация [2]. Это явление, при котором наблюдается аномальный рост клеток бактерий. Клетки продолжают удлиняться, но не делятся (не образуются перегородки). Исследование данного явления является актуальным, так как филаментация вызывает снижение скорости роста или отсутствие дальнейшего деления клеток, что приводит к низкой концентрации клеток и низкой продуктивности целевых белков. Деление клеток у *E. coli* – сложный процесс, требующий временной и пространственной координации деятельности продуктов нескольких генов. В клетках *E. coli* за деление отвечает специальный белковый суперкомплекс – дивисома, которая включает в себя более 24 различных белков [3]. Среди них ключевую роль играет белок *ftsZ* (Filamentous temperature-sensitive Z), который инициирует деление клетки, формируя кольцеобразную структуру (Z-кольцо) в центре клетки. Z-кольцо служит каркасом для ассоциации других белков, участвующих в делении клетки, и сохраняется на протяжении всего деления. Впоследствии между делящимися клетками развивается новая клеточная стенка, Z-кольцо замыкается, и клетка делится надвое. Было показано, что мутант, лишенный гена, кодирующего данный белок, подвергается сильной филаментации. Коэкспрессия гена *ftsZ* с другим белком дивисомы *ftsA* позволяет подавить явление филаментации и увеличить выход целевого рекомбинантного белка практически в 2 раза [2].

Целью данного исследования является изучение влияния питательной среды и экспрессии рекомбинантного белка на морфологию клеток рекомбинантного штамма *E. coli*. Для этого были поставлены следующие задачи:

- провести сравнение процессов культивирования штамма *E. coli* Lemo21 (DE3), трансформированного плазмидой рекомбинантного белка, на богатой и минеральной питательных средах с использованием и без использования индуктора (ИПТГ);

- определить зависимость морфологии клеток от условий культивирования с помощью микроскопии.

Материалы и методы. *Культивирование в колбах.* В ходе работы было проведено культивирование рекомбинантного штамма *E. coli* Lemo21 DE3 в колбах на различных средах: богатой и минеральной. В качестве богатой среды была использована среда LB, в состав которой входят овощной пептон, дрожжевой экстракт и хлорид натрия. Основой для минеральной среды служила среда М9, состоящая из фосфатов, хлорида натрия, хлорида аммония с добавлением раствора микроэлементов. Дополнительно для защиты культуры контаминации культуры в каждую колбу добавлялись антибиотики (канамицин 50 мкг/л и хлорамфеникол 40 мкг/мл), устойчивость к которым имеет используемый в работе рекомбинантный штамм *E. coli*. В минеральную среду дополнительно добавлялись источник углеродного питания (глюкоза 4 г/л), источник ионов магния ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 20 мМ) и тиамин (1 мг/л).

Процесс культивирования клеток начинается со стадии выращивания посевного материала. Для его приготовления в стерильных пробирках объемом 15 мл было подготовлено 2 среды по 5 мл: одна – аналогичного состава с богатой культуральной средой (пробирка 1), вторая – аналогичного состава с минеральной средой с добавлением среды LB (x1) (пробирка 2). Культура, хранящаяся в криопробирках при температуре $-80^{\circ}C$, количественно переносилась в пробирки со средой (1 криопробирка на одну пробирку со средой). Пробирки с посевным материалом устанавливались в шейкер-инкубатор на ночь при температуре $37^{\circ}C$ и 200 об/мин.

Посевной материал из первой пробирки добавлялся в две конические колбы объемом 500 мл, содержащие 50 мл LB, из второй пробирки – в две такие же колбы с 50 мл М9. Культуры инкубировались при температуре $37^{\circ}C$ и перемешивании на 200 об/мин. Каждые 30 минут из колб отбирались пробы для измерения оптической плотности, пробы для микроскопии отбирались каждый час. При достижении в колбах значений оптической плотности 0,7-1 в одну колбу со средой LB и в одну колбу со средой М9 был добавлен индуктор (ИПТГ), в две другие колбы индуктор не добавлялся.

Гель-электрофорез. Для выявления экспрессии рекомбинантных белков был использован метод белкового гель-электрофореза. По 1 мл пробы, взятой из каждой колбы по окончании культивирования, были откручены на центрифуге с ускорением 13400 g в течение 1 минуты. Далее супернатант удалялся, а осадок ресуспендировался в 1 мл TES-буфера (10 mM Трис-НСI, 1 mM ЭДТА, 1% DСН). Смешанные с окрашивающим раствором пробы наносились на полиакриламидный гель.

Микроскопия. Для определения влияния условий культивирования на морфологию клеток был использован метод микроскопии. Из проб, отобранных в ходе процесса, готовились препараты, которые затем окрашивались по методу Грама. Результаты микроскопии обрабатывались с помощью программы ImageJ, где были измерены размеры 30 случайно выбранных клеток на 1 поле в каждом микроскопированном образце. Для исключения влияния калибровки размеров было определено отношение длины клеток к их ширине. Это соотношение использовалось для построения гистограмм распределения клеток по размерам.

Результаты и обсуждение. Кривые роста оптических плотностей со временем (рис. 1) показывают наличие двух характерных участков: фазы логарифмического роста – линейный участок до около 4 часов, и стационарную фазу после 4 ч. Во всех колбах клетки выходят на стационарную фазу роста за 6 часов культивирования.

Пробы культуральной жидкости, отобранные из каждой колбы по окончании культивирования, были проанализированы на наличие белка с помощью гель-электрофореза (рис. 2). На электрофореграмме можем наблюдать наличие экспрессии искомого рекомбинантного белка в колбах с добавлением индуктора на обеих средах (дорожки 2 и 4). В колбах без добавления индуктора (дорожки 1 и 3) экспрессия белка отсутствует, что позволяет сделать заключение об отсутствии явления подтекания промотора во всех колбах и, следовательно, об отсутствии экспрессии белка в колбах, где наблюдается экспрессия, до добавления ИПТГ.

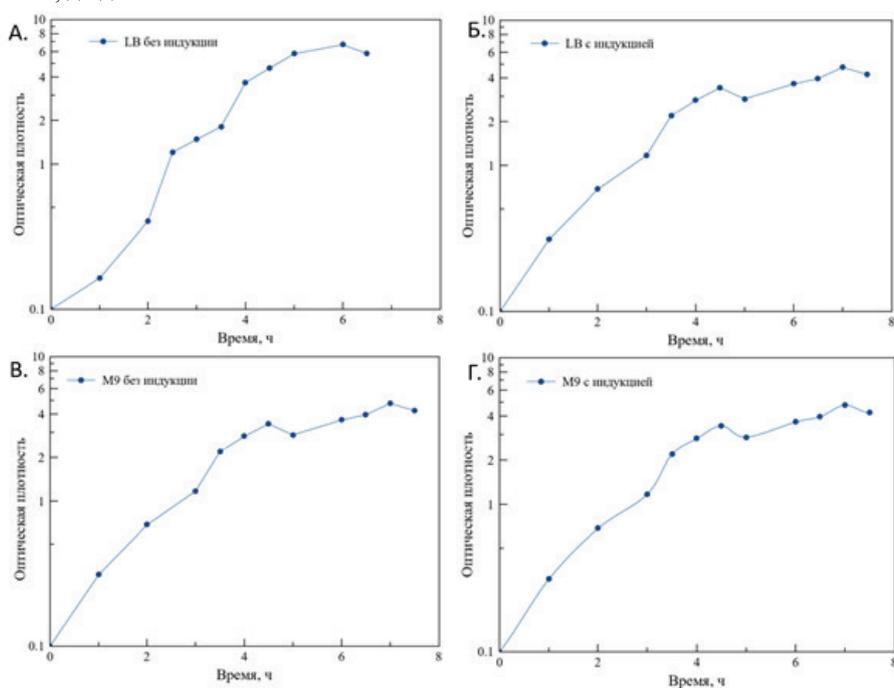


Рисунок 1. Кривые роста оптической плотности клеток *E. coli* на различных средах. (А) Среда LB без индукции. (Б) Среда LB с индукцией через 2,5 ч. (В) Среда M9 без индукции. (Г) Среда M9 через 3 ч

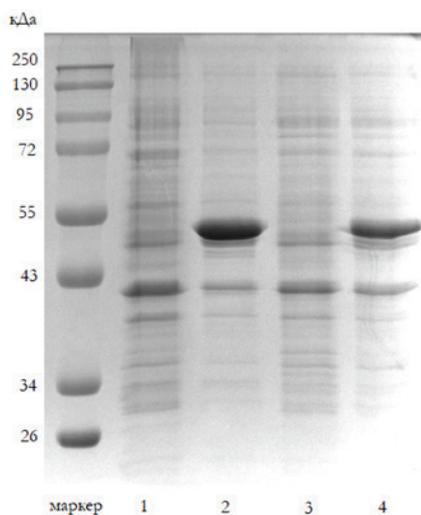


Рисунок 2. Фотография геля с финальными пробами

На рисунке 3 приведена микроскопия проб культуры, отобранных перед добавлением индуктора, а также на 3, 4, 5 и 6 часы после начала культивирования. В экспериментах с индукцией ИПТГ добавлялся в колбу со средой М9 через 3 ч после начала культивирования, в колбу со средой LB – через 2,5 ч после начала культивирования (при достижении оптических плотностей культуры значения $OD_{600} = 1$). В колбах с добавлением индуктора наблюдается увеличение размеров клеток на обеих средах, однако различия между экспериментами с добавлением и без добавления индуктора наиболее выражены на питательной среде LB. Также в пробах с индуктором наиболее часто встречаются филаментированные клетки. В экспериментах без добавления ИПТГ клетки либо сохраняют свои первоначальные размеры, либо уменьшаются, что говорит об окончании фазы активного деления.

На среде LB (рис. 4) до добавления индуктора культура находится в фазе активного размножения и большинство клеток из выборки имеют соотношение длины и ширины примерно равное 3. Средний размер клеток в колбе без добавления индуктора уменьшается по мере течения времени эксперимента. Происходит замедление процесса деления и на 6-й час культивирования отношение длины клеток к ширине равно 2, средняя длина клеток уменьшается на 45% по сравнению с размерами в начале культивирования. При добавлении в среду ИПТГ, когда начинается стадия экспрессии рекомбинантного белка, средний размер клеток увеличивается, достигая соотношения длины и ширины 4, а среднее соотношение длины и ширины клеток на последней стадии культивирования превосходит начальные размеры на 10%.

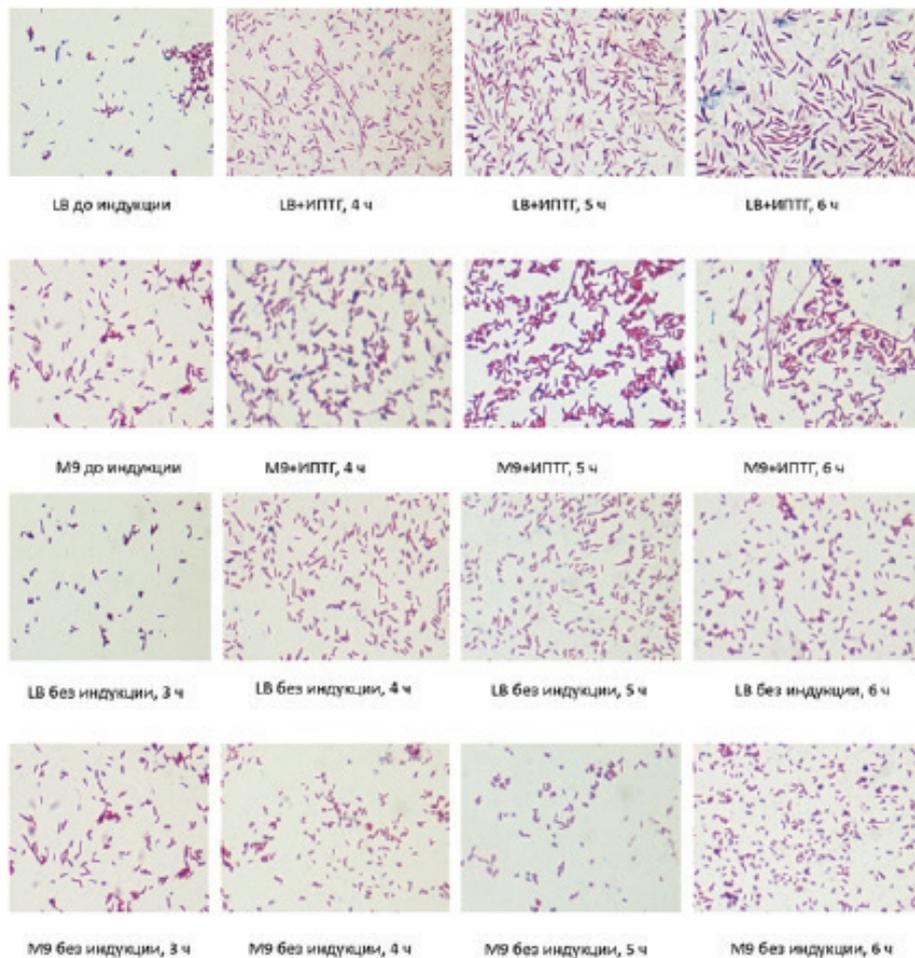


Рисунок 3. Микроскопия клеток на разных стадиях культивирования

На среде М9 (рис. 5) клетки до индукции имеют соотношение длины и ширины 3,5. С течением времени в эксперименте без добавления индуктора размеры клеток уменьшаются и в финальных пробах соотношение длины и ширины становится 2. При добавлении в среду индуктора наблюдаются более длинные клетки, сохраняющие свои размеры на протяжении всего процесса культивирования. Однако по сравнению с опытами на богатой питательной среде, на минеральной среде наблюдается меньшая разница между размерами клеток в колбе с добавлением и без добавления ИПТГ.

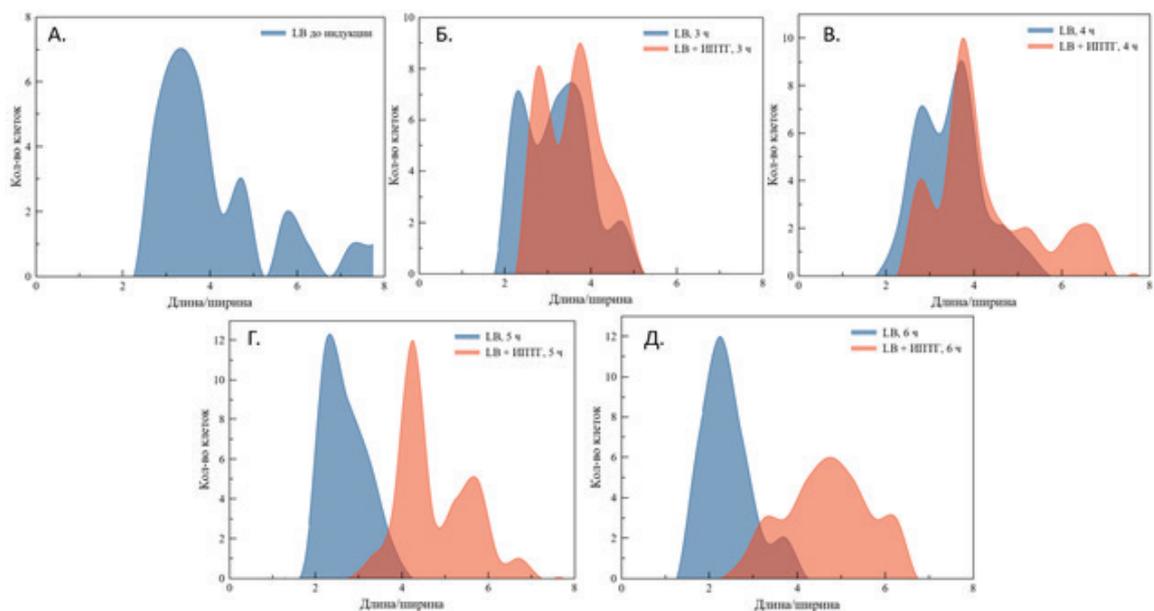


Рисунок 4. Распределение клеток по размерам на среде LB.
(А) До индукции. (Б) На 3-й час. (В) На 4-й час. Г. На 5-й час. (Д) На 6-й час

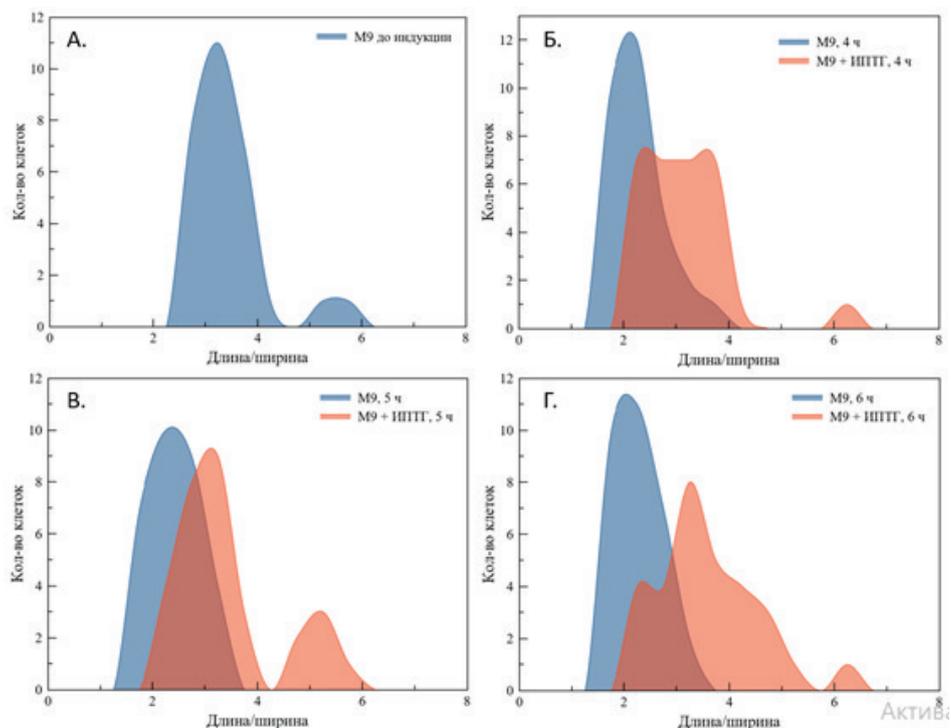


Рисунок 5. Распределение клеток по размерам на среде М9. (А) До индукции. (Б) На 4-й час. (В) На 5-й час. (Г) На 6-й час

В экспериментах без индукции клетки имеют приблизительно одинаковые размеры на среде LB и среде М9 в течение всего процесса культивирования. При добавлении ИПТГ наблюдаются сильные различия в размерах клеток на двух использованных средах, что также можно заметить на результатах микроскопии. Клетки на среде LB с добавлением индуктора более вытянутые, среднее отношение длины и ширины клеток выборки составляет 4,8. На минеральной среде данный показатель меньше на 25%.

Заключение. В ходе проведенного исследования были изучены различные условия культивирования рекомбинантного штамма *Escherichia coli*. Результаты сравнения процессов на богатой и минеральной питательных средах показывают отсутствие существенных различий в морфологии клеток в экспериментах без добавления индуктора. Клетки на среде LB превосходят по длине клетки на среде М9 в экспериментах с индукцией. При сравнении морфологии клеток в опытах с добавлением и без добавления индуктора, а, следовательно, при наличии и при отсутствии экспрессии рекомбинантного белка, доказанных с помощью метода гель-электрофореза, наблюдаются отсутствие сокращения длины на стационарной фазе при наличии экспрессии белка. Экспрессия рекомбинантного белка непосредственно влияет на морфологию клеток *E. coli*, сохраняя их размеры такими же, как в фазе активного деления. Для более углубленного понимания процесса необходимы

дальнейшие исследования, которые могут включать в себя изучение характера роста бактерий и определение их удельной скорости роста, проведение эксперимента в условиях биореактора и изучение метаболизма клеток в ходе культивирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Demain A. L., Vaishnav P. Production of recombinant proteins by microbes and higher organisms // *Biotechnology advances*. 2009. Vol. 27(3). P. 297–306. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2009.01.008.
2. Jeong K. J., Lee S. Y. Enhanced production of recombinant proteins in *Escherichia coli* by filamentation suppression // *Applied and environmental microbiology*. 2003. Vol. 69(2). 1295-1298. DOI: 10.1128/AEM.69.2.1295-1298.2003.
3. Söderström B. [et al.]. Disassembly of the divisome in *Escherichia coli*: evidence that FtsZ dissociates before compartmentalization // *Molecular microbiology*. 2014. Vol. 92(1). P. 1-9. DOI: 10.1111/mmi.12534.

SUMMARY

THE EFFECT OF THE TYPE OF NUTRIENT MEDIUM AND RECOMBINANT PROTEIN EXPRESSION ON THE MORPHOLOGY OF *E. COLI*

Veselova S.R., graduate 1st year student

Scientific adviser: **Rabdano S.O.**, Ph.D (physics and mathematics), FSUE SPbSRIVS FMBA of Russia

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: veselova.sofya@spcpcu.ru

Escherichia coli cells are Gram-negative sticks up to 6 µm long in the normal state. When recombinant *E. coli* strains are cultured, the rate of cell division may vary depending on the composition of the nutrient medium and the presence of recombinant protein expression. Both factors can also lead to changes in cell morphology. In this work, we investigated the geometry of *E. coli* cells by microscopy using two nutrient media (LB and M9) and in the presence and absence of recombinant protein expression. It was found that in the logarithmic growth phase, cell length increases and in the stationary phase, cell length decreases, and that when the recombinant protein is expressed, there is no reduction in length in the stationary phase, but instead a filamentation phenomenon is observed.

Keywords: *Escherichia coli*, cell morphology, filamentation, recombinant protein.

REFERENCES

1. Demain A. L., Vaishnav P. Production of recombinant proteins by microbes and higher organisms // *Biotechnology advances*. 2009. Vol. 27(3). P. 297–306. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2009.01.008.
2. Jeong K. J., Lee S. Y. Enhanced production of recombinant proteins in *Escherichia coli* by filamentation suppression // *Applied and environmental microbiology*. 2003. Vol. 69(2). 1295-1298. DOI: 10.1128/AEM.69.2.1295-1298.2003.
3. Söderström B. [et al.]. Disassembly of the divisome in *Escherichia coli*: evidence that FtsZ dissociates before compartmentalization // *Molecular microbiology*. 2014. Vol. 92(1). P. 1-9. DOI: 10.1111/mmi.12534.

УДК 57.085.23

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ПЛОТНОСТИ СУСПЕНЗИОННЫХ КЛЕТОК НЕК293 ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНЗИЕНТНОЙ ТРАНСФЕКЦИИ ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ НА КОММЕРЧЕСКИХ МИКРОНОСИТЕЛЯХ В ФОРМАТЕ КОЛЬ

Готлиб Р.А., маг. 2 г. о.

Научные руководители: **Ломкова Е.А.**, кандидат фармацевтических наук, директор Департамента фармацевтической разработки генотерапевтических препаратов АО «Биокад»,

Прокаева И.Б., кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Продуктовой команды 2 Департамента фармацевтической разработки генотерапевтических препаратов АО «Биокад» 198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, Российская Федерация
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: regina.gotlib@pharminnotech.com

В результате исследования проведена оценка влияния клеточной плотности НЕК293 при культивировании на микроносителях Cytodex 1 и Cytodex 3 на эффективность транзientной трансфекции при наработке рекомбинантных аденоассоциированных вирусов (rAAV). Рекомендовано проводить транзientную трансфекцию НЕК293 на второй день культивирования клеток.

Ключевые слова: микроносители, культивирование, клеточная линия, клеточная плотность, транзientная трансфекция, аденоассоциированные вирусные векторы, rAAV, НЕК293.

Многие технологии, используемые для производства рекомбинантных вирусных векторов, по-прежнему основаны на культивировании адгезионных клеточных культур, когда клетки культивируют прикрепленными к субстрату в культу-

ральных или роллерных флаконах. Эти традиционные системы, как правило, трудно масштабировать, а ручная обработка таких культур увеличивает риск контаминации и является чрезвычайно дорогостоящей и трудоемкой [1].

Осевые биореакторы упрощают производственный процесс, повышают воспроизводимость и снижают затраты, связанные с занимаемой площадью и рабочей силой. Тем не менее процесс адаптации адгезионных клеток к росту в суспензии вызывает фенотипические изменения, которые включают, например, различия в процессах, связанных с клеточной адгезией, подвижностью и организацией клеточных компонентов [2].

Альтернативной технологией наработки вирусных векторов является псевдосуспензионное культивирование, т. е. выращивание клеток млекопитающих в виде суспензии на поверхности полимерных микрочастиц, называемых микроносителями (МН). Она объединяет преимущества адгезионной и суспензионной культур, что позволяет получить суспензионную культуру клеток в адгезионном состоянии. Микроносители обеспечивают большую поверхность для роста клеточной культуры, что приводит к высокому соотношению площади поверхности к объему [3].

Таким образом, псевдосуспензионное культивирование клеток на микроносителях сочетает в себе потенциальную легкость масштабирования, экономию питательной среды, снижение рисков контаминации, получение высокой плотности клеточной популяции и возможность сохранения клеток в адгезионном состоянии [3].

Целью данного исследования является определение оптимальной клеточной плотности суспензионных клеток НЕК293 для проведения транзientной трансфекции (ТТ) и наработки rAAV при культивировании на коммерческих микроносителях в формате колб.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Исследовать динамику роста суспензионной клеточной культуры НЕК293 на коммерческих микроносителях;
2. Оценить влияние конфлюэнтности монослоя на микроносителях на выход rAAV.

Материалы и методы. Объектом исследования выбрана суспензионная клеточная линия НЕК293.

Засев осуществляли в начальной концентрации клеток, равной 0,33 млн/мл, на среде DMEM, содержащей фетальную бычью сыворотку, с коммерческими микроносителями Cytodex 1 и Cytodex 3 (Cytiva), в культуральные колбы Эрленмейера с вентилируемой крышкой и перегородками объемом 125 мл.

Колбы культивировали в шейкере-инкубаторе при температуре 37 ± 1 °C, перемешивании при 60 об/мин, 5 % содержания углекислого газа и 70 % влажности.

Транзientную трансфекцию проводили на 1, 2, 3, 4 и 5 дни культивирования. Для этого использовали три типа плазмид: плазмиду, несущую ген интереса; плазмиду, содержащую гены *her* и *car*, продукты которых необходимы для репликации rAAV и формирования капсида; а также хелперную плазмиду с генами вируса-помощника, обеспечивающую репликацию rAAV в клетках хозяина. В качестве реагента для трансфекции был выбран полиэтиленимин.

На следующий день после проведения транзientной трансфекции в колбы вносили добавки: натрия бутират и Cell Boost5 Supplement.

Осуществляли ежедневный отбор проб из колб для подсчета клеток, находящихся в супернатанте (СН) и на микроносителях, а также контроля их жизнеспособности в клеточном анализаторе Vi-CELL XR, работа которого основана на методе исключения трипанового синего. Для удаления микроносителей из пробы использовали декстраназу.

Ежедневно визуально оценивали степень прикрепления клеток к микроносителям с использованием светового инвертируемого микроскопа.

На четвертый день после проведения транзientной трансфекции осуществляли съем эксперимента. Пробы полученной культуральной жидкости анализировали для определения геномного (вирусные геномы (вг)/мл) и капсидного (капсидные частицы (кч)/мл) титров rAAV методами количественной полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа соответственно.

Результаты и обсуждение. На рисунке 1 представлены данные, отражающие динамику роста трансфецированных клеток НЕК293, культивируемых на микроносителях Cytodex 1 в течение четырех дней (А), а также степень конфлюэнтности монослоя (Б).

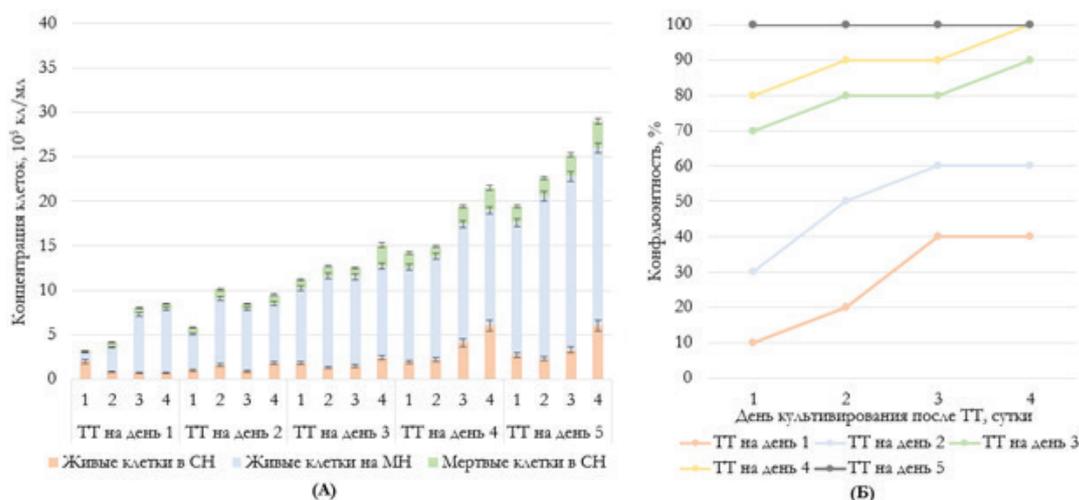


Рисунок 1. Динамика роста культуры клеток НЕК293 при транзientной трансфекции на Cytodex 1

Во время всего эксперимента большинство клеток находились на микроносителях. После проведения транзientной трансфекции наблюдался незначительный рост клеточной биомассы.

Аналогично на рисунке 2 представлены данные, иллюстрирующие динамику роста трансфицированных клеток НЕК293, культивируемых на микроносителях Cytodex 3 в течение четырех дней (А), и степень конфлюэнтности монослоя (Б).

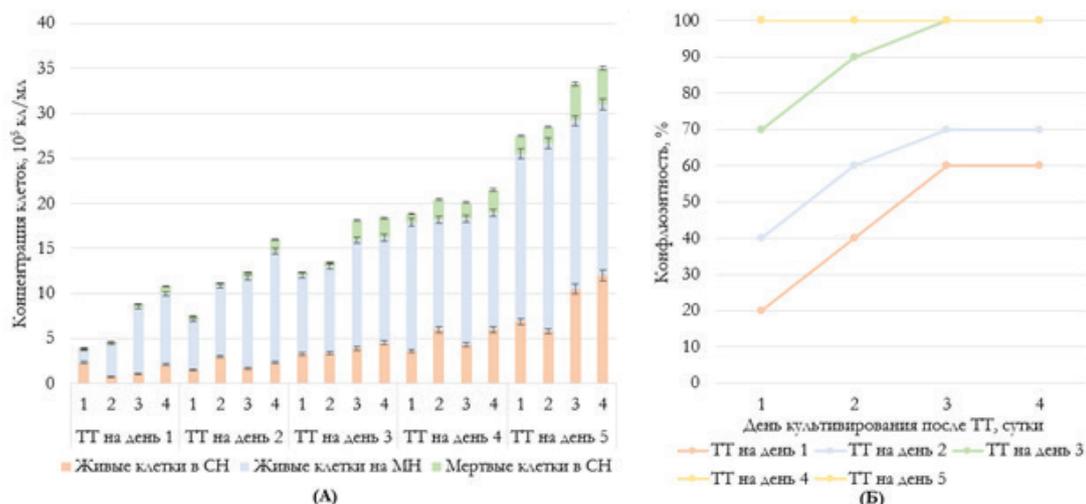


Рисунок 2. Динамика роста культуры клеток НЕК293 при транзientной трансфекции на Cytodex 3

При культивировании клеток НЕК293 на Cytodex 3 отмечали большее, по сравнению с Cytodex 1, количество клеток, находящихся в супернатанте, однако прирост клеток также являлся незначительным на следующие дни после проведения транзientной трансфекции.

Исходя из анализа данных, представленных на рисунке 3, можно отметить, что при культивировании клеток НЕК293 на Cytodex 1 наибольшие титры rAAV получены при проведении транзientной трансфекции в первые два дня роста при конфлюэнтности монослоя 10–30 %.

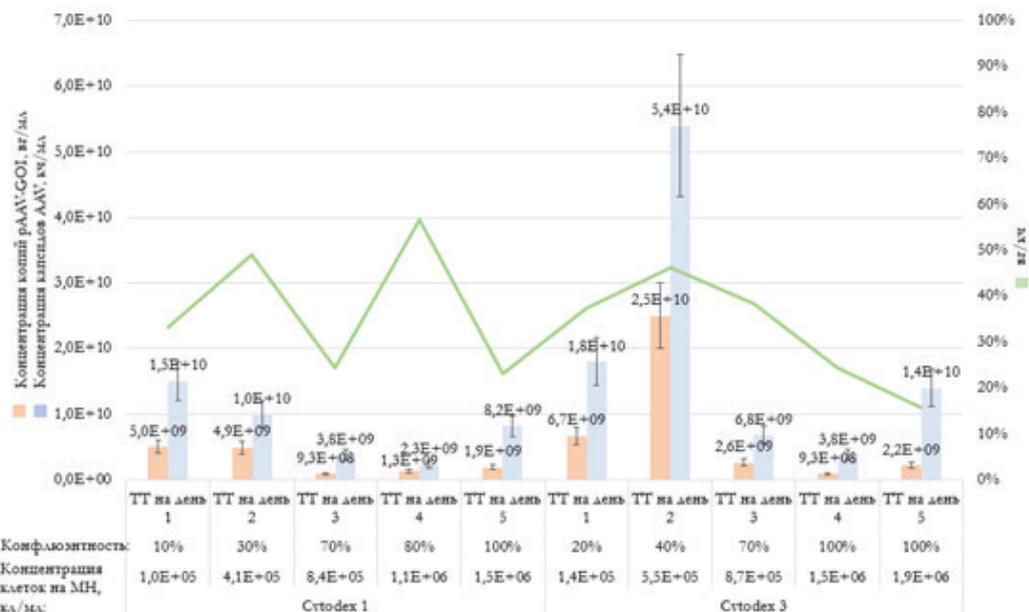


Рисунок 3. Титр rAAV в культуральной жидкости после проведения транзientной трансфекции НЕК293 при культивировании на микроносителях Cytodex 1 и Cytodex 3

В случае Cytodex 3 – при транзientной трансфекции на 40 % конфлюэнтности клеток. Геномный титр rAAV, полученный при транзientной трансфекции на второй день роста на Cytodex 3 (2,5E+10 вг/мл) статистически значимо выше, чем на Cytodex 1 (4,9E+09 вг/мл).

Визуально отмечали отсутствие агрегатов и конгломератов Cytodex 1 при конфлюэнтности монослоя 20 % (рис. 4, А) в день трансфекции на второй день роста клеток, а также слияние нескольких микроносителей и значительное присутствие открепившихся клеток в последний день эксперимента при конфлюэнтности монослоя 40 % (рис. 4, Б).



Рисунок 4. Степень прикрепления клеток HEK293 на Cytodex 1 при проведении транзientной трансфекции на второй день культивирования (А) и через четыре дня роста (Б)

Во второй день культивирования при проведении транзientной трансфекции клеток HEK293 на Cytodex 3 наблюдали конфлюэнтность монослоя 40 % и отсутствие агрегации. Тем не менее через четыре дня в пробе присутствовало значительное количество пустых и полупустых микроносителей, агрегатов и конгломератов.

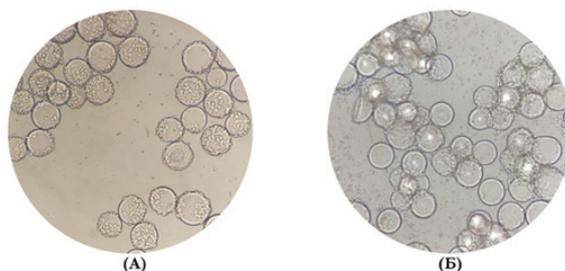


Рисунок 5. Степень прикрепления клеток HEK293 на Cytodex 3 при проведении транзientной трансфекции на второй день культивирования (А) и через четыре дня роста (Б)

Заключение. Оптимальная клеточная плотность суспензионных клеток HEK293 для проведения транзientной трансфекции при культивировании на микроносителях Cytodex 1 и Cytodex 3 достигается на второй день культивирования при конфлюэнтности монослоя 30 и 40 % соответственно.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке АО «Биокад».

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов
62.33.31 Культивирование клеток и тканей человека и животных

ЛИТЕРАТУРА

1. Mirasol F. Modernizing bioprocessing for gene therapy viral vectors // *Pharmaceutical Technology*. 2020. Vol. 44(10). P. 28–33.
2. Malm M. [at al.]. Evolution from adherent to suspension: systems biology of HEK293 cell line development // *Scientific reports*. 2020. Vol. 10(1). P. 18996. doi.org/10.1038/s41598-020-76137-8
3. Yang J. [at al.]. Large-scale microcarrier culture of HEK293T cells and Vero cells in single-use bioreactors // *AMB Express*. 2019. Vol. 9(1). P. 1-14. doi.org/10.1186/s13568-019-0794-5

SUMMARY

DETERMINATION OF THE OPTIMAL CELL DENSITY OF SUSPENSION HEK293 CELLS FOR TRANSIENT TRANSFECTION WHEN IT WAS CULTURED ON COMMERCIAL MICROCARRIERS IN FLASK FORMAT

Gotlib R.A., undergraduate 2nd year student

Academic advises: Lomkova E.A., Candidate of Pharmaceutical Sciences, Head of Gene Therapy Pharmaceutical Development Department BIOCAD, Prokaeva I.B., Candidate of Biological Sciences,

Senior Research of the Product Team 2 of Gene Therapy Pharmaceutical Development Department BIOCAD 198515, St. Petersburg, settlement Strelina, Svyazi St., 38, Russian Federation

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: regina.gotlib@pharminnotech.com

As a result of the study, an assessment was made of the effect of HEK293 cell density on the efficiency of transient transfection during cultivation on Cytodex 1 and Cytodex 3 microcarriers in the production of recombinant adeno-

associated viruses (rAAV). It is recommended to carry out transient transfection of HEK293 on the second day of cell cultivation.

Keywords: *microcarriers, cultivation, cell line, cell density, transient transfection, adeno-associated viral vectors, rAAV, HEK293.*

REFERENCES

1. Mirasol F. Modernizing bioprocessing for gene therapy viral vectors // *Pharmaceutical Technology*. 2020. Vol. 44(10). P. 28–33.
2. Malm M. [at al.]. Evolution from adherent to suspension: systems biology of HEK293 cell line development // *Scientific reports*. 2020. Vol. 10(1). P. 18996. doi.org/10.1038/s41598-020-76137-8
3. Yang J. [at al.]. Large-scale microcarrier culture of HEK293T cells and Vero cells in single-use bioreactors // *AMB Express*. 2019. Vol. 9(1). P. 1-14. doi.org/10.1186/s13568-019-0794-5

УДК 578.7

АКТУАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ CRISPR-CAS9 СИСТЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Джуга М.В., студ. 2 курса

Руководитель: **Богданова О. Ю.**, канд. биол. наук, доцент кафедры микробиологии
(ORCID: 0000-0002-4492-6599, IstinaresearcherID (IRID): 350661810)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Mariya.Dzhuga@spcpcu.ru

Рассмотрена методология генного редактирования системой CRISPR-Cas9 и перспективы ее использования в фармации и медицине. На основании проведенного литературного анализа, показано, что данная система может быть применима в медицине и фармации, причем спектр заболеваний, при которых данная молекулярная система применима может быть разнообразным и обширным.

Ключевые слова: *ДНК, CRISPR – cas9, медицина, «генетические ножницы», генное редактирование, геном бактерий.*

Цель работы. Провести анализ статей по теме «CRISPR-cas9», выявить перспективы развития данного метода в области Биотехнологии в медицине и фармации.

Существует ряд инфекционных и неинфекционных заболеваний, которые по тем или иным причинам не могут быть вылечены классическими методами или же имеют такие побочные эффекты, что их использование в медицине уже вызывает множество вопросов с морально-этической стороны. Однако наука не стоит на месте. Последние годы активно изучается возможность использования генной инженерии для лечения болезней или предотвращения их наступления. Одним из самых эффективных на сегодняшний день редактирования генома и генетической инженерии являются «генетические ножницы» – система CRISPR – Cas9, которая постоянно совершенствуется исследователями и практиками. Для использования данного метода в генной инженерии требуется в первую очередь понимать механизм действия. Популяризация знаний о новой системе редактирования генома является важной задачей для распространения интереса и стимулирования новых исследований по данному вопросу.

CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) – сгруппированные, регулярно чередующиеся короткие палиндромные повторы молекулы ДНК. Это семейство небольших последовательностей ДНК, обнаруженных в геномах прокариотических организмов, таких как эубактерии и археи. Эти последовательности бактерии формируют из фрагментов ДНК бактериофагов, которые ранее атаковали и инфицировали клетку. В дальнейшем бактерия использует эти последовательности для обнаружения, идентификации и уничтожения подобных бактериофагов во время последующих инфекций. Следовательно, эти последовательности играют ключевую роль в противовирусной (т.е. антифагальной) системе защиты прокариот и обеспечивают специфическую форму приобретенного иммунитета у бактерий. Кассеты CRISPR обнаружены примерно в 50% секвенированных бактериальных геномов и почти в 90% секвенированных архей. Таким образом, CRISPR – это повторяющиеся сегменты, имеющиеся у многих видов бактерий, главная функция которых – это иммунитет или скорее иммунная память против главных бактериальных врагов – бактериофагов. Система работает на основе того, что бактерии, имеющие бактериофагальный иммунитет, во время встречи с фагом переняли часть их ДНК.

В работе для анализа современных данных проводили поиск информации по ключевым словам в электронных базах данных PubMed, e-library.ru, cyberleninka.ru, researchgate.net в составе опубликованных источников в период 2018–2023 годов без ограничений по языку.

В процессе подготовки данной обзорности статьи нами было изучено порядка 50 статей, на данный момент большая часть статей посвящена изучению механизма работы данной системы, меньшее число практическим исследованиям. Не исключено, что многие исследователи пока ограничены техническим развитием своих лабораторий и не могут проводить практические испытания методов, тем не менее они прекрасно описывают систему CRISPR-Cas9, то, как она работает в реальной жизни (идея использовать данный метод пришла к ученым при исследовании бактерий, как уже упоминалось выше) [1, 2, 3].

В результате анализа современных данных исследований системы отмечено, что иммунный ответ CRISPR-Cas включает три фазы: адаптацию, экспрессию и вмешательство [4].

Cas-9 – это нуклеаза – фермент, который способен «разрезать» ДНК на небольшие фрагменты. Этот фермент во время стадии адаптации приближается к молекуле ДНК, и, связываясь с небольшим фрагментом, вызывает разрыв связей. То же самое происходит и с ДНК бактериофага. Когда в ДНК реципиента (в данном случае бактерии) освобождается место, куда встает часть гена бактериофага (протоспейсер).

Следует также упомянуть, что ДНК очень устойчивая структура, которая живет тысячи лет и переживает многие виды внешних воздействий (к примеру кипячение). Но ДНК чувствительна к ферментативным разрывам, коих существует два вида – негомологичный вариант и гомологичная рекомбинация.

В первом случае разрыв чаще всего сопровождается заменой или утерей каких-то фрагментов, за чем уже следует появление мутаций, которая может быть, а может и не быть полезной, что по понятным причинам невозможно использовать для лечения заболеваний, разработки методов диагностики.

В случае гомологичной рекомбинации клетка достраивает поврежденную часть по принципу комплементарности, в месте повреждения одной из цепочек. В этом случае начинает работать система CRISPR, которая как бы обманывает клетку, подставляя палиндромные повторы (части ДНК бактериофагов) на место будущей достройки повреждений.

Этот механизм – «генетические ножницы» – и есть CRISPR. В лечении заболеваний его можно использовать в двух случаях: для добавления части ДНК бактерий, имеющих иммунитет (или генетический материал вирусов) или же замены мутировавшей части на здоровый фрагмент. Такой способ может быть использован в лечении наследственных заболеваний, например болезней, обусловленных нерасхождением хромосом по гаметам или утери частей хромосом. Также его можно использовать для лечения онкологий, где главным спусковым крючком для распространения заболевания по телу является мутация в ДНК, за которой следует «извращенное» копирование генетической информации, что обуславливает злокачественное перерождение клеток. С помощью же генетических ножниц становится возможным заменить мутировавший ген на соответствующий здоровый, например взятый у здоровой части органа, у родственника, из выращенных клеток (рис. 1).

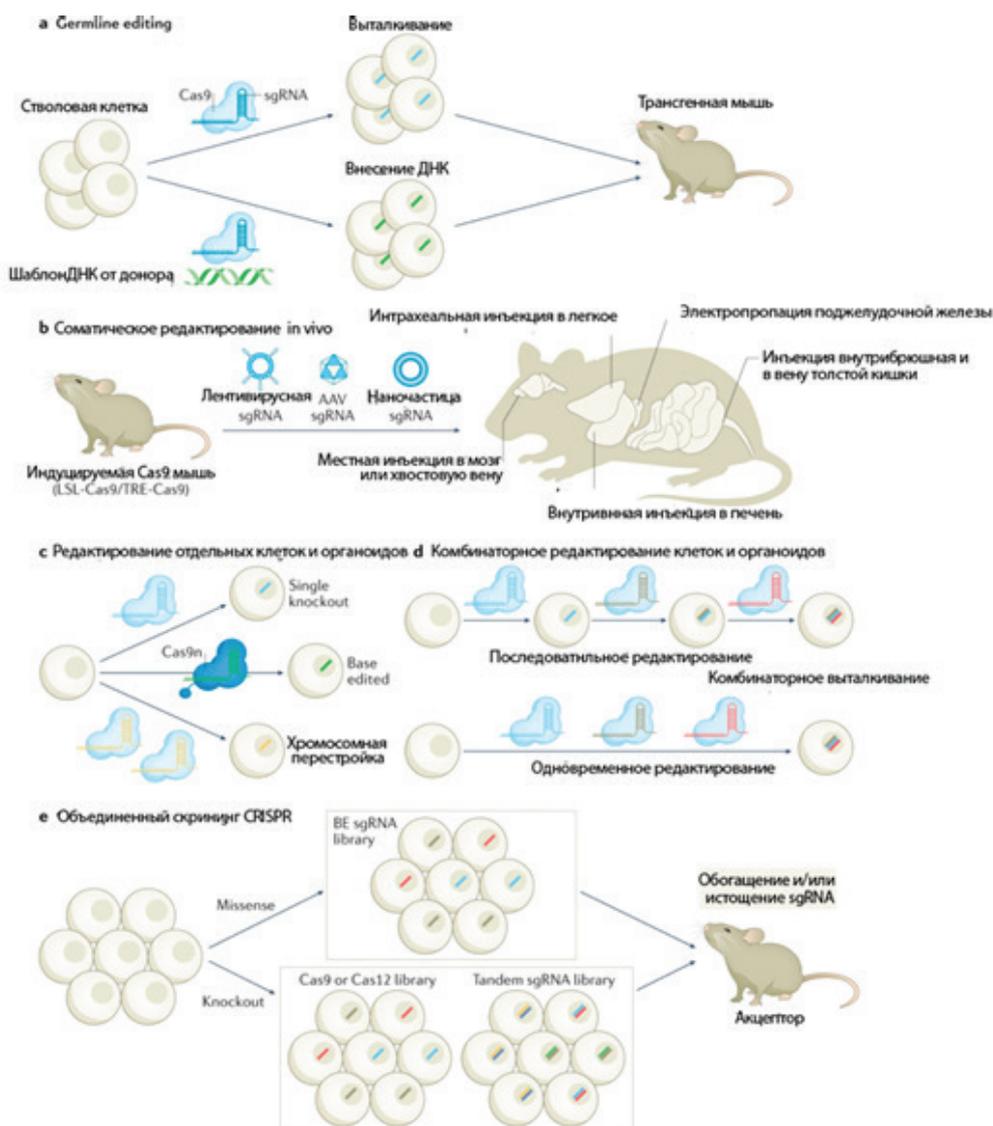


Рисунок 1. Применение технологии CRISPR для построения моделей рака [18]

Множество исследований последних лет показали, что данный метод имеет огромный потенциал, учитывая, что уже сейчас есть положительные результаты. Использование технологии CRISPR-Cas9 для лечения рака препятствовала низкая эффективность редактирования в опухолях и потенциальная токсичность существующих систем доставки. В свежем исследовании израильских ученых [5] была описана безопасная и эффективная липидная наночастица (LNP), которая может безопасно доставить Cas-9 к ДНК, в которых используется новый аминокислотизируемый липид. Однократная внутримозговая инъекция CRISPR-LNP в агрессивную ортотопическую глиобластому позволила на ~70% отредактировать ген *in vivo*, что вызвало апоптоз опухолевых клеток, ингибировало рост опухоли на 50% и улучшило выживаемость на 30%. Внутривенные инъекции sgPLK1-CLNP, нацеленных на EGFR (epidermal growth factor receptor – рецептор эпидермального фактора роста), вызывали их избирательное поглощение диссеминированными опухолями яичников, позволяли редактировать гены *in vivo* на ~80%, ингибировали рост опухоли и увеличивали выживаемость на 80%. Способность нарушать экспрессию генов *in vivo* в опухолях открывает новые возможности для лечения рака и исследований, а также потенциальные применения для целенаправленного редактирования генов в нераковых тканях.

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным возрастным нейродегенеративным заболеванием, которое имеет высокую наследуемость – до 79%. Недавние исследования общегеномной ассоциации GWASs (genome-wide association studies – полногеномный поиск ассоциаций) – направление биологических (как правило, биомедицинских) исследований, связанных с исследованием ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками – сообщили о сигнале, ассоциированном с БА, в гене катепсина Н (CTSH) у людей в европейских популяциях. Однако точный причинно-следственный вариант и генетический механизм регуляции CTSH при БА еще предстоит определить.

В исследовании китайских ученых [6] было проведено комплексное изучение, способное охарактеризовать роль вариантов CTSH в патогенезе БА. Клетки микроглии человека с нокаутом CTSH показали значительно повышенный фагоцитоз A β -пептидов. То есть главная причина развития БА – A β -пептиды, которые уничтожают нейроны головного мозга, могут уничтожаться собственной иммунной системой человека. Исследование выявило, что CTSH вовлечен в генетическую восприимчивость к БА, и раскрыло генетический регулирующий механизм CTSH в патогенезе БА.

Схожий механизм генного редактирования дал ученым повод для размышления в поисках лечения всем известного на сегодняшний день инфекционного заболевания – SARS-CoV-2, где они пришли к выводам, что таргетным редактированием можно ограничить репликацию вируса [7].

Редактирование с помощью системы CRISPR-Cas нашло свое применение и в селекции растений [8, 9]. Большое количество исследований направлено на использование данной системы на рисе, так как данная культура имеет большую значимость в жизни человека и, помимо прочего, относительно высокой эффективностью применения к ней методов генных трансформаций. В результате этих исследований мутации более чем в 30 генах были изменены для получения желаемых свойств: продуктивность, аромат зерна, химический состав, сроки цветения, устойчивость к факторам биотического и биотического стресса и гербицидам – все это было приведено к необходимым результатам в процессе геномного редактирования.

Одной из проблем, с которыми сталкиваются современные стратегии редактирования CRISPR/Cas9, является трудность быстрого отбора клональных популяций биаллельно отредактированных клеток [10]. В исследовании был представлен набор Surface engiNeered fluorEscence Assisted Kit с улучшенным захватом белковых эпитопов (SNEAK PECC – (Surface engiNeered fluorEscence Assisted Kit with Protein Epitope Enhanced Capture)), [11] платформу, которая сочетает редактирование генома человека с отображением на поверхности клетки, что позволяет напрямую идентифицировать биаллельно отредактированные клоны с минимальным скринингом.

Существующие подходы страдают от низкой эффективности, особенно при вставке более крупных фрагментов чужеродной ДНК, в результате чего редактирование CRISPR в клетках человека приводит преимущественно к редактированию только одной копии гена (аллели), в то время как вторая может сохранять свой вид или даже подвергаться нежелательной модификации. Это может привести к недостаточному количеству образца, затрудняя последующую структурную характеристику целевых комплексов. Современные стратегии отбора в основном используют отбор антибиотиков или сортировку клеток с помощью флуоресценции (FACS) для идентификации биаллельно отредактированных клеток [12].

Одно из новых направлений в использовании системы CRISPR-Cas – это редактирование стволовых клеток, используемые в лечении онкологий [13], дистрофий и прочих заболеваний, обусловленных мутациями генома клеток. Тут точность системы как нельзя лучше подходит для редактирования [14].

Наравне с лечением БА система имеет хорошие перспективы в лечении также психиатрических заболеваний, таких как шизофрения, так как большинство из них имеет наследственный характер, а значит может быть отредактирован [15].

Исследование такой сложной генетической архитектуры для расшифровки молекулярной основы патологий ЦНС требует использования высокопроизводительных моделей, таких как клетки и их производные. Инструменты CRISPR-Cas позволяют находить и исследовать сложную взаимосвязь между генотипом и фенотипом нейрональных клеток [16,17].

Заключение. Таким образом, показано, что система CRISPR зарекомендовала себя наилучшим образом уже сейчас, что делает возможным лечение разных заболеваний, которые ранее считались по меньшей мере трудноизлечимыми, что возлагает большие надежды на данную методику в настоящем и будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Портная Я. А., Джигоев Ю. П., Степаненко А. А., Борисенко А. Ю., Карноухова О. Г., Злобин В. И. Биоинформационный анализ структуры CRISPR-Cas-системы *pseudomonas aeruginosa* NCTC10728 // Гены и Клетки. 2020. Т. 15. N S3. С. 146-146.
2. Varble A. [et al.]. Prophage integration into CRISPR loci enables evasion of antiviral immunity in *Streptococcus pyogenes* // Nature Microbiology. 2021. Vol. 6(12). P. 1516-1525.

3. Yoshimi K. [et al.]. Dynamic mechanisms of CRISPR interference by *Escherichia coli* CRISPR-Cas3 // *Nature communications*. 2022. Vol. 13(1). P.4917.
4. Janik E. [et al.]. The existing methods and novel approaches in mycotoxins' detection // *Molecules*. 2021. Vol. 26(13). P.3981.
5. Rosenblum D. [et al.]. CRISPR-Cas9 genome editing using targeted lipid nanoparticles for cancer therapy // *Science advances*. 2020. Vol. 6(47). P. eabc9450.
6. Li Y. [et al.]. Functional genomics identify causal variant underlying the protective CTSH locus for Alzheimer's disease // *Neuropsychopharmacology*. 2023. P. 1-12.
7. Li Z. et al. The E3 ligase RNF5 restricts SARS-CoV-2 replication by targeting its envelope protein for degradation // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023. Vol. 8(1). P. 53
8. Хлесткина Е. К. Геномное редактирование риса при использовании системы CRISPR // *Биотехнология и селекция растений*. 2019. Т. 2. N 1. С.49-54.
9. Стрыгина К. В., Хлесткина Е. К. Редактирование генов пшеницы, ячменя и кукурузы с использованием системы CRISPR/Cas // *Биотехнология и селекция растений*. 2020. Т. 3. N 1. С. 46-56.
10. Аманжолова М. Ж., Шайзадинова А. М., Абельденов С. К. Экспрессия и очистка рекомбинантной ДНК эндонуклеазы CRISPR-Cas системы // *Биология. Медицина. География*. 2022. N 4(108). С. 7-13.
11. Singh S. [et al.]. Rapid clonal identification of biallelic CRISPR/Cas9 knock-ins using SNEAK PEEC // *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13(1). P.1719.
12. Wang J. Y. [et al.]. Structural coordination between active sites of a CRISPR reverse transcriptase-integrase complex // *Nature communications*. 2021. Vol. 12(1). P. 2571.
13. Wang Z. [et al.]. The anti-cancer agent APR-246 can activate several programmed cell death processes to kill malignant cells // *Cell Death & Differentiation*. 2023. Vol. 30(4). P. 1033-1046.
14. Vasil'eva E. A., Melino D., Barlev N. A. CRISPR/Cas system for genome editing in pluripotent stem cells // *Tsitologiya*. 2015. Vol. 57(1). P.19-30.
15. Kurishev A. O. [et al.]. CRISPR/Cas-Based Approaches to Study Schizophrenia and Other Neurodevelopmental Disorders // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 24(1). P. 241.
16. Collias D. [et al.]. Systematically attenuating DNA targeting enables CRISPR-driven editing in bacteria // *Nature Communications*. 2023. Vol. 14(1). P. 680.
17. Manav M. C. [et al.]. Structural basis for inhibition of an archaeal CRISPR–Cas type I large subunit by an anti-CRISPR protein // *Nature communications*. 2020. Vol. 11(1). P. 5993.
18. Katti A. [et al.]. CRISPR in cancer biology and therapy // *Nature Reviews Cancer*. 2022. Vol. 22(5). P. 259-279.

SUMMARY

ACTUAL RESEARCHES ON CRISPR-CAS9 SYSTEM AND PROSPECTS FOR THEIR APPLICATION

Dzhuga M.V., 2nd year student

Scientific supervisor: **Bogdanova O.Y.**, Ph.D. biol. Sci., associate Professor at the Microbiology department

(ORCID: 0000-0002-4492-6599, IStinaResearcherID (IRID): 350661810)

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, Saint Petersburg, Professor Popov street, 14, Russian Federation

E-mail: Mariya.Dzhuga@spcpcu.ru

The article discusses the methodology of gene editing by the CRISPR-Cas9 system and the prospects for its use in pharmacy and medicine. Based on the literature analysis, it is shown that this system can be applied in medicine and pharmacy, and the spectrum of diseases in which this molecular system is applicable can be diverse and extensive.

Keywords: *DNA, CRISPR – cas9, medicine, «genetic scissors», gene editing, genom of bacteria.*

REFERENCES

1. Portnaya Ya. A., Dzhioev Yu. P., Stepanenko L. A., Borisenko A. Yu., Karnaukhova O. G., Zlobin V. I. Bioinformatic analysis of the structure of the CRISPR-Cas system *Pseudomonas aeruginosa* NCTC10728 // *Genes and Cells*. 2020. Vol. 15(S3). P. 146-146. (In Russ)
2. Varble A. [et al.]. Prophage integration into CRISPR loci enables evasion of antiviral immunity in *Streptococcus pyogenes* // *Nature Microbiology*. 2021. Vol. 6(12). P. 1516-1525.
3. Yoshimi K. [et al.]. Dynamic mechanisms of CRISPR interference by *Escherichia coli* CRISPR-Cas3 // *Nature communications*. 2022. Vol. 13(1). P.4917.
4. Janik E. [et al.]. The existing methods and novel approaches in mycotoxins' detection // *Molecules*. 2021. Vol. 26(13). P.3981.
5. Rosenblum D. [et al.]. CRISPR-Cas9 genome editing using targeted lipid nanoparticles for cancer therapy // *Science advances*. 2020. Vol. 6(47). P. eabc9450.
6. Li Y. [et al.]. Functional genomics identify causal variant underlying the protective CTSH locus for Alzheimer's disease // *Neuropsychopharmacology*. 2023. P. 1-12.

7. Li Z. et al. The E3 ligase RNF5 restricts SARS-CoV-2 replication by targeting its envelope protein for degradation // Signal Transduction and Targeted Therapy. 2023. Vol. 8(1). P. 53
8. Khlestkina E.K. Genomic editing of rice using the CRISPR system // Biotechnology and plant breeding. 2019. Vol.2(1). P.49-54. (In Russ)
9. Strygina K. V., Khlestkina E. K. Gene editing of wheat, barley and maize using the CRISPR/Cas system // Biotechnology and plant breeding. 2020. Vol. 3(1). P. 46-56. (In Russ)
10. Amanzholova M. Zh., Shayzadinova A. M., Abeldenov S. K. Expression and purification of recombinant DNA endonuclease CRISPR-Cas system // Biology. Medicine. Geography. 2022. Vol. 4(108). C. 7-13. (In Russ)
11. Singh S. [et al.]. Rapid clonal identification of biallelic CRISPR/Cas9 knock-ins using SNEAK PEEC // Scientific Reports. 2023. Vol. 13(1). P.1719.
12. Wang J. Y. [et al.]. Structural coordination between active sites of a CRISPR reverse transcriptase-integrase complex // Nature communications. 2021. Vol. 12(1). P. 2571.
13. Wang Z. [et al.]. The anti-cancer agent APR-246 can activate several programmed cell death processes to kill malignant cells // Cell Death & Differentiation. 2023. Vol. 30(4). P. 1033-1046.
14. Vasil'eva E. A., Melino D., Barlev N. A. CRISPR/Cas system for genome editing in pluripotent stem cells // Tsitologiya. 2015. Vol. 57(1). P.19-30.
15. Kurishev A. O. [et al.]. CRISPR/Cas-Based Approaches to Study Schizophrenia and Other Neurodevelopmental Disorders // International Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 24(1). P. 241.
16. Collias D. [et al.]. Systematically attenuating DNA targeting enables CRISPR-driven editing in bacteria // Nature Communications. 2023. Vol. 14(1). P. 680.
17. Manav M. C. [et al.]. Structural basis for inhibition of an archaeal CRISPR–Cas type I large subunit by an anti-CRISPR protein // Nature communications. 2020. Vol. 11(1). P. 5993.
18. Katti A. [et al.]. CRISPR in cancer biology and therapy // Nature Reviews Cancer. 2022. Vol. 22(5). P. 259-279.

УДК 57.083.34

РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО ПРОТОКОЛА СТАБИЛИЗАЦИИ ИММОБИЛИЗИРОВАННОГО БЕЛКОВОГО АНТИГЕНА В ИММУНОФЕРМЕНТНОМ АНАЛИЗЕ

Дресвянникова А.А.¹, студ. 3 курса, Лихачёв И.В.², м.н.с.

Руководители: Арсениев Н.А.¹, к.б.н., доцент, Вербов В.Н.², к.х.н., с.н.с.

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

²Федеральное бюджетное учреждение науки

«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anastasiya.dresvyannikova@spcru.ru

В настоящее время в иммуноферментном анализе не теряет актуальности проблема стабилизации белка, иммобилизованного на твёрдой фазе. Данную проблему можно решить использованием подходящего блокирующего буфера, однако среди известных блокирующих растворов каждый имеет свои недостатки и особенности использования. В представленной работе рассматривается модификация стадии блокировки в ИФА с целью разработки оптимального состава блокирующего буфера для обнаружения антител класса G к антигену (N-белку) коронавируса SARS-CoV-2. Была протестирована блокирующая способность казеината натрия, поливинилового спирта, поливинилпирролидона, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы. Среди исследуемых образцов наилучшую блокирующую способность показал раствор, содержащий казеинат натрия и поливиниловый спирт в концентрациях 0,3% и 2% соответственно.

Ключевые слова: *иммуноферментный анализ (ИФА), фоновый сигнал, блокирующий раствор, белковый антиген, неспецифическое связывание, достоверность аппроксимации.*

Цель: разработать оптимальный протокол стабилизации иммобилизованного белкового антигена в иммуноферментном анализе.

Задачи:

1. На основании имеющихся данных литературы выявить причины возникновения фонового сигнала.
2. На основании имеющихся данных литературы выявить требования, предъявляемые к блокирующим растворам для стабилизации белкового антигена на полистироловых планшетах для ИФА.
3. На основании имеющихся данных литературы привести примеры типичных блокирующих растворов и дать их краткую характеристику их недостатков и особенностей применения.
4. На основании полученных экспериментальных данных сформулировать предложения по стабилизации конкретного белкового антигена и снижения фонового сигнала путём модификации блокирующего буфера (полиэлектролиты, плёнкообразователи, эмульгаторы).

Иммуноферментный анализ (ИФА) уже свыше 50 лет играет значительную роль в развитии ряда важных направлений биологической и медицинской науки. ИФА успешно используется в лабораторной диагностике инфекционных, онкологических, эндокринных болезней, заболеваний иммунной системы. С его помощью осуществляется контроль качества и безопасности продуктов питания, мониторинг вредных факторов окружающей среды [1]. Принцип ИФА заключается во взаимодействии специфических белковых антител с анализируемым веществом, выступающим в роли антигена. Чем больше концентрация вещества-антигена, тем больше образуется комплекса антиген-антитело [2].

Все методики выполнения иммуноферментного анализа классифицируются как гомогенные или гетерогенные. Наиболее часто применяют гетерогенный ИФА.

Метод гетерогенного ИФА состоит из 3 основных этапов:

- 1) иммобилизация антигена или антитела на твердой фазе, полученный комплекс называется иммуносорбентом;
- 2) удаление не связавшегося реагента и блокирование сайтов связывания на твердой подложке с помощью блокирующих белков; инкубация анализируемого препарата с иммуносорбентом для того, чтобы произошло их связывание;
- 3) детекция благодаря ферментативной активности самого исследуемого вещества или благодаря связанной с анализируемым препаратом ферментативной метке (прямой вариант).

В некоторых случаях производится дополнительная инкубация комплекса «иммуносорбент–исследуемое вещество» с вторичными антителами, конъюгированными с ферментативной меткой (непрямой вариант) [3].

Второй пункт рассмотренного метода включает этап блокировки, который необходим по той причине, что иммуноферментный анализ на основе сорбента (ELISA) включает белки (антигены или антитела), иммобилизованные на пластиковой поверхности посредством неспецифического связывания (NSB), и неспецифическое связывание других белковых компонентов на последующих стадиях таких анализов наносит ущерб их чувствительности и специфичности, возникает так называемый фоновый сигнал. Например, для определения сывороточных антител методом непрямого ИФА крайне важно исключить реакцию фонового шума, вызванную гидрофобным связыванием иммуноглобулинов в анализируемых образцах с твердыми поверхностями полистиролового планшета [4]. Это нежелательное неспецифическое связывание может быть сведено к минимуму путем насыщения оставшейся адсорбирующей поверхности пластика «блокирующими» белками. Блокирующие белки выбираются в основном из соображений удобства и эмпирического тестирования для конкретных систем ELISA, поскольку не существует определённого анализа, дающего общую классификацию блокирующей активности [5].

Идеальный блокирующий реагент должен:

- ингибировать неспецифическое связывание (пассивное и ковалентное) компонентов анализа с поверхностью,
- ингибировать неспецифические взаимодействия белок-белок,
- не проявлять перекрестной реактивности с последующими компонентами анализа (т.е. антителами, белком А),
- действовать как стабилизатор (или способствовать денатурированию) биомолекул, сводя к минимуму эффекты денатурации, вызванные фазовыми переходами, связанными с твердофазными анализами,
- проявлять низкую ферментативную активность (или другую активность, которая может повлиять на метод обнаружения),
- не разрушать связи, которые иммобилизуют специфический белок или биомолекулу на поверхность
- демонстрировать стабильный, воспроизводимый результат с каждой партией.

Блокирование поверхности для уменьшения неспецифического связывания является компромиссом между низким фоном и высокой чувствительностью и специфичностью. Наилучший блокирующий реагент и метод для любого конкретного анализа будут оптимальным, но не абсолютным выбором [6].

Поскольку ни один блокирующий реагент или метод не является идеальным для всех анализов, необходимо рассмотреть преимущества и недостатки каждого типа и оценить, как эти особенности повлияют на анализ.

Материалы и методы

1. Высокосорбционные планшеты «Corning» для проведения ИФА
2. Лиофилизированный белковый антиген (N-белок коронавируса SARS-CoV-2.)
3. Хромогенный субстрат (раствор тетраметилбензидина в стабилизирующем буфере)
4. Необходимые реактивы (соли, кислоты, щёлочи, спирты, стабилизаторы- КМЦ, ПВП, ПВС, ГЭЦ, глицерин, сахароза)
5. Буферные растворы (фосфатный буфер)

В работе использовали метод ИФА и статистический метод.

Наиболее часто используемые блокаторы белка – это бычий сывороточный альбумин, казеин, цельная нормальная сыворотка и рыбий желатин.

Бычий сывороточный альбумин (BSA) обычно используется в концентрации от 1 до 3%. BSA недорог и может храниться в сухом виде или в виде стерильного раствора при температуре 4 °С. BSA, показал самое быстрое снижение блокирующей активности при снижении его концентрации в блокирующем растворе и как было доказано, он является хорошим блокатором неспецифического связывания с поверхностью белка, но не с поверхностью пластика, что не позволяет снизить фоновый сигнал.

Казеин, наиболее эффективный из протестированных очищенных белков, поддерживал стабильное ингибирование неспецифического связывания на 92-94%. Однако блокирующая способность казеина может сильно варьироваться от партии к партии, что сильно затрудняет воспроизводимость результатов. Желатин из рыбьей кожи, отличный блокатор, но он может ингибировать специфические меж белковые взаимодействия, тем самым снижая чувствительность анализа. Ещё одним недостатком является то, что желатин имеет тенденцию варьироваться по качеству от партии к партии.

Благодаря своему молекулярному разнообразию, цельные сыворотки эффективно блокируют неспецифические взаимодействия биомолекула-поверхность (пассивная адсорбция) и взаимодействия белок-белок, одновременно действуя в качестве стабилизатора белка. Недостатки использования обычных цельных сывороток в качестве блокирующего реагента связаны с их перекрестной реактивностью с белком А и антителами против IgG [5,6].

Известно, что казеин дает гораздо лучшие результаты, чем несколько других блокирующих агентов в специфических ELISA для определенных белков и гаптен [5], однако у казеина также возможны свои недостатки, например, это варьирование качества от партии к партии, что не может обеспечить стабильность рассматриваемой тест-системы.

Поскольку анализы становятся более чувствительными и поверхности становятся более разнообразными, возникает потребность в альтернативных блокирующих реагентах, которые выполняют целый ряд функций, помимо уменьшения неспецифического связывания. К тому же рассмотренные блокирующие буферы обладают определёнными недостатками, что делает необходимыми дальнейшие разработки оптимальных блокирующих буферов. Столкнувшись с проблемой поставок качественного казеина, мы предположили возможность его замены казеинатом натрия, который является относительно доступным и дешёвым сырьём. В качестве стабилизатора казеината натрия или как самостоятельные блокирующие растворы в нашей работе мы тестировали использование синтетических полимеров, таких как поливиниловый спирт (ПВС) и поливинилпирролидон (ПВП), а также полисахаридов – карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ) и гидроксипропилцеллюлозу (ГЭЦ). Все рассматриваемые вещества имеют гидрофильные и гигроскопические свойства, являются хорошим стабилизаторами, плёнкообразователями, обладают адгезивной способностью. Кроме полимеров для стабилизации казеината натрия мы также использовали глицерин и сахарозу из-за их способности выступать в качестве пластификаторов и плёнкообразователей.

Исходные растворы тестируемых блокирующих белков готовили, как описано ниже.

Казеинат натрия разводили в фосфатном буфере до концентрации 0,5% и при нагревании и перемешивании доводили до полного растворения.

КМЦ, ПВС, ПВП, ГЭЦ растворяли в фосфатном буфере с помощью нагрева и перемешивания. Глицерин и сахарозу добавляли в малых количествах к готовому раствору казеината натрия. Состав каждого блокирующего буфера соответствует своему номеру:

- 1) казеинат натрия 0,25%, КМЦ 0,5%, глицерина 0,4%
- 2) казеинат натрия 0,25%, КМЦ 0,5%, сахарозы 5%
- 3) казеинат натрия 0,33%, КМЦ 0,33%,
- 4) казеинат натрия 0,167%, КМЦ 0,67%,
- 5) казеинат натрия 0,167%, КМЦ 0,67%, глицерина 0,4%
- 6) казеинат натрия 0,167%, КМЦ 0,67%, сахарозы 5%
- 7) казеинат натрия 0,33%, КМЦ 0,33%, глицерина 0,4%
- 8) казеинат натрия 0,33%, КМЦ 0,33%, сахарозы 5%
- 9) казеинат натрия 0,4% , ПВС 1%
- 10) казеинат натрия 0,2% , ПВС 3%
- 11) казеинат натрия 0,3% , ПВС 2%, глицерин 0,5%
- 12) казеинат натрия 0,3% , ПВС 2%, сахарозы 6%
- 13) казеинат натрия 0,5 %
- 14) КМЦ 0,5%
- 15) ПВС 5%
- 16) казеинат натрия 0,5%, сахароза 5%
- 17) ПВП 5 %
- 18) ГЭЦ 0,5%
- 19) казеинат натрия 0,5%
- 20) КМЦ 0,25%
- 21) ПВС 1,25%
- 22) ПВП 1,25%
- 23) ГЭЦ 0,25%
- 24) казеинат натрия 0,375%, ПВП 1,25%

Приготовленные растворы использовались для блокировки белкового антигена, сорбированного на полистироловом планшете. До и после этапа блокировки проводилась промывка фосфатно-солевым буфером. После высыхания блокирующих растворов на планшетах проводили твердофазный ИФА непрямой неконкурентным методом и учитывали результаты.

Результаты и обсуждение. Таблица 1, как и последующие таблицы с результатами (таблицы 2, 3, 4), содержит значения оптической плотности в зависимости от концентрации добавленных антител. В столбике K_0 определены значения отрицательного контроля, которые являются основными показателями наличия фонового сигнала: если $K_0 \leq 0,1$, то фоновый сигнал входит в пределы нормы. В столбике R^2 представлены величины достоверности аппроксимации полученных кривых – зависимостей оптической плотности от концентрации антител (рис. 1-4) по отношению к логарифмической зависимости – данный показатель является основой для суждения о стабильности сорбированного антигена на планшете: чем ближе R^2 к единице, тем правильнее полученная кривая, тем стабильнее антиген (количество комплексов антиген-антитело растет соразмерно увеличению концентрации добавляемых антител, а значит антиген находится в нативной конформации, с легкодоступными эпитопами). Ещё один важный показатель, отвечающий за чувствительность анализа (нормальную конформацию

антигена, доступность эпитопов)- это значение оптической плотности первой точки, соразмерное со значениями последующих точек – сигнал не должен быть занижен – значение оптической плотности первой точки должно быть не ниже 1,7.

Таблица 1 – Результаты ИФА для 1-6 блокирующих буферов

концентрация № раствора	60	30	15	7,5	3,75	1,86	0,93	K ₀	R ²
1	1,847	1,534	1,103	0,788	0,377	0,222	0,138	0,066	0,9665
2	2,374	1,892	1,324	0,885	0,581	0,256	0,18	0,066	0,9617
3	2,096	1,823	1,405	0,955	0,546	0,266	0,179	0,077	0,9777
4	1,981	1,669	1,141	0,76	0,431	0,256	0,142	0,063	0,9605
5	1,801	1,413	0,911	0,602	0,332	0,162	0,107	0,058	0,9419
6	2,168	1,754	1,213	0,798	0,475	0,275	0,156	0,064	0,9581

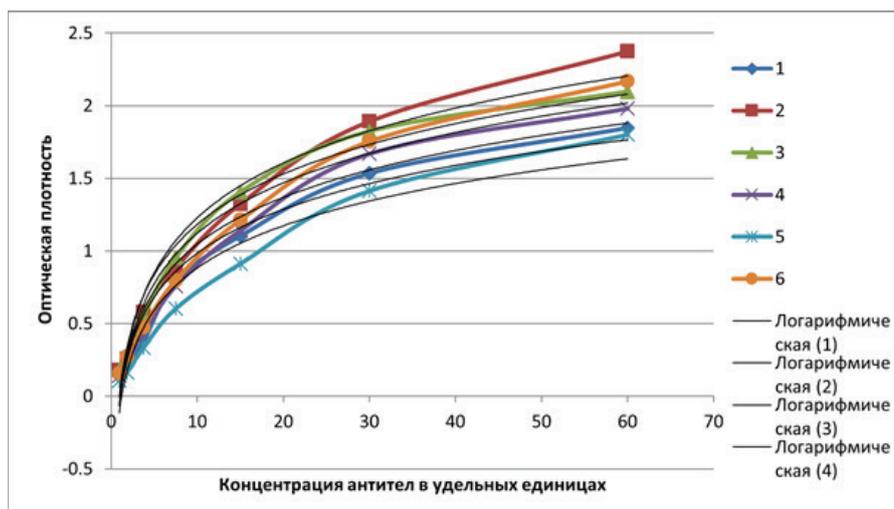


Рисунок 1. График зависимости оптической плотности от концентрации добавленных антител для планшетов, заблокированных растворами 1-6

Таблица 2 – Результаты ИФА для 7-12 блокирующих буферов

	60	30	15	7,5	3,75	1,86	0,93	K ₀	R ⁰
7	2,034	1,591	1,266	0,894	0,448	0,251	0,16	0,075	0,9724
8	2,143	1,846	1,374	1,031	0,573	0,339	0,221	0,082	0,9785
9	1,982	1,866	1,546	1,01	0,556	0,305	0,18	0,08	0,9695
10	1,987	1,956	1,473	1,011	0,513	0,269	0,166	0,073	0,963
11	2,075	1,739	1,445	0,984	0,521	0,288	0,177	0,081	0,9788
12	2,33	1,99	1,723	1,217	0,67	0,375	0,206	0,069	0,9834

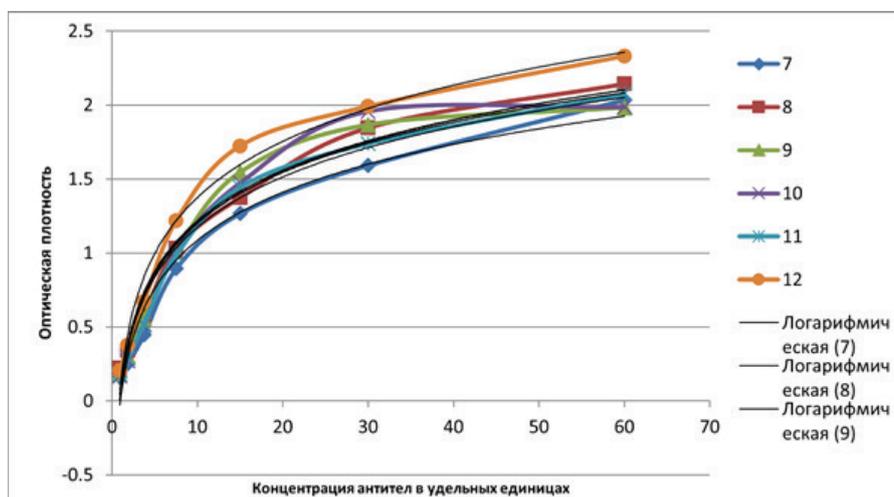


Рисунок 2. График зависимости оптической плотности от концентрации добавленных антител для планшетов заблокированных растворами 7-12

Таблица 3 – Результаты ИФА для 13-18 блокирующих буферов

	60	30	15	7,5	3,75	1,86	0,93	K0	R^0
13	1,736	1,457	1,093	0,769	0,459	0,284	0,165	0,069	0,9775
16	1,521	1,304	1,041	0,711	0,396	0,241	0,153	0,058	0,9775
14	0,934	0,764	0,565	0,343	0,273	0,151	0,107	0,054	0,9581
15	1,307	1,424	1,116	0,859	0,43	0,284	0,18	0,07	0,9359
17	2,123	1,688	1,403	1,13	0,755	0,401	0,278	0,108	0,9896
18	1,51	1,259	0,91	0,653	0,378	0,236	0,167	0,088	0,967

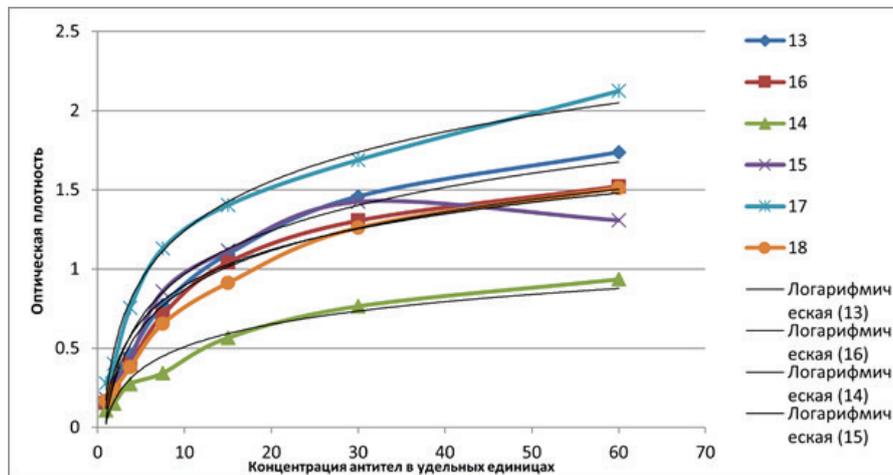


Рисунок 3. График зависимости оптической плотности от концентрации добавленных антител для планшетов заблокированных растворами 13-18

Таблица 4 – Результаты ИФА для 19-24 блокирующих буферов

	60	30	15	7,5	3,75	1,86	0,93	K0	R^0
19	2,166	1,888	1,658	1,131	0,76	0,461	0,27	0,097	0,9868
20	1,103	0,812	0,768	0,52	0,318	0,25	0,173	0,077	0,9609
21	1,91	1,626	1,413	0,981	0,723	0,455	0,326	0,081	0,9871
22	1,178	1,424	0,963	0,568	0,48	0,329	0,194	0,073	0,8872
23	1,4	1,09	0,752	0,53	0,387	0,21	0,136	0,072	0,9558
24	1,853	1,403	1,195	0,772	0,54	0,385	0,235	0,085	0,9674

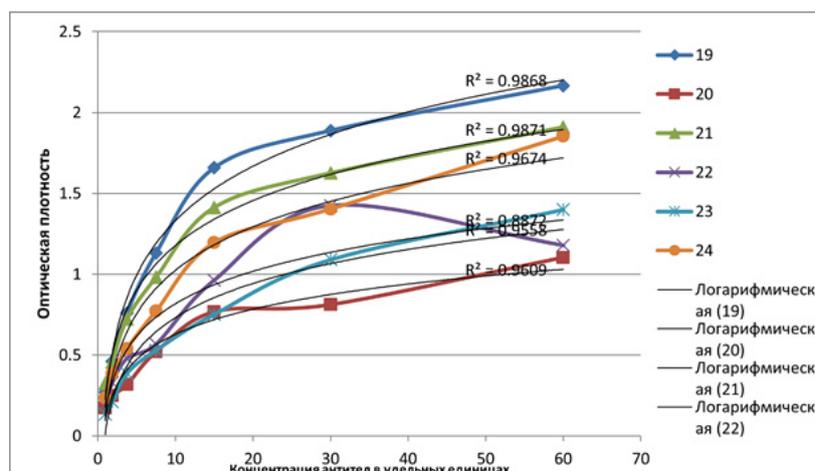


Рисунок 4. График зависимости оптической плотности от концентрации добавленных антител для планшетов заблокированных растворами 19-24

Среди первых восьми растворов (таблицы 1,2; рис. 1,2), где в качестве одного из компонентов использовалась КМЦ, наилучшие показатели имеют 3, 7 и 8 растворы, характеризующиеся наименьшим содержанием КМЦ (0,33%). Данная блокировка (в основе казеинат натрия 0,33%, КМЦ 0,33%) обеспечила норму фонового сигнала, самое большое значение достоверности аппроксимации среди первых восьми растворов и оптимально высокое значение первой точки. Также можно сделать предположение, что добавление глицерина и сахарозы к раствору, уже содержащему КМЦ при

рассматриваемых концентрациях не приводит к повышению стабильности антигена на планшете судя по значениям R^2 в растворах 4, 5, 6. Если рассматривать КМЦ как самостоятельный блокирующий агент в тестируемых концентрациях 0,5% и 0,25% (растворы 14 и 20, см. таблицы 3,4; рис. 3,4), то можно однозначно отбросить данный вариант, т.к. по низким значениям оптической плотности кривых видно, что КМЦ блокирует не только свободную поверхность пластика от неспецифического связывания, но и сам антиген от специфического связывания с антителами, что недопустимо.

Рассматривая результаты ИФА для растворов 9-12 (таблица 2; рис. 2), содержащие ПВС и казеинат натрия в разных пропорциях, можно заметить, что соотношение – казеинат натрия 0,3% , ПВС 2% с добавлением сахарозы или глицерина (растворы 11, 12) будет наиболее оптимальным, т.к. другие растворы ПВС и казеината натрия не дают таких соразмерно высоких значений оптической плотности первых точек и настолько приближенных к единице значений R^2 , фоновый сигнал входит в норму. Если судить по характеру кривых, данное соотношение компонентов будет стабилизировать антиген лучше, чем рассмотренный выше раствор с оптимальным значением КМЦ. Свойства ПВС в качестве самостоятельного блокирующего буфера можно наблюдать по результатам ИФА для растворов 15 и 21 с соответствующими концентрациями 5% и 1,25% (таблицы 3, 4; рис. 3, 4). Меньшая концентрация ПВС (1,25%) по всем параметрам обеспечивает лучшую блокировку: наблюдается относительно высокие значения оптической плотности, что говорит о чувствительности анализа при отсутствии большого фонового сигнала и показатель R^2 достаточно близок к единице, что позволяет сделать предположение о стабильности антигена.

Блокирующая способность ПВП тестируется на растворах 17, 22, 24. На основе результатов (таблица 3, 4; рис. 3,4), можно предположить, что большая из исследуемых концентраций ПВП как самостоятельного блокатора – 5% (раствор 17) даёт результаты по стабильности антигена лучше чем раствор с меньшей концентрацией (раствор 22), однако фоновый сигнал выходит за границы нормы, в отличие от результатов при концентрации 1,25%, из чего можно предположить наличие неспецифического связывания антител с поверхностью адгезированного ПВП. Использование ПВП с концентрацией 1,25% в сочетании с казеинатом натрия несколько улучшает ключевые показатели по сравнению с раствором 22 с той же концентрацией, однако числовые значения не настолько высоки, чтобы утверждать о стабильности антигена, поэтому требуются дополнительные эксперименты по подборке концентраций ПВП.

Использовать ГЭЦ в рассмотренных концентрациях – растворы 18, 23 (таблица 3, 4; рис. 3,4) – как самостоятельный блокирующий агент невозможно, т.к. показатели оптической плотности и достоверности аппроксимации имеют не достаточно высокие числовые значения. Данные низкие значения и при этом нормальный фоновый сигнал можно объяснить блокировкой гидрокиэтилцеллюлозой специфического связывания антител с антигеном, что указывает на необходимость снижения концентрации ГЭЦ в дальнейших экспериментах.

Казеинат натрия как самостоятельный блокирующий раствор имеет удовлетворительно высокие значения оптической плотности и R^2 , при этом фоновый сигнал в норме. При добавлении сахарозы значения оптической плотности снижаются, при этом показатель R^2 не изменяется, значения фонового сигнала также снижаются. При добавлении глицерина показатели оптической плотности и R^2 значительно увеличиваются, при этом возрастает фоновый сигнал, из чего можно сделать предположение, что глицерин способствует неспецифическому связыванию антител, а сахароза наоборот возможно экранирует эпитопы антигена.

Заключение. В результате выполненной работы предложен вариант оптимального протокола стабилизации иммобилизованного белкового антигена в иммуноферментном анализе, поскольку показана возможность использовать в качестве блокирующих буферов растворы казеината натрия с добавлением в качестве стабилизатора ПВС вместе с сахарозой или глицерином (растворы 11 и 12). ПВС в определённой, заданной концентрации показал себя превосходно и как самостоятельный блокирующий агент (раствор 21). Установлено, что можно использовать раствор казеината натрия с добавлением КМЦ, взятой в наименьшей рассматриваемой концентрации, но целесообразно исследовать возможности снижения концентраций КМЦ в блокирующем буфере для получения большей чувствительности анализа.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.41.31 Иммуноферментный анализ

ЛИТЕРАТУРА

1. Тараканова Ю. Н. [и др.]. Твердофазный иммуноферментный анализ: история, теория и практическое использование // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019. N 3. С. 117-125
2. Рейхарт Д. В., Чистяков В. В. Высококчувствительные аналитические методы в оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т. 43. N 12. С. 39-46
3. ОФС.1.7.2.0033.15 «Метод иммуноферментного анализа» // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 2. 2015. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol2/> (дата обращения 21.02.2023)
4. Waritani T. [et al.]. An ELISA protocol to improve the accuracy and reliability of serological antibody assays // MethodsX. 2017. N 4. P. 153–165. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mex.2017.03.002>
5. Vogt Jr. R. V. [et al.]. Quantitative differences among various proteins as blocking agents for ELISA microtiter plates // Journal of immunological methods. 1987. Vol. 101(1). P. 43-50
6. Gibbs J., Kennebunk M. E. Effective blocking procedures // ELISA Tech. Bull. 2001. Vol. 3. P. 1-6.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF AN OPTIMAL PROTOCOL FOR STABILIZATION OF IMMOBILIZED PROTEIN ANTIGEN IN ENZYME IMMUNOASSAY

Dresvyannikova A.A.¹, 3rd year student, **Likhachev I.V.**², junior researcher
 Leaders: ¹**Arseniev N.A.**, candidate of biological sciences, associate professor,
²**Verbov V.N.**, candidate of chemical sciences, senior researcher
¹St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation
²Federal Budgetary Institution of Science «Saint-Petersburg Pasteur Institute»,
 197101, St. Petersburg, Mira str., 14, Russian Federation
E-mail: anastasiya.dresvyannikova@spcpcu.ru

Currently, the problem of reducing the sensitivity of enzyme immunoassay is widespread. This problem can be solved by using a suitable blocking buffer, however, among the known blocking solutions, each has its own disadvantages and features of use. In the present paper, the modification of the blocking stage in ELISA is considered in order to develop the optimal composition of the blocking buffer for the detection of G antibodies to the SARS-CoV-2 coronavirus antigen. The blocking ability of sodium caseinate, polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, carboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose was tested. Among the studied samples, the ratio of sodium caseinate and polyvinyl alcohol in concentrations of 0.3% and 2%, respectively, showed the best blocking ability.

Keywords: *enzyme immunoassay (ELISA), background signal, blocking solution, protein antigen, nonspecific binding, accuracy of approximation.*

REFERENCES

1. Tarakanova Yu. N. [et al.]. Enzyme-linked immunosorbent assay: history, theory and practical use // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2019. N 3. P. 117–125 (In Russ)
2. Reihart D. V, Chistyakov V. V. Highly sensitive analytical methods in assessing the bioequivalence of drugs (review) // Chemical Pharmaceutical Journal. 2009. Vol. 43(12). P. 40–41 (In Russ)
3. OFS.1.7.2.0033.15 «Metod immunofermentnogo analiza» // Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. XIII izd. Vol. 2. 2015. Available at: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v13/vol2/> (Accessed: 21.02.2023) (In Russ)
4. Waritani T. [et al.]. An ELISA protocol to improve the accuracy and reliability of serological antibody assays // MethodsX. 2017. N 4. P. 153–165. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mex.2017.03.002>
5. Vogt Jr. R. V. [et al.]. Quantitative differences among various proteins as blocking agents for ELISA microtiter plates // Journal of immunological methods. 1987. Vol. 101(1). P. 43–50
6. Gibbs J., Kennebunk M. E. Effective blocking procedures // ELISA Tech. Bull. 2001. Vol. 3. P. 1–6.

УДК 57:579:61

**АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ,
СОДЕРЖАЩИХ ТИОГИДРАЗИДНЫЙ ФРАГМЕНТ**

Другова Е.Д., студ. 4 курса

Руководители: **Ананьева Е.П.**, кандидат биологических наук, доцент,

Яковлев И.П., доктор химических наук, профессор

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: elena.drugova@spcpcu.ru

В результате проведенного исследования был осуществлен анализ антимикробной активности синтезированных на кафедре органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета соединений, имеющих в своей структуре общий тиогидразидный фрагмент. При помощи микробиологического скрининга с использованием различных таксономических групп микроорганизмов выявлены наиболее эффективные соединения, а также обнаружена определенная корреляция между строением веществ и их антимикробным эффектом.

Ключевые слова: *противобактериальная активность, противогрибковая активность, антибиотикорезистентность, минимальная бактерицидная концентрация, тиогидразиды, сульфаниламиды.*

В настоящее время устойчивость к противомикробным препаратам представляет собой одну из ведущих глобальных проблем и входит в число десяти главных угроз, выявленных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Доказано, что уровень микробной резистентности ключевым образом влияет на эффективную профилактику и лечение различных инфекционных заболеваний.

Общее число случаев инфицирования человека устойчивыми патогенными микроорганизмами в мире постоянно растёт. Известно, что антибиотикорезистентность каждый год отнимает жизни по меньшей мере 700 000 человек. По

прогнозам ученых, к 2050 году более 10 миллионов человек будут умирать ежегодно из-за устойчивости к противомикробным препаратам, если не будут приняты меры по предупреждению развития резистентности [1].

Дополнительную сложность в лечении инфекционных заболеваний вносит наличие у некоторых микроорганизмов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), а также абсолютной лекарственной устойчивости (АЛУ). Результаты изучения резистентности грамположительных палочковидных бактерий *Mycobacterium tuberculosis* показали устойчивость данных микроорганизмов к широкому спектру препаратов, таких как стрептомицин, изониазид, рифампицин, этамбутол, канамицин, протиионамид, капреомицин, офлоксацин. Также у микобактерий туберкулеза выявлены очень высокие темпы роста множественной лекарственной устойчивости [2].

Кроме того, отмечается также и распространенная резистентность грибов к различным лекарственным препаратам. Например, резистентность *Candida auris* ко многим антифунгальным веществам и сниженная чувствительность к полиенам, азолам и эхинокандинам привлекает особое внимание научного сообщества, так как количество летальных исходов при вызванных ею госпитальных инфекциях может достигать до 72 %. [3].

Принимая во внимание все вышесказанное, становится очевидным, что поиск новых потенциально активных молекул лекарственных препаратов с широкими синтетическими возможностями все более актуален.

В научных публикациях встречаются упоминания об исследовании антимикробной активности различных групп азот-, кислород- и серосодержащих органических соединений. Были рассмотрены противомикробные свойства N-арилиден(алкилиден)гидразидов карбоксиметилалгиновой (КМАК) кислоты [4]. Исследование показало, что гидразид КМАК неактивен в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*, а также грибов *Candida albicans*, в то время как полимерные гидразоны действуют на *St. aureus* и *C. albicans*.

Подавляющее большинство проверенных арилиденгидразидов акридонуксусной кислоты проявляет активность в отношении дрожжеподобных грибов *Candida albicans*, лишь одно из изучаемых соединений оказывает цидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии [5].

Микробиологический скрининг 3-пиррол-1-илтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты [(фенил-,1,3-бензодиоксол-5-ил)метил]гидразидов и соответствующих гидразонов показал, что некоторые из данных соединений подавляют рост как грамположительных стафилококков, так и грамотрицательных эшерихий [6].

Целью данной работы является исследование новых соединений, имеющих в своей структуре тиогидразидный фрагмент и потенциально обладающих антимикробной активностью.

В задачи работы входит проведение микробиологического скрининга вышеупомянутых веществ с использованием бактерий *Staphylococcus aureus* и грибов *Candida albicans*, определение их противобактериальной и противогрибковой активности, выявление закономерностей влияния строения соединений на их антимикробное действие.

Материалы и методы. Антимикробное действие полученных на кафедре органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета соединений исследовалось в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 и грибов *Candida albicans* ATCC 10231. В основе работы лежал метод серийных разведений с использованием жидкой питательной среды (ПС) с последующим культивированием определенное время при необходимой температуре и проведением высева на агаризованные ПС. Высев производился для установления вида антимикробного действия (цидное или статическое).

Работа велась с растворами веществ концентрацией 2000 мкг/мл. Растворы готовили в органическом растворителе диметилсульфоксиде (ДМСО), так как изучаемые вещества не растворимы в воде. Для приготовления исходных растворов к навеске веществ массой 4 мг добавляли 2 мл ДМСО.

В качестве питательных сред для бактерий применяли мясопептонный агар (МПА) в качестве твердой питательной среды и мясопептонный бульон (МПБ) в качестве жидкой питательной среды. Для грибов использовали соответственно агар и бульон Сабуро.

Работа проводилась строго в асептических условиях, вблизи пламени спиртовки.

В контрольную пробирку и в экспериментальные пробирки с помощью пипетки вносили 1 мл жидкой ПС. Из пробирки с исходным раствором веществ в диметилсульфоксиде (с концентрацией 2000 мкг/мл) отбирали 1 мл раствора, переносили в первую экспериментальную пробирку, концентрация вещества в которой становилась равной 1000 мкг/мл. Аналогично проводили серию двукратных разведений до получения конечной концентрации вещества 2 мкг/мл. Данные операции аналогично выполняли для каждого исследуемого соединения.

Затем готовили взвесь клеток микроорганизмов. Микробиологической петлей культуру со скошенного агара переносили в пробирку с 5-7 мл стерильной воды. Для сравнения использовали стандарт мутности (10^9 кл/мл). 0,1 мл стандартной суспензии переносили пипеткой в пробирку с 9,9 мл стерильной воды, получая взвесь с концентрацией 10^7 кл/мл, 0,5 мл которой далее вносили в пробирку с 4,5 мл воды. В результате проведенных операций концентрация микроорганизмов в конечной суспензии составляла 10^6 кл/мл. 0,1 мл данной взвеси пипеткой переносили во все экспериментальные пробирки и в контрольную пробирку.

Пробирки со *Staphylococcus aureus* инкубировали 24 часа при 37 °С, пробирки с *Candida albicans* – 48 часов при 24 °С.

Для веществ, образующих неокрашенные растворы, результаты учитывали визуально в сравнении с контролем. Минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) считалась концентрация вещества в последней пробирке, где отсутствовал видимый рост бактерий или грибов.

Из пробирок, в которых не наблюдался видимый рост микроорганизмов, делали высев микробиологической петлей на чашку Петри с питательной средой (штрихом от центра к периферии). В случае окрашенных растворов, визуальное определение мутности, соответствующей росту микроорганизмов, в которых невозможно, высев производился из всех

пробирок. Из контрольной пробирки также осуществляли высев. Чашки Петри инкубировали аналогично 24 часа при 37 °С при работе с бактериями и 48 часов при 24 °С при работе с грибами.

После инкубации отмечали рост или отсутствие его в местах посева. Минимальной бактерицидной концентрацией (МБК) считалась наименьшая концентрация вещества, при посеве которой рост на плотной питательной среде отсутствовал.

Результаты и обсуждение. Был проведен скрининг органических соединений, имеющих в своем составе связи N-N, C-N, C=S, C-O. Данные соединения были выбраны, так как имеют определенную структурную схожесть с другими производными гидразина – гидразидами и гидразонами, высокая антимикробная активность которых доказана [4-6]. Анализу подвергались структуры (рис. 1), водород у терминального атома азота которых замещен на арильный радикал (фенил или 2-метилфенил), а у терминального атома кислорода – на алкильный (вещества I, II) или бензильный (вещество III).

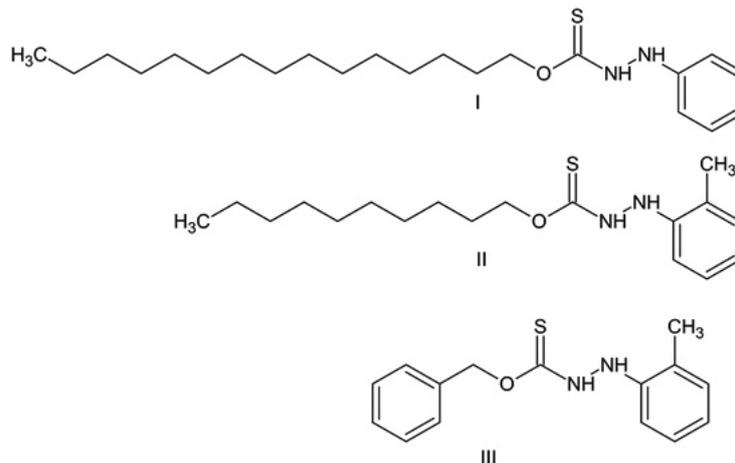


Рисунок 1. Структурные формулы гидразинкарботиоатов: О-пентадецил-2-фенилгидразинкарботиоата (I), О-децил-2-(2-метилфенил)гидразинкарботиоата (II), О-бензил-2-(2-метилфенил)гидразинкарботиоата (III)

Результат эксперимента (таблица) показывает, что О-бензилгидразинкарботиоат (III) проявляет значительно большую антибактериальную активность, чем О-алкилгидразинкарботиоаты (I, II). В то же время активность О-алкил производных в отношении *St. aureus* не зависит от длины алифатической цепи (от степени их липофильности).

В отношении грибов *C. albicans* соединение II имеет наименьшую активность, равную 125 мкг/мл, в то время как вещества I и III имеют МБК, не превышающую 31 мкг/мл. Таким образом, увеличение длины углеводородного радикала при атоме кислорода и присутствие в составе радикала ароматического фрагмента увеличивает противогрибковое действие данных веществ.

Сходным строением с представленными выше веществами обладают структуры IV и V (рис. 2). Данные соединения также содержат тиогидразидный фрагмент, в их структуре присутствуют связи N-N, C-N, C=S.

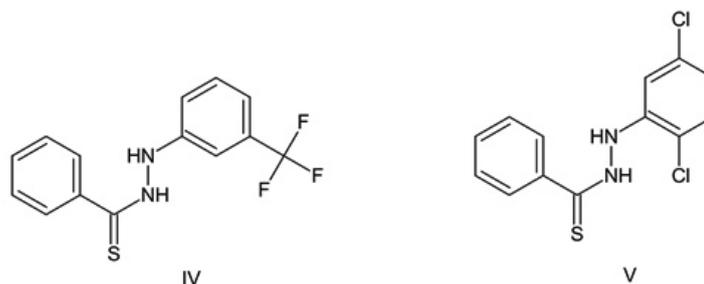


Рисунок 2. Структурные формулы веществ IV-V

В результате их исследования установлено, что вещество V, имеющее заместитель 2,5-дихлорфенил у атома азота проявило более высокую активность, чем вещество IV, содержащее у этого атома заместитель 3-трифторметилфенил (таблица). Также соединение V оказывает губительное действие на грибы (МБК для *C. albicans* не превышает 31 мкг/мл).

Результаты скрининга вещества VI (рис. 3), имеющего в своем составе пиридиновый фрагмент, показали наличие у соединения умеренной противогрибковой активности (МЦК в отношении *C. albicans* равна 62,5 мкг/мл) и отсутствие выраженной противостафилококковой активности (таблица).

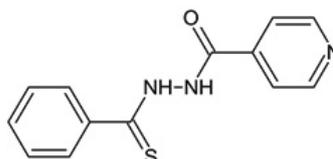


Рисунок 3. Структурная формула N'-(бензолкарботиоил)пиридин-4-карбогидразида (вещество VI)

В целях увеличения антимикробного действия соединений с тиогидразидным фрагментом была проведена их модификация путем введения бензолсульфонамидной группировки (вещества VII-IX, рис. 4). Сульфаниламиды являются известными противомикробными препаратами, подавляющими размножение бактерий.

Также был синтезирован 4-гидразинилбензол-1-сульфонамид (вещество X, рис. 4) – структура, содержащая связи N-N, C-N, но не имеющая связи C=S.

По результатам проведенного анализа, наиболее активным является вещество X, ингибирующее рост золотистого стафилококка в концентрации 16 мкг/мл (таблица). Данное соединение, в отличие от других проверенных веществ-производных сульфаниламидов, содержит монозамещенный гидразиновый фрагмент. Вероятно, наличие именно этого фрагмента увеличивает активность соединения X по сравнению с соединениями VII-IX.

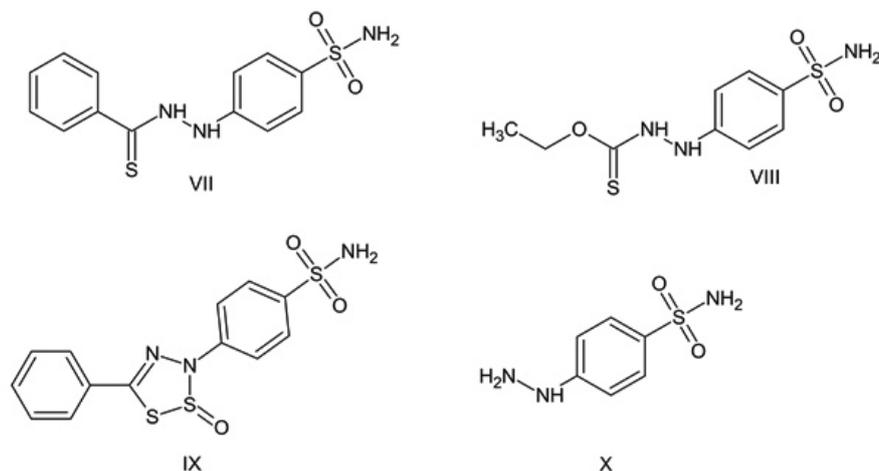


Рисунок 4. Структурные формулы веществ VII-X – производных сульфаниламидов

Таблица – Антибактериальная активность исследуемых соединений

№ вещества	<i>St. aureus</i>	
	МИК, мкг/мл	МБК, мкг/мл
I	16	31
II	16	31
III	4	8
IV	62,5	125
V	16	31
VI	62,5	125
VII	125	250
VIII	125	250
IX	62,5	125
X	16	31

Заключение. В результате проделанной работы были получены данные о противомикробном действии соединений, содержащих тиогидразидный фрагмент. Выявлены наиболее активные вещества, сделаны выводы о связи между структурами соединений и их действием на микроорганизмы.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.27.00 Микробиология

76.03.43 Медицинская микробиология

ЛИТЕРАТУРА

- O'Neill J. [et al.]. Review on antimicrobial resistance: tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations // Review on antimicrobial resistance: tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016. 80 p.
- Кибрик Б. С. [и др.]. Множественная резистентность микобактерий к антибактериальным препаратам у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания // Антибиотики и химиотерапия. 2013. Т. 58. N 11-12. С. 23-25.
- Иванов А. А., Куличенко Т. В. Candida auris: проблемы диагностики и лечения // Вопросы современной педиатрии. 2020. Т. 19. N 1. С. 20-25.
- Косарева Д. Н., Ананьева Е. П., Иожеп А. А. Антимикробная активность N-арилден(алкилден)гидразидов карбоксиметилаланиновой кислоты // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019. Т. 8. N 3. С. 30-34.

5. Маркович Ю. Д. [и др.]. Синтез и исследование биологической активности арилиденгидразидов акридонуксусной кислоты // Ученые записки. Электронный научный журнал Курского государственного университета. 2013. N 3(27). С. 6-14.
6. Костенко Е. С. [и др.]. Синтез и антибактериальная активность 3-пиррол-1-илтиено [2, 3-б] пиридин-2-карбоновой кислоты [(фенил-, 1, 3-бензодioxол-5-ил) метилени] гидразидов // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49. N 4. С. 28-32.

SUMMARY

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF COMPOUNDS CONTAINING THIOHYDRAZIDE FRAGMENT

Drugova E.D., 4th year student

Scientific supervisors: Ananieva E.P., candidate of biological science, docent,

Yakovlev I.P., doctor of chemical sciences, professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: elena.drugova@spcpcu.ru

As a result of the study, the antimicrobial activity of synthesized at the Department of Organic Chemistry of the St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University organic compounds having a common thiohydrazide fragment in their structure was analyzed. Microbiological screening using various taxonomic groups of microorganisms revealed the most effective compounds. A certain correlation between the structure of substances and their antimicrobial effect was also found.

Keywords: *antibacterial activity, antifungal activity, antibiotic resistance, minimum bactericidal concentration, thiohydrazides, sulfonamides.*

REFERENCES

1. O'Neill J. [et al.]. Review on antimicrobial resistance: tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations // Review on antimicrobial resistance: tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016. 80 p.
2. Kibrik B. S. [et al.]. Multiple resistance of mycobacteria to antibacterial drugs in newly diagnosed patients with respiratory tuberculosis // Antibiotics and Chemotherapy. 2013. V. 58(11-12). P. 23-25. (in Russ)
3. Ivanov A. A., Kulichenko T. V. Candida auris: problems of diagnosis and treatment // Questions of modern pediatrics. 2020. Vol. 19(1). P. 20-25. (in Russ)
4. Kosareva D. N., Ananyeva E.P., Iozep A.A. Antimicrobial activity of N-arylidene(alkylidene)hydrazides of carboxymethylalginic acid // Development and registration of medicines. 2019. Vol. 8(3). P. 30-34. (in Russ)
5. Markovich Yu. D. [et al.]. Synthesis and study of the biological activity of arylidene hydrazides of acridoneacetic acid // Uchenye zapiski. Electronic scientific journal of Kursk State University. 2013. N 3(27). P. 6-14. (in Russ).
6. Kostenko E. S. [et al.]. Synthesis and antibacterial activity of 3-pyrrol-1-ylthieno [2, 3-b] pyridine-2-carboxylic acid [(phenyl-, 1, 3-benzodioxol-5-yl) methylene] hydrazides // Chemistry and Pharmaceutical Journal. 2015. Vol. 49(4). P. 28-32. (in Russ)

УДК 61:615.2

ПОДХОД К РАЗРАБОТКЕ НАБОРА РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ОДНОВРЕМЕННОГО ТЕСТИРОВАНИЯ СЕМИ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ермолаева А.А.¹, студ. 3 курсаРуководители: Арсениев Н.А.¹, к.б.н., доцент, Вербов В.Н.², к.х.н., с.н.с.¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

² Федеральное бюджетное учреждение науки

«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»

197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anastasiya.ermolaeva@spcpcu.ru

В данной работе рассматривалась возможность разработки тест-системы для одновременного определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) для грибов рода *Candida* к семи известным и распространенным антимикотикам (амфотерицин В, клотримазол, миконазол, кетоконазол, итраконазол, флуконазол, вориконазол) в концентрациях, позволяющих оценить исследуемые штаммы как чувствительные, с промежуточной резистентностью, или резистентные.

Ключевые слова: *минимальная подавляющая концентрация, чувствительность, противогрибковые препараты (ПГП), механизм действия.*

На состояние иммунореактивности современного человека в последнее десятилетия сказались серьезные экологические изменения. Это является одной из глобальных причин роста грибковых заболеваний, которыми сегодня, по данным Всемирной организации здравоохранения, страдает каждый пятый житель планеты. Чаще проявления

ми грибковых заболеваний являются различные локальные поражения кожи, ногтей, слизистых оболочек полости рта, кишечника, уретры и влагалища, но при серьезных нарушениях может наступить генерализация процесса, и тогда грибковые заболевания приобретают жизнеугрожающий характер. Факторами риска возникновения грибковой инфекции являются длительная антибиотикотерапия и снижение защитных сил организма. Стоит отметить, что инвазивные грибковые поражения могут развиваться не только у больных при сильно выраженных дефектах иммунореактивности, но и у пациентов с любыми хирургическими заболеваниями в случае осложненного течения послеоперационного периода, реанимационных мероприятий, интенсивной терапии, длительной искусственной вентиляции легких. Наиболее распространенным видом микоза является кандидоз. Основным возбудителем кандидоза является *Candida albicans* [3, 6]. Этим видом грибов вызывается более 80% кандидозов. Однако инфекция может быть вызвана и другими видами: *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitanae* [4]. Кандидоз в зависимости от степени поражения может быть классифицирован как поверхностный и глубокий. Поверхностный кандидоз включает орофарингеальный, кожный, мочеполовой и характеризуется поражением соответствующих слизистых. Наиболее опасен глубокий кандидоз [9], составляющий основной спектр кандидозных инфекций у иммунокомпрометированных больных, который может быть классифицирован как фунгемия, диссеминированный кандидоз и кандидоз отдельных органов [13]. С 60-70-е гг. огромные усилия медиков всего мира были направлены на разработку методов диагностики этих опасных осложнений, так как ранняя диагностика остается основным критическим моментом, определяющим успех в ведении больного [5, 10, 11, 12, 13, 14].

Целью и задачами данной работы является обоснование и проверка подходов к разработке набора реагентов для одновременного тестирования семи противогрибковых препаратов.

Разработка набора предполагает выполнение следующих поисковых исследовательских работ:

1. Получить растворимые формы противогрибковых препаратов (ППП).
2. Разработать способ получения стрипов с серийными разведениями антимикотиков.
3. Разработать состав селективной питательной среды.
4. Оптимизировать состав индикаторной смеси для визуального учета результатов.
5. Проанализировать эффективность работы полученной тест-системы, позволяющей одновременно определить чувствительность грибов рода *Candida* к противогрибковым препаратам.

Для разработки тактики выполнения этих работ был проведен поиск и анализ литературных данных.

Механизм действия противогрибкового препарата – это важная часть в изучении чувствительности микроорганизма и соответственно в разработке тест-системы [2]. По литературным данным был проанализирован механизм действия выбранных антимикотиков [2, 4, 7, 8]. Рассмотренные антимикотики классифицируются по механизму действия следующим образом: амфотерецин В – это ППП нарушающий клеточную мембрану, а клотримазол, миконазол, вориконазол; кетоконазол, флуконазол и итраконазол – это ППП ингибирующие синтез эргостерола.

Амфотерецин В. Механизм действия заключается в необратимом связывании с эргостеролом клеточной мембраны грибов [7]. Это приводит к образованию пор в мембране, нарушению проницаемости. Повреждение барьерной функции мембраны, исчезновение протонного градиента, потеря мелких клеточных составляющих ведут к дезорганизации метаболизма и в конечном счете к гибели клетки гриба. В значительно меньшей степени амфотерицин связывается с другими стеролами, например с холестерином клеточной мембраны человека. Этим, как полагают, обусловлены побочные и токсические эффекты препарата. Помимо изменения проницаемости амфотерицин вызывает реакции перекисного окисления, приводящие к повреждению клеточной мембраны грибов. Амфотерицин имеет широкий спектр действия, охватывающий большинство возбудителей микозов человека, включая *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* и *Paracoccidioides brasiliensis* [1, 4, 6, 15].

Клотримазол. Как азольные средства, клотримазол подавляет синтез эргостерола за счет действия на фермент 14 α -деметилазу ланостерола. Описаны другие механизмы, в частности подавление респираторных систем, метаболизма пуринов, триглицеридов и фосфолипидов. Эффект клотримазола преимущественно фунгистатический, дополняется фунгицидным в больших концентрациях. Очень широкий спектр действия клотримазола, включающий не только многие грибы: дерматофиты, *Candida spp.*, *Malassezia spp.*, но и возбудитель эризмоза, грамположительные кокки, трихомонады, позволяет применять этот препарат при многих инфекциях кожи и слизистых [1, 4, 6].

Миконазол. Как и другие препараты из группы азолов, миконазол нарушает синтез эргостерола за счет подавления деметилазы ланостерола. Это проявляется фунгистатическим эффектом. Кроме того, миконазол обладает фунгицидным действием, дезорганизуя липидный бислой мембраны. Спектр действия миконазола нитрата широкий, и включает *Candida spp.*, *Malassezia spp.*, дерматофиты, а также некоторые грамположительные бактерии [1, 4, 6].

Флуконазол. Как и другие препараты группы азолов, флуконазол угнетает образование эргостерола, основного компонента мембраны грибов, действуя на фермент 14 α -деметилазу, входящий в систему цитохрома P450 [8]. Нарушение биосинтеза за мембраны обуславливает фунгистатический эффект препарата, а в более высоких концентрациях повреждения мембраны, в ходе перекисного окисления и других процессов, приводит к гибели клетки гриба. В отличие от других азольных препаратов, флуконазол обладает высокой специфичностью по отношению к зависимым от цитохрома P450 ферментам грибов. Поэтому при использовании флуконазола не наблюдаются побочное действие на синтез стероидов и другие метаболические процессы, связанные с этими цитохромами. Флуконазол имеет относительно широкий спектр действия, включающий большинство видов *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *дерматофиты*, *Malassezia furfur* и «классические» диморфные возбудители *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* [1]. Среди грибов рода *Candida* наиболее чувствительными к флуконазолу являются *C. albicans*, а также *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* (их

МПК составляет в среднем 1,0 мг/л [3, 4, 6]. Устойчивыми считают штаммы *C. krusei*, в меньшей степени *C. glabrata*, данных пока недостаточно [15].

Итраконазол. Как и другие препараты из группы азолов, итраконазол угнетает синтез эргостерола за счет действия на зависимый от системы цитохрома P450 фермент 14 α -деметилазу. Нарушение образования эргостерола, формирующей мембрану гриба, проявляется как фунгистатический эффект [8]. Фунгицидный эффект итраконазола, по-видимому, не связан с нехваткой эргостерола. Итраконазол действует на зависимые от цитохрома P450 реакции гораздо специфичнее (только на систему P450 3A4), чем производные имидазола, например кетоконазол. Поэтому в терапевтических дозах итраконазол не оказывает заметного влияния на метаболизм стероидов человека. Итраконазол обладает очень широким спектром действия, фактически самым широким среди всех современных системных антимикотиков, назначаемых внутрь. Спектр действия итраконазола включает *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *дерматофиты*, *Malassezia furfur*, грибы *Dematiaceae*, *Pseudallescheria boydii* и все диморфные возбудители [1, 4, 6].

Вориконазол. Механизм действия вориконазола связан с ингибированием деметилирования 14 α -ланостерола, опосредованного через грибковый цитохром P450, который является ключевым этапом биосинтеза эргостерола [8]. Накопление 14 α -метилстерола коррелирует с последующей потерей эргостерола в грибковых клеточных мембранах, что обуславливает противогрибковую активность вориконазола. Было установлено, что вориконазол более селективен в отношении изоферментов цитохрома P450 грибов, чем в отношении различных ферментных систем цитохрома P450 млекопитающих. обладает широким спектром противогрибкового действия: активен в отношении *Candida spp.* (включая штаммы *C. krusei*, устойчивые к флуконазолу, и резистентные штаммы *C. glabrata* и *C. albicans*), а также проявляет фунгицидный эффект в отношении всех изученных штаммов *Aspergillus spp.* [1, 3, 4, 6, 15].

Кетоконазол. Механизм действия. Ингибирование стерол-14-деметилазы (изофермент цитохрома P450) грибковых клеток: нарушение синтеза эргостерина, участвующего в построении мембран грибов; нарушение накапливающимися 14 α -метилстеролами плотной упаковки углеводородных цепей фосфолипидов, необходимой для нормального функционирования мембранных белков, в том числе и ферментов дыхательной цепи [8]. Активен в отношении дрожжевых грибов *Candida spp.* (включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*), дерматофитов, плесневых грибов [1, 3, 4, 6, 15].

Для уточнения тактики подхода к разработке набора реагентов мы провели моделирование на дрожжах вида *Saccharomyces cerevisiae*. Для этого были использованы 16-луночные стрипы с сорбированными антибиотиками, модифицированная лиофилизированная среда Сабуро, масло вазелиновое 20 мл, вials для приготовления стандартного инокулята. Среди оборудования использовались термостат, поддерживающий температуру 37 \pm 1 $^{\circ}$ C, 32 \pm 1 $^{\circ}$ C, дозаторы пипеточные, горелка газовая (спиртовка), вода дистиллированная, плотная питательная среда Сабуро, физиологический раствор. При проведении анализа использовался метод сорбирования антимикотиков в лунках стрипов. Модифицированная питательная среда Сабуро обеспечивает оптимальные условия для роста основных патогенных дрожжеподобных грибов [10]. Система индикаторов (Azur du Perou), входящая в состав среды позволяет визуально интерпретировать результаты по изменению цвета среды [10]. В лунки стрипов были сорбированы разные антимикотики в различных концентрациях. В результате моделирования подтвердили [10], что после внесения в лунки инокулята сорбированные антимикотики растворяются. В тех лунках, где антимикотики подавляют рост дрожжеподобных грибов, изменения исходного цвета среды не происходит. В лунках, в которых антимикотики не подавляют рост дрожжеподобных грибов, происходит изменение цвета сред. Соответственно тактика проведения будущих экспериментальных работ верна.

Заключение. В результате анализа литературных источников и результатов частичного моделирования процесса определен и обоснован научный подход к разработке набора реагентов для одновременного тестирования семи противогрибковых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фролова Я. Н., Морозова М. А., Диденко И. В. Видовой спектр и чувствительность к противогрибковым препаратам дрожжей рода *Candida*, выделенных из разных источников // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97. № 3. Р. 204-207.
2. Ахапкина И. Г. [и др.]. Эффективность антифунгальных препаратов в отношении грибов рода *Candida*, выделенных в Московском регионе // Антибиотики и химиотерапия. 2020. Т. 65. № 3-4. Р. 16-22.
3. Тимохина Т. Х. [и др.]. Чувствительность *Candida albicans*, выделенных из различных биотопов, к антимикотическим препаратам // Проблемы медицинской микологии. 2008. Т. 10. № 2. Р. 83-84.
4. Ананьева М. Н. Чувствительность разных представителей рода *Candida* к антимикотикам // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2019. Т. 19. № 1(65). С. 48-51.
5. Евсеев А. А. Современные принципы диагностики и лечения вагинального кандидоза // Вестник репродуктивного здоровья. 2009. № 2. С. 20-25
6. Sudbery P. E. Growth of *Candida albicans* hyphae // Nat Rev Microbiol. 2011. № 9. Р. 737-748. doi: 10.1038/nrmicro2636. PMID: 21844880.
7. Омельчук О. А., Тевяшова А. Н., Щекотихин А. Е. Успехи в разработке противогрибковых препаратов на основе полиеновых макролидных антибиотиков // Russian Chemical Reviews. 2018. Т. 87. № 12. С. 1206-1225.
8. Клишко Н. Н., Колбин А. С. Перспективы использования новых системных противогрибковых препаратов в педиатрии (обзор литературы) // Проблемы медицинской микологии. 2005. Т. 7. № 3. С. 3-11.
9. Оганесян Э. Г. [и др.]. К вопросу о проблемах идентификации *Candida auris* // Проблемы медицинской микологии. 2022. Т. 24. № 3. С. 54-61.

10. Романюк Т. Н. [и др.]. Разработка и апробация тест-системы семейства Флороценоз для выявления, определения концентрации и видовой дифференциации грибов рода *Candida* // Сборник научных трудов к 50-летию Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора. 2013. С. 260-265.
11. Елинов Н. П. [и др.]. *Candida*. Кандидоз. Лабораторная диагностика. 2010.
12. Кубась В. Г. Этиология, патогенез и лабораторная диагностика кандидоза // Методические рекомендации. Санкт-Петербург. 2006. С. 26-29.
13. Клишко Н. Н. Диагностика и лечение кандидемии и острого диссеминированного кандидоза // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5. № 6. С. 342-346.
14. Аравийский Р. А., Клишко Н. Н., Васильева Н. В. Диагностика микозов. 2004.
15. Кулько А. Б. Исследование чувствительности к противогрибковым препаратам клинических штаммов *Candida glabrata*, выделенных от больных туберкулезом легких // Успехи медицинской микологии. 2014. Т. 12. С. 184-186.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A SET OF REAGENTS FOR SIMULTANEOUS TESTING ANTIFUNGAL DRUGS

Ermolaeva A.A.¹, 3rd year student

Leaders: **Arsenyev N.A.**¹, candidate of biological sciences, associate professor¹, Associate Professor,

Verbov V.N.², candidate of chemical sciences, Senior Researcher

¹St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

² Federal Budgetary Institution of Science

«St. Petersburg Scientific-research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur»

197101, St. Petersburg, Mira str., 14, Russian Federation

E-mail: anastasiya.ermolaeva@spcpcu.ru

This article considers the possibility of using a test system for simultaneous determination of MSC for fungi of the genus *Candida* to seven known and common antimycotics in concentrations that allow us to evaluate the studied strains as sensitive, with intermediate resistance, or resistant: amphotericin B, clotrimazole, miconazole, ketoconazole, itraconazole, fluconazole, voriconazole.

Keywords: *minimum suppressive concentration, sensitivity, antifungal drugs, mechanism of action.*

REFERENCES

1. Frolova Y. N., Morozova M. A., Didenko I. V. «Species spectrum and sensitivity to antifungal drugs of the yeast genus *Candida*, isolated from different sources» hygiene and sanitation. Vol. 97. № 3. P. 204-207. (In Russ)
2. Akhapkina I. G., Glushakova A.M., Rodionova E. N., and Kachalkin A.V. «Effectiveness of antifungal drugs in relation to fungi of the genus *Candida*, highly isolated in the Moscow region» antibiotics and chemotherapy. 2020. Vol. 65. № 3-4. P. 16-22. (In Russ)
3. Timokhina T. Kh., Nikolenko M. V., Varnitsyna V. V., and Yanina M. V. «Sensitivity of *Candida albicans* isolated from various biotopes to antimycotic drugs» problems of Medical Mycology. 2008. Vol. 10. № 2. P. 83-84. (In Russ)
4. Ananyeva M. N. «Sensitivity of different representatives of the genus *Candida* to antimycotics» actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian medical dental Academy. 2019. Vol. 19. № 1 (65). P. 48-51. (In Ukr)
5. Evseev A. A. *Sovremennye Principi diagnostiki i lecheniya vaginal candidiasis* [modern principles of diagnosis and treatment of vaginal candidiasis. repr.. 2009. № 2. P. 20-25 (In Russ)
6. Sudbery P. E. Growth of *Candida albicans* hyphae // *Nat Rev Microbiol.* 2011. № 9. P. 737-748. doi: 10.1038/nrmicro2636.
7. Omelchuk O. A., Tevyashova A. N., Shchekotikhin A. E. Successes in the development of antifungal drugs based on polyene macrolide antibiotics // *Russian Chemical Reviews*. 2018. Vol. 87(12). P. 1206-1225. (In Russ)
8. Klimko N. N., Kolbin A. S. Prospects for the use of new systemic antifungal drugs in pediatrics (literature review) // *Problems of medical mycology*. 2005. Vol. 7(3). P. 3-11. (In Russ)
9. Oganessian E. G. [et al.]. On the issue of identification problems of *Candida auris* // *Problems of medical mycology*. 2022. Vol. 24(3). P. 54-61. (In Russ)
10. Romanyuk T. N. [et al.]. Development and approbation of a test system of the Florocenosis family to identify, determine the concentration and species differentiation of fungi of the genus *Candida* // Collection of scientific papers dedicated to the 50th anniversary of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор. 2013. P. 260-265. (In Russ)
11. Elinov N. P. [et al.]. *Candida*. Candidiasis. Laboratory diagnostics. – 2010. (In Russ)
12. Kubas V. G. Etiology, pathogenesis and laboratory diagnostics of candidiasis // *Methodological recommendations*. St. Petersburg. 2006. P. 26-29. (In Russ)
13. Klimko N. N. Diagnostics and treatment of candidemia and acute disseminated candidiasis // *Consilium medicum*. 2003. Vol. 5(6). P. 342-346. (In Russ)
14. Araviyskiy R. A., Klimko N. N., Vasilyeva N. V. Diagnostics of mycoses. 2004. (In Russ)
15. Kulko A. B. Investigation of sensitivity to antifungal drugs of clinical strains of *Candida glabrata* isolated from patients with pulmonary tuberculosis // *Advances in medical mycology*. 2014. Vol. 12. P. 184-186. (In Russ)

БИОТЕХНОЛОГИЯ: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ

Ермолов В.К., студ. 4 курса

Научные руководители: **Майстренко В.А.**, ассистент, **Малахова А.Ю.**, канд. фарм. наук, старший преподаватель
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
E-mail: vitalij.ermolov@spcru.ru

В данной работе мы обсудим использование биотехнологии и её перспективы в области здравоохранения. Был проведен анализ основных методов биотехнологии, применяемых в разработке лекарственных средств. Было установлено, что биотехнологические достижения здравоохранения повышают параметры эффективности и безопасности лечения, а также значительно сокращают использование неэффективных методов лечения и возникновение побочных реакций.

Ключевые слова: биофармацевтика, наномедицина, наночастицы, РНК-интерференция, генная терапия, камера-таблетка, «лаборатория на чипе».

Стремительные темпы развития биотехнологии привели к широкомасштабной революции в системе здравоохранения. Открытия в области молекулярной биологии, геномики, клеточной и тканевой инженерии, открытия новых лекарств и методов доставки обещают улучшить здравоохранение за существенного расширения терапевтических и диагностических возможностей. Появляются методы лечения, которые имеют гораздо меньше побочных эффектов и инновационные диагностические средства, которые быстрее и меньше по размеру с гарантированной точностью. За последнее десятилетие темпы биотехнологических исследований заметно ускорились, а масштабы и расходы на биотехнологические исследовательские предприятия существенно выросли.

Биофармацевтика – это область изучения биофармацевтических препаратов, которые представляют собой не что иное, как медицинские препараты, изготовленные с использованием биотехнологии [1]. Подавляющее большинство биофармацевтических продуктов представляют собой фармацевтические препараты, полученные из различных форм жизни. Сегодня примерно каждое четвертое новое лекарство, представленное таким образом на рынке, является биофармацевтическим.

Классификация биофармацевтических препаратов:

1. Факторы свёртывания крови (фактор VIII и фактор IX)
2. Тромболитические средства (активатор тканевого плазминогена)
3. Гормоны (инсулин, глюкагон, гормон роста, гонадотропины)
4. Кроветворные факторы роста (эритропоэтин, колоннестимулирующие факторы)
5. Интерфероны (Интерфероны- α , β , γ)
6. Продукты на основе интерлейкина (интерлейкин-2)
7. Вакцины (поверхностный антиген гепатита В)

Преимущества биофармацевтических продуктов:

1. Высокая эффективность
2. Высокая специфичность
3. Меньше побочных эффектов
4. Отсутствие канцерогенности
5. Безопасность
6. Легкое коммерческое производство.

Целью и задачами данной работы является ознакомление с основными перспективными направлениями биотехнологии, их вкладом в развитие медицины и фармации.

Интеграция с нанотехнологиями, информационными технологиями привела к разработке инновационных и революционных приложений в здравоохранении. В настоящее время достижения биотехнологии внедряются в различные области здравоохранения, в том числе: биофармацевтические препараты, диагностические тесты, замещение тканей системы доставки лекарств и т. д.

Все существующие на сегодняшний день заболевания можно описать с точки зрения изменений на молекулярном уровне, что послужило стимулом развития наномедицины [2]. Учитывая важность доставки лекарств в лечении заболеваний и поддержании здоровья, медленно и неуклонно она становится самостоятельной областью исследований. Основная цель исследователей состоит в том, чтобы разработать адресные и безопасные системы доставки лекарств, которые улучшат эффективность некоторых классических лекарств, уже имеющихся на рынке, и, кроме того, будут иметь значение для разработки и успеха новых стратегий лечения, таких как пептиды и белки и РНК-интерференционная терапия [3, 4].

Наночастицы представляют собой изолированные твёрдофазные композиты, размер которых обычно составляет от 1 до 100 нанометров. Они имеют преимущества в качестве носителей лекарственных средств, включая снижение токсического действия, высокую биодоступность и их способность модифицироваться для конкретных тканей или клеток. В связи с развитием нанотехнологий, сопровождаемым достижениями в биотехнологии и медицине, число клинических испытаний, посвященных наночастицам для доставки лекарств, растет. Некоторые наночастицы сыграли решающую роль в разработке и производстве двух вакцин против COVID-19 – Pfizer и Moderna, – которые сейчас широко используются.

Существует множество различных классификаций наночастиц в зависимости от их типа. Мы наблюдаем белковые, полимерные, липосомальные, металлические и липидные наночастицы. В редких случаях используются наночастицы на основе кремния, основе углерода и мицеллярные наночастицы (рис. 1) [5, 6]. Круговая диаграмма А представляет типы наночастиц в клинических испытаниях с 2002 по 2016 год [7, 8, 9]. В этот период наиболее распространенным типом наночастиц в клинических испытаниях был белок (51%). Липосомальные составы были вторыми по распространенности, но все же относительно редкими (17%). Наночастицы на основе липидов можно было встретить в 13% всех клинических испытаний за этот период. Как металлические, так и полимерные составы оказались дефицитными (12 и 5% соответственно). На диаграмме Б представлены типы наночастиц в испытаниях с 2016 по 2021 год. По сравнению с 2002–2016 гг. доля белковых наночастиц снизилась (с 51% до 26%), что можно объяснить увеличением доли липосомальных препаратов (с 17% до 44%). В составах на основе липидов также наблюдалось небольшое снижение до 8%, в то время как процентное содержание металлических и полимерных препаратов осталось практически неизменным (11% и 7% соответственно).

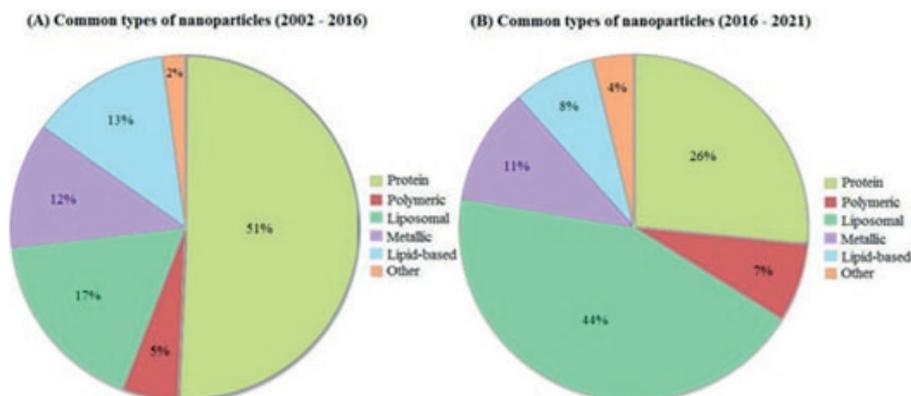


Рисунок 1. Распространенные типы наночастиц. Protein – белок; Liposomal – липосомальные составы, Lipid-based – наночастицы на основе липидов, Metallic – металлические составы, Polymeric – полимерные составы, Other – наночастицы на основе кремнезема, углерода и мицеллярные наночастицы

Применение нанотехнологий в клинической диагностике является относительно новым. Вместо поиска новых биомаркеров, как это происходит в большинстве биотехнологических исследований в области диагностики, исследования в области нанодиагностики в основном сосредоточены на расширении границ существующих диагностических методов.

Ярким примером этого являются исследования микрожидкостных систем или систем «лаборатория на чипе» с идеей объединения многочисленных процессов анализа ДНК на одном стеклянном и кремниевом чипе (рис. 2). Внутри чипа размером с обычное предметное стекло микроскопа находятся жидкостные каналы, нагреватели и все устройства, присутствующие в значительно более крупных машинах для ПЦР [10, 11].

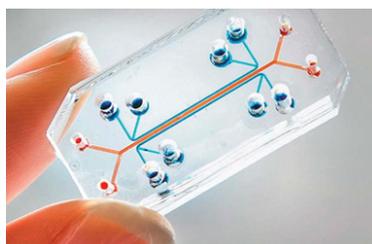


Рисунок 2. «Лаборатория на чипе»

Другим примером является «камера-таблетка», используемая для обнаружения желудочно-кишечного кровотечения (рис. 3). Внутри капсулы размером с обычный планшет находятся видеочамера, светодиод и транзистор. Изображения, снятые камерой, передаются на внешний компьютер для анализа. Это устраняет необходимость в более рискованной эндоскопии желудочно-кишечного тракта [12].

Хотя нанотехнологии открывают широкий спектр возможностей в будущем для клинической диагностики, в настоящее время нет продуктов для массового рынка. Остается увидеть, удастся ли в ближайшем будущем осуществить его великое обещание.



Рисунок 3. «Камера-таблетка»

Генная терапия – это использование ДНК в качестве фармацевтического агента для лечения болезней. В генной терапии ДНК, кодирующая терапевтический белок, упаковывается в «вектор», который используется для доставки ДНК внутрь клеток организма. Оказавшись внутри, ДНК экспрессируется клеточным механизмом, что приводит к производству терапевтического белка, который, в свою очередь, лечит болезнь пациента. К клиническим успехам последних лет относятся успешное лечение пациентов с заболеванием сетчатки, аденолейкодистрофией и болезнью Паркинсона [13].

Виды генной терапии:

1. Соматическая генная терапия: терапевтические гены переносятся в соматические клетки или тело пациента.
2. Генная терапия зародышевой линии: зародышевые клетки, т.е. сперматозоиды или яйцеклетки, модифицируют путем введения функциональных генов, которые интегрируются в их геномы. Это позволило бы терапии передаваться по наследству и передаваться последующим поколениям.
3. Превентивная генная терапия: восстановление гена с мутацией, связанной с прогрессирующим заболеванием, до проявления заболевания с целью предотвращения этого проявления.

Преимущества:

1. Генная терапия может устранить и предотвратить наследственные заболевания, такие как муковисцидоз, и является возможным лекарством от сердечных заболеваний, рака и синдрома приобретённого иммунного дефицита (СПИД) [14].
2. Дает преимущество человеку, рожденному с генетическим заболеванием, жить нормальной жизнью, заменяя нефункциональный ген функциональным.

РНК-интерференция (РНКи) стала эффективным методом нацеливания на определенные гены для подавления их активности. Как следствие, соответствующий белок больше не синтезируется. По своей природе этот механизм используется для регуляции определенных генов, а также применяется в качестве защиты от вирусов.

Исследования РНКи продемонстрировали клинический потенциал синтетических малых интерферирующих РНК (миРНК) или коротких шпилечных РНК (кшРНК) при заболеваниях полости рта, сердечно-сосудистых заболеваниях, глазных заболеваниях, раке, метаболических заболеваниях, нейродегенеративных расстройствах и многих других [15, 16].

РНКи имеет большие перспективы в области терапии рака. В недавних исследованиях подавление генов, связанных с раком, технология РНК-интерференции привела к значительным антипролиферативным эффектам в системах клеточных культур или в доклинических испытаниях на животных.

Преимущества:

1. Это естественный путь для ускорения создания нового класса инновационных лекарств, которые могут быть дополнительно разработаны, чтобы быть высокодействующими для лечения различных заболеваний.
2. Способность воздействовать на любой конкретный белок, тем самым устраняя ключевое ограничение традиционных лекарств, которые могут воздействовать только на определенные классы белков.
3. Это позволяет напрямую идентифицировать подходящие кандидаты в лекарства с использованием миРНК, которые в конечном итоге могут быть разработаны так, чтобы они были активны у широкого круга лиц.
4. Возможность избирательно истощать специфический интересующий белок в культивируемых клетках с использованием миРНК, плазмид и вирусных векторов.
5. Время и степень подавления генов можно контролировать. Следовательно, основные гены могут быть отключены на любой стадии роста, и этот подход обеспечивает большую степень гибкости.

Недостатки:

1. Прямое введение химически синтезированных миРНК в клетки ограничено непродолжительным характером их эффекта подавления активности генов и их относительной нестабильностью.
2. Молекулы, подавляющие гены, на основе нуклеиновых кислот могут воздействовать на гены, которые не считаются мишенями, и эти нецелевые эффекты обусловлены сходством последовательностей нуклеиновых кислот.
3. Специфичность РНКи-опосредованной деградация гомологичной мРНК делает эту стратегию очень склонной к развитию резистентности, поскольку простые изменения в последовательностях-мишенях могут сделать ранее эффективные триггеры миРНК абсолютно бессильными.
4. Нацеливание на белки с длительным периодом полужизни может привести к терапевтической неудаче, поскольку подавления активности на уровне транскриптов не влияет на ранее существовавшие белки.

Заключение. Биотехнология коренным образом меняет как здравоохранение, так и его эффективное предоставление. Никакая другая отрасль не находится в лучшем положении для повышения качества жизни и решения проблем, с которыми сталкивается общество, связанных с ростом населения, выбором медицинских услуг, их доступностью, эффективностью использования ресурсов, продовольственной безопасностью и проблемами окружающей среды.

Биотехнологии здравоохранения уже приносят пользу миллионам пациентов во всем мире благодаря использованию биотехнологической медицины для профилактики и лечения заболеваний, включая сердечный приступ, инсульт, рассеянный склероз, рак молочной железы, кистозный фиброз, лейкемию, диабет, гепатит и другие редкие или инфекционные заболевания. болезни.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.01.11 Современное состояние и перспективы развития

62.01.73 Статистика

ЛИТЕРАТУРА

1. Rader R. A. What is a biopharmaceutical? Part 1: (Bio) Technology-Based Definitions // BioExecutive International. 2005. P. 60-65.
2. Bayda S., Adil M., Tuccinardi T., Kordani M., Rizzolio F. The history of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine // Molecules. 2020. Vol. 25(1). P. 112.
3. Dweck M., Money Penny I., Kothari A., Seechmeister K., Brown D., Wild L., Drew P., Garmo H., Claase, J. On behalf of the trialist group SentiMAG et al. Sentinel node biopsy using a magnetic indicator versus standard technique: a multicenter SentiMAG study // Anna. Surg. Oncol. 2013. Vol. 21. P. 1237–1245.
4. Sharifianjazi F., Irani M., Esmailkhanyan A., Basley L., Asl M. S., Jan H. W., Kim S. Yu., Ramakrishna S., Shokuhimehr M., Varma R. S. Polymer incorporated magnetic nanoparticles: Applications for magnetoresponsive targeted drug delivery // Mater. scientific English B. 2021. Vol. 272. P. 115358. DOI: 10.1016/j.mseb.2021.115358
5. Ijaz I., Gilani E., Nazir A., Buhari A. Detail review on chemical, physical and green synthesis, classification, characterizations and applications of nanoparticles // Green chem. lat. 2020. Vol. 13. P. 223–245.
6. Ealias A. M., Saravanakumar M. P. A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application // IOP conf. ser. Mater. scientific English. 2017. Vol. 263(3). P. 032019.
7. Attwood M. M., Fabbro D., Sokolov A. V., Knapp S., Schioth H. B. Trends in kinase drug discovery: targets, indications, and inhibitor design // National Reverend Disc Friend. 2021. Vol. 20(11). P. 839–861.
8. Attwood M. M., Jonsson J., Rusk-Andersen M., Schioth H. B. Soluble ligands as drug targets // National Reverend Disc Friend. 2020. Vol. 19(10). P. 695–710.
9. Dambrova M. et al. Acylcarnitines: nomenclature, biomarkers, therapeutic potential, drug targets and clinical trials // Pharmacol. Rev. 2022. Vol. 74(3). P. 506–551.
10. Wu K. [et al.]. Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects // Biomedical Engineering Online. 2020. Vol. 19(9).
11. Volpatty L. R., Yetisen A. K. Commercialization of microfluidic devices // Trends in Biotechnology. 2014. Vol. 32(7). P. 347–350.
12. Schoofs N. Devière J. Van Gossum A. PillCam colon capsule endoscopy versus colonoscopy for the diagnosis of colorectal tumor: a prospective pilot study // Endoscopy. 2006. Vol. 38(10). P. 971–977.
13. Nagatsu T. Nagatsu I. Tyrosine hydroxylase (TH), its cofactor tetrahydrobiopterin (BH4), other catecholamine-related enzymes, and their human genes in relation to the drug and gene therapies of Parkinson's disease (PD): historical overview and future prospects // J Neural Transm (Vienna). 2016. Vol. 123(11). P. 1255-1278.
14. Asokan M., Rudisell R. S., Lauder M., McKee K., O'dell S., Stuart-Jones G. [et al.]. Bispecific antibodies targeting different epitopes on the HIV-1 envelope exhibit broad and powerful neutralization // J. Virol. 2015. Vol. 89(24). P. 12501–12512.
15. Thum T., Condorelli G. Long non-coding RNAs and miRNAs in cardiovascular pathophysiology // Circus. Res. 2015. Vol. 116(4). P. 751–762.
16. Nair J. K., Willoughby J. L., Chan A., Charisse K., Alam M. R., Wang K. [et al.]. Multivalent siRNA conjugated to N-acetylgalactosamine localizes in hepatocytes and induces strong RNA interference gene silencing // J. Am. Chem. Social. 2014. Vol. 136(49). P. 16958-16961.

SUMMARY

BIOTECHNOLOGY: PROMISING DIRECTIONS IN MEDICINE AND PHARMACY

Ermolov V.K., 4th year studentAcademic advisors: **Maistrenko V.A.** assistant; **Malakhova A.Y.**, Doctor of Chem. Sciences, Senior Lecturer

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: vitalij.ermolov@spcpu.ru

In this essay, we will discuss the use of biotechnology and its prospects in the field of healthcare. An analysis was made of the main methods of biotechnology used in the development of medicines. Biotechnological advances in health care have been found to improve the efficacy and safety parameters of treatment, as well as significantly reduce the use of ineffective treatments and the occurrence of adverse reactions.

Keywords: *biopharmaceutics, nanomedicine, nanoparticles, RNA-interference, gene therapy, tablet camera, «laboratory on a chip».*

REFERENCES

1. Rader R. A. What is a biopharmaceutical? Part 1: (Bio) Technology-Based Definitions // BioExecutive International. 2005. P. 60-65.
2. Bayda S., Adil M., Tuccinardi T., Kordani M., Rizzolio F. The history of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine // Molecules. 2020. Vol. 25(1). P. 112.
3. Dweck M., Money Penny I., Kothari A., Seechmeister K., Brown D., Wild L., Drew P., Garmo H., Claase, J. On behalf of the trialist group SentiMAG et al. Sentinel node biopsy using a magnetic indicator versus standard technique: a multicenter SentiMAG study // Anna. Surg. Oncol. 2013. Vol. 21. P. 1237–1245.

4. Sharifianjazi F., Irani M., Esmailkhanyan A., Basley L., Asl M. S., Jan H. W., Kim S. Yu., Ramakrishna S., Shokuhimehr M., Varma R. S. Polymer incorporated magnetic nanoparticles: Applications for magnetoresponsive targeted drug delivery // *Mater. scientific English B*. 2021. Vol. 272. P. 115358. DOI: 10.1016/j.mseb.2021.115358
5. Ijaz I., Gilani E., Nazir A., Buhari A. Detail review on chemical, physical and green synthesis, classification, characterizations and applications of nanoparticles // *Green chem. lat*. 2020. Vol. 13. P. 223–245.
6. Ealias A. M., Saravanakumar M. P. A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application // *IOP conf. ser. Mater. scientific English*. 2017. Vol. 263(3). P. 032019.
7. Attwood M. M., Fabbro D., Sokolov A. V., Knapp S., Schioth H. B. Trends in kinase drug discovery: targets, indications, and inhibitor design // *National Reverend Disc Friend*. 2021. Vol. 20(11). P. 839–861.
8. Attwood M. M., Jonsson J., Rusk-Andersen M., Schioth H. B. Soluble ligands as drug targets // *National Reverend Disc Friend*. 2020. Vol. 19(10). P. 695–710.
9. Dambrova M. et al. Acylcarnitines: nomenclature, biomarkers, therapeutic potential, drug targets and clinical trials // *Pharmacol. Rev*. 2022. Vol. 74(3). P. 506–551.
10. Wu K. [et al.]. Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects // *Biomedical Engineering Online*. 2020. Vol. 19(9).
11. Volpatty L. R., Yetisen A. K. Commercialization of microfluidic devices // *Trends in Biotechnology*. 2014. Vol. 32(7). P. 347–350.
12. Schoofs N., Devière J., Van Gossum A. PillCam colon capsule endoscopy versus colonoscopy for the diagnosis of colorectal tumor: a prospective pilot study // *Endoscopy*. 2006. Vol. 38(10). P. 971–977.
13. Nagatsu T., Nagatsu I. Tyrosine hydroxylase (TH), its cofactor tetrahydrobiopterin (BH4), other catecholamine-related enzymes, and their human genes in relation to the drug and gene therapies of Parkinson's disease (PD): historical overview and future prospects // *J Neural Transm (Vienna)*. 2016. Vol. 123(11). P. 1255–1278.
14. Asokan M., Rudisell R. S., Lauder M., McKee K., O'dell S., Stuart-Jones G. [et al.]. Bispecific antibodies targeting different epitopes on the HIV-1 envelope exhibit broad and powerful neutralization // *J. Virol*. 2015. Vol. 89(24). P. 12501–12512.
15. Thum T., Condorelli G. Long non-coding RNAs and miRNAs in cardiovascular pathophysiology // *Circus. Res*. 2015. Vol. 116(4). P. 751–762.
16. Nair J. K., Willoughby J. L., Chan A., Charisse K., Alam M. R., Wang K. [et al.]. Multivalent siRNA conjugated to N-acetylgalactosamine localizes in hepatocytes and induces strong RNA interference gene silencing // *J. Am. Chem. Social*. 2014. Vol. 136(49). P. 16958–16961.

УДК 57.085.23

СОЗДАНИЕ СТАБИЛЬНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РНК-СОДЕРЖАЩИХ ВИРУСОВ

Жукова А.А., маг. 2 года обучения

Научный руководитель: Прокофьев А.В., кандидат биологических наук, доц. НОЦ ТРБ

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: zhukova.anastasiya@spcpu.ru

Выполнены работы по получению клеточной линии НЕК293Т стабильно экспрессирующей Т7 РНК-полимеразу – постановка двух раундов трансдукции лентивирусным препаратом, селекция и получение моноклонов из пула клеток, анализа пула и клонов по уровню экспрессии мРНК целевого гена. В результате в биобанк заложены клеточный пул и пять моноклонов, уровень экспрессии гена Т7 РНК-полимеразы в которых (по мРНК) контролировался в течение трёх месяцев.

Ключевые слова: стабильная клеточная линия, Т7 РНК-полимераза, лентивирусная трансдукция, клонирование методом предельных разведений, эксперименты *in vitro*, ОТ-кПЦР.

Технология получения синтетических вариантов РНК-содержащих вирусов предполагает использование клеточной линии, экспрессирующей ДНК-зависимую РНК-полимеразу бактериофага Т7. Данный фермент позволяет собрать РНК-вирус из плазмидной ДНК, кодирующей полноразмерный вирусный геном.

Т7 РНК-полимераза высокоактивна, то есть катализирует синтез РНК на матрице ДНК с высокой скоростью. Это односубъединичный фермент, который обладает высокой селективностью (инициирует транскрипцию только со своего промотора) и не требует дополнительных белковых факторов для осуществления полного цикла транскрипции [1]. Её используют для получения РНК(+), РНК(-) и дцРНК-содержащих вирусов [2-4].

Существует два подхода к сборке РНК-вирусов с помощью Т7 РНК-полимеразы:

- 1) Ко-трансфекция двумя плазмидами одна из которых содержит ген Т7 РНК-полимеразы, а вторая – геном вируса.
- 2) Трансфекция клеточной линии со стабильной экспрессией гена Т7 РНК-полимеразы плазмидной ДНК с геномом вируса.

Первый вариант является менее продуктивным и воспроизводимым поскольку предполагает высокую эффективность трансфекции для двух генетических конструкций одновременно.

Основные преимущества использования стабильной клеточной линии состоят в:

- снижении сложности системы – проведение трансфекции одной плазмидой;
- повышении эффективности процесса;
- повышении воспроизводимости процесса;
- стабильная клеточная линия может быть использована для получения различных РНК-вирусов.

Актуальность получения клеточной линии со стабильной экспрессией T7 РНК-полимеразы обусловлена перечисленными выше преимуществами, которые принесёт ей использование, а также отсутствием такой линии в коммерческом доступе.

Целью данного исследования является выполнение работ по созданию стабильной клеточной линии НЕК293Т для получения РНК-содержащих вирусов.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Выполнить трансдукцию клеточной культуры НЕК293Т лентивирусным препаратом, несущим последовательность гена T7 РНК-полимеразы и гена устойчивости к селективному антибиотику (далее LV-T7-Ant).
2. Провести селекцию и получить моноклональные клеточные линии, экспрессирующие T7 РНК-полимеразу.
3. Оценить уровень и стабильность экспрессии целевого гена в полученных моноклонах.

Материалы и методы. Эмбриональные клетки почки человека НЕК293Т культивировали в среде ДМЕМ с глюкозой 4,5 г/л без глутамин (ПанЭко), с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (Gibco) и 4 мМ L-глутамин (ПанЭко). Полученный после трансдукции препаратом LV-T7-Ant (Ant – антибиотик для селекции) клеточный пул и клоны вели на той же среде с добавлением селективного антибиотика. Клетки инкубировали при 37°C во влажной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Пересев клеток проводили при плотности клеточного монослоя 90% с применением 0,05% раствора трипсина-ЭДТА (ПанЭко).

В качестве контроля трансдукции использовали рекомбинантный лентивирус, несущий последовательность гена T7 РНК-полимеразы и гена зеленого флуоресцентного белка (GFP) (далее LV-T7-GFP). Постановку трансдукции проводили с использованием реагента TransDux MAX™ (System Biosciences). Протокол производителя оптимизировали исходя из особенностей роста НЕК293Т.

Клетки засеивали в 6-ти луночные планшеты, после прикрепления клеток к лункам проводили постановку трансдукции. Объём вирусного препарата, необходимого на одну лунку (V, мл) рассчитывали по формуле:

$$V = \frac{MOI * S * K}{C}$$

где MOI (multiplicity of infection) – вирусная нагрузка на клетку,

LVP (lentiviral particles)/кл,

S – площадь одной лунки, см²,

K – посевная концентрация клеток, кл/см²,

C – концентрация вирусного препарата, LVP/мл.

Оптимальная MOI была выбрана по результатам предварительной титровки препарата LV-T7-GFP.

Для приготовления трансдукционной смеси смешивали TransDux™ и MAX Enhancer с культуральной средой. Непосредственно перед трансдукцией проверяли состояние клеток на планшете с помощью микроскопа. Затем в стерильных условиях ламинарного шкафа проводили замену питательной среды на трансдукционную смесь и вносили рассчитанную aliquоту вирусного препарата (за исключением лунок с интактными клетками).

Через 72 часа с помощью проточной цитометрии оценивали количество GFP-позитивных клеток после трансдукции LV-T7-GFP, а клетки после трансдукции LV-T7-Ant засеивали для дальнейшей селекции. Селекцию проводили путём культивирования в среде с добавлением селективного антибиотика. Микроскопию культуры и снимки выполняли на инвертированном микроскопе ZEISS Primovert.

Второй раунд трансдукции проводили в формате 12-ти луночного планшета не меняя остальные условия эксперимента. После культивирования полученного пула клеток в среде с селективным антибиотиком осуществляли клонирование методом предельных разведений. Для этого проводили засев 96-ти луночных планшетов из расчёта 0,5 клеток на лунку. Рост колоний контролировали путём микроскопии, при пересеве клонов (и пула) клеточные осадки передавали на анализ уровня экспрессии мРНК T7 РНК-полимеразы методом ПЦР в реальном времени со стадией обратной транскрипции (ОТ-кПЦР).

Результаты и обсуждение. Результаты оценки эффективности первого раунда трансдукции с помощью проточной цитометрии представлены на рис. 1.

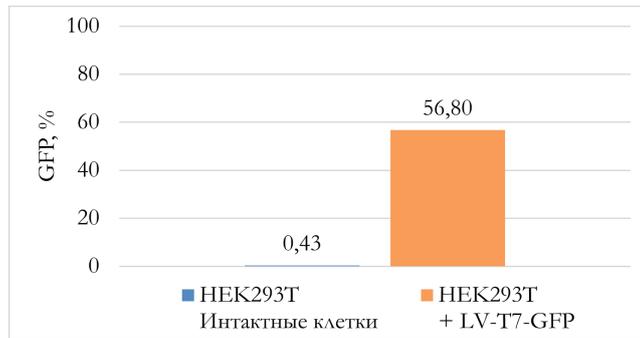


Рисунок 1. Результат трансдукции клеток HEK293T контрольным препаратом LV-T7-GFP. GFP, % – эффективность трансдукции, соответствующая проценту содержащих GFP клеток

При культивировании клеток HEK293T после первого раунда трансдукции LV-T7-Ant в среде с селективным антибиотиком, получили колонии, устойчивые к антибиотику. Снимки, полученные с помощью инвертированного микроскопа с фазовым контрастом, приведены на рис. 2.

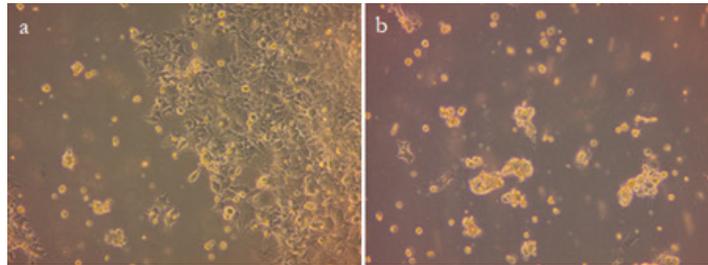


Рисунок 2. а – клетки HEK293T после первого раунда трансдукции препаратом LV-T7-Ant при культивировании в среде с добавлением селективного антибиотика, б – контроль, интактные клетки HEK293T при культивировании в тех же условиях

По результатам ПЦР аналитики пула клеток после первого раунда трансдукции препаратом LV-T7-Ant (рис. 3) было решено провести второй раунд.



Рисунок 3. Уровень экспрессии гена T7 РНК-полимеразы (мРНК) после первого раунда трансдукции HEK293T препаратом LV-T7-Ant и последующей селекции

Сводные данные по анализу уровня экспрессии гена T7 РНК-полимеразы на уровне мРНК для клеточного пула и клонов после двух раундов трансдукции приведены на рис. 4. Нами были выбраны клоны с ненулевым значением мРНК T7 РНК-полимеразы – В7, А12, Е2, С2, Н5.

Как видно по сводным результатам ПЦР аналитики полученные клоны имеют достаточно стабильный уровень экспрессии мРНК T7 РНК-полимеразы, пул же показывает рост мРНК с увеличением пассажа. Это можно объяснить генетической разнородностью пула и наличием селективного давления (ростовая среда с добавлением антибиотика) в результате чего пул постепенно обогащается клетками с наибольшим числом копий целевой конструкции, кодирующей ген T7 РНК-полимеразы и ген устойчивости к селективному антибиотику.

Исходя из полученных на последних точках контроля значений копий мРНК для пула возможно его повторное моноклонирование с целью получения клонов, экспрессирующих T7 РНК-полимеразу на более высоком уровне. На данный момент пул клеток и выбранные пять моноклонов заложены в биобанк.

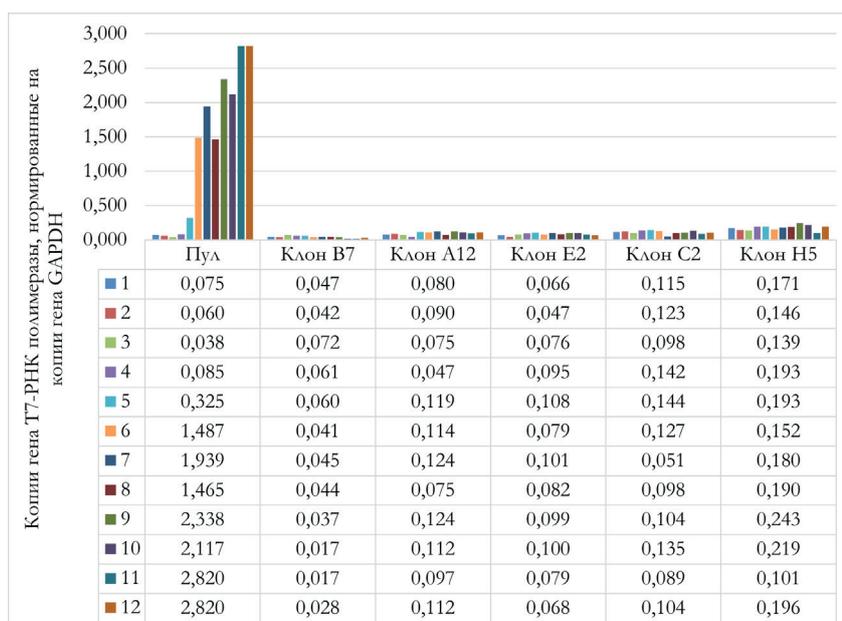


Рисунок 4. Результаты ОТ-кПЦР на уровень мРНК Т7 РНК-полимеразы в клонах и пуле клеток HEK293T после двух раундов трансдукции препаратом LV-T7-Ant (12 точек контроля)

Заключение. В ходе выполнения работы было проведено два раунда трансдукции клеточной культуры HEK293T лентивирусным препаратом, несущим последовательность гена Т7 РНК-полимеразы и гена устойчивости к селективному антибиотику, дальнейшая селекция и моноклонирование полученного пула клеток, а также аналитика пула и клонов по уровню и стабильности экспрессии мРНК Т7 РНК-полимеразы. Пять клонов со стабильным уровнем экспрессии целевого гена (по мРНК) и пул были заложены в клеточный банк.

Для обоснованного выбора клона необходима дальнейшая аналитика по содержанию белка Т7 РНК-полимеразы и проверка в восстановлении РНК-содержащих вирусов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке АО «БИОКАД».

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.33.00 Клеточная инженерия

62.33.31 Культивирование клеток и тканей человека и животных

ЛИТЕРАТУРА

1. Borkotoky S., Murali A. The highly efficient T7 RNA polymerase: a wonder macromolecule in biological realm // International journal of biological macromolecules. 2018. Vol. 118(Pt A). P. 49-56. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.05.198
2. Yeong M. Y. [et al.]. Development of a T7 RNA polymerase expressing cell line using lentivirus vectors for the recovery of recombinant Newcastle disease virus // Journal of virological methods. 2021. Vol. 291. P. 114099. doi: 10.1016/j.jviromet.2021.114099
3. Zhang G. [et al.]. A reverse genetics system for cypovirus based on a bacmid expressing T7 RNA polymerase // Viruses. 2019. Vol. 11(4). P. 314. doi: 10.3390/v11040314
4. Fu M. [et al.]. Construction and characterization of an infectious cDNA clone of enterovirus 71: a rapid method for rescuing infectious virus based on stable cells expressing T7 polymerase // Archives of Virology. 2021. Vol. 166(2). P. 627-632. doi: 10.1007/s00705-020-04940-9

SUMMARY

CONSTRUCTION OF A STABLE CELL LINE HEK293T FOR THE PRODUCTION OF RNA VIRUSES

Zhukova A.A., undergraduate 2th year student

Academic advise: **Prokofyev A.V.**, candidate of biological sciences, docent

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: zhukova.anastasiya@spcpu.ru

The work on the construction of the HEK293T cell line stably expressing T7 RNA polymerase was performed – two rounds of lentiviral transduction, selection and production of monoclonal from a pool of cells, analyzing the pool and clones by the level

of mRNA expression of the target gene. As a result, a cell pool and five monoclones in which the expression level of the T7 RNA polymerase gene (by mRNA) was monitored for three months were put into a biobank.

Keywords: *stable cell line, T7 RNA polymerase, lentiviral transduction, limiting dilution cloning, in vitro experiments, RT-qPCR.*

REFERENCES

1. Borkotoky S., Murali A. The highly efficient T7 RNA polymerase: a wonder macromolecule in biological realm // International journal of biological macromolecules. 2018. Vol. 118(Pt A). P. 49-56. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.05.198
2. Yeong M. Y. [et al.]. Development of a T7 RNA polymerase expressing cell line using lentivirus vectors for the recovery of recombinant Newcastle disease virus // Journal of virological methods. 2021. Vol. 291. P. 114099. doi: 10.1016/j.jviromet.2021.114099
3. Zhang G. [et al.]. A reverse genetics system for cytovirus based on a bacmid expressing T7 RNA polymerase // Viruses. 2019. Vol. 11(4). P. 314. doi: 10.3390/v11040314
4. Fu M. [et al.]. Construction and characterization of an infectious cDNA clone of enterovirus 71: a rapid method for rescuing infectious virus based on stable cells expressing T7 polymerase // Archives of Virology. 2021. Vol. 166(2). P. 627-632. doi: 10.1007/s00705-020-04940-9

УДК 615.22

ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗА – ФЕРМЕНТ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Зайретдинова Д.Р., маг. 1 года обучения

Руководитель: **Котова Н.В.**, канд.хим.наук, доцент кафедры биотехнологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: zajretdinova.diana@spcru.ru

В данной статье рассматривается применение в клинических и промышленных сферах фермента холестеролоксидазы, описывается актуальность ее дальнейшего исследования. Статья также содержит описания проведенных процессов культивирования, выделения и очистки фермента. Цель работы – изучение актуальности разработки процессов выделения и очистки холестеролоксидазы.

Ключевые слова: *холестеролоксидаза, оксидоредуктаза, холестерин, культивирование, ферментация, центрифугирование, ультрафильтрация, экстракция.*

Холестеролоксидаза (ХО) является бифункциональным ФАД-содержащим ферментом, который относится к семейству оксидоредуктаз. ХО катализирует окисление холестерина в 4-холестен-3-он. В последнее время холестеролоксидазе уделяется большое внимание в связи с ее более широким использованием в клинической (определение холестерина сыворотки крови) лабораторной практике и в биокатализе для получения ряда стероидов. Холестеролоксидаза обладает мощной инсектицидной активностью, помимо ее использования для отслеживания клеточного холестерина. Более того, она участвует в проявлении некоторых заболеваний бактериального (туберкулез), вирусного (ВИЧ) и невирусного происхождения (болезнь Альцгеймера) [1]. Механизмы развития заболеваний способствовали необходимости скрининга и выделения характеристики новых микроорганизмов в качестве источника ХО. При этом наиболее высокой активностью характеризуются представители *Rhodococcus equi*, патогенная природа которых ограничивает их коммерческое применение. Непатогенные продуценты данного фермента (*Rhodococcus erythropolis*, в частности), которые используются для окисления в препаративных масштабах как стероидных, так и нестероидных соединений [2]. Целью работы является проведение обзора исследований холестеролоксидазы.

Одним из самых актуальных направлений получения ХО в России и мире является ее применение для ферментативного анализа общего холестерина в сыворотке крови. Так холестеролоксидаза стала наиболее широко используемым ферментом в клинических лабораториях (только лишь за исключением глюкозооксидазы), так как анализы, включающие этот фермент, чрезвычайно просты и высокочувствительны и, таким образом, имеют явные преимущества по сравнению с методологиями Либермана-Бурхарда, которые могут давать ненадежные результаты из-за таких веществ как, например, билирубин [3]. С помощью ХО люди могут легко определить уровень холестерина в сыворотке крови даже с помощью простого одноразового набора для тестирования [4].

В 1944 году Терфитт впервые выделил фермент из *Rhodococcus erythropolis*. Он исследовал его действие в качестве окислителя холестерина. Затем холестеролоксидазу получали из разных видов микобактерий, выделенных из почвы. Холестерин расщепляли путем инкубации *Mycobacterium* [5]. Также было обнаружено, что различные виды рода *Rhodococcus* обладают способностью расщеплять холестерин. Вообще бактерии, продуцирующие холестеролоксидазу были выделены из продуктов животного происхождения, таких как куриный жир, свиной жир, сливочное масло и т. д., причем большинство из них принадлежит *Rhodococcus spp.* С тех пор фермент был обнаружен во многих микроорганизмах: *Arthrobacter*, *Corynebacterium*, *Nocardia erythropolis* и *Rhodococcus erythropolis*, *Nocardia rhodochrous* и *Rhodococcus rhodochrous*, *Mycobacterium*, *Pseudomonas*, *Schizophyllum commune*, *Brevibacterium sterolicum*, *Streptoverticillium cholesterolicum*, *Streptomyces violascens*, *Rhodococcus sp* [6].

Фирмы, которые выпускают диагностические системы, закупают ХО, производимую японской фирмой Toybo Enzymes, через сеть дистрибьюторов в Германии и Франции. Стоимость зарубежной холестеролоксидазы приблизительно 6,5 € за 1 000 единиц (без учета уплаты налога за растаможивание), а компаниям для создания тест-систем ежемесячно нужно около 30 000 единиц [7]. В связи с этим **актуальным** является разработка эффективной технологии производства микробной холестеролоксидазы с более низкой рыночной стоимостью.

Фермент холестеролоксидазу получают биотехнологическим способом за рубежом. В России этот фермент не производится. Однако проводятся исследования по разработке технологии получения отечественной холестеролоксидазы. Например, был отобран штамм-продуцент холестеролоксидазы кафедрой биотехнологии СПХФУ среди 175 культур актиномицетов, образующих в условиях глубокой ферментации холестеролоксидазу с уровнем активности достаточным для последующего выделения фермента [8]. Установлено, что культура гомогенна и стабильно сохраняет ферментативную активность при двукратном пересеве. Созданы сбалансированные питательные среды для культивирования *Streptomyces lavendulae* и разработана технология выделения фермента из культуральной жидкости [9].

Так же изучается влияние начального рН питательной среды на рост грибов рода *Penicillium* и образование ими внеклеточной холестеролоксидазы. Установлено, что начальный рН влияет на образование фермента и наилучшие результаты получены для *P. canescens* (0,047 ед/мл) при рН 8,0, для *P. chrysogenum* (0,028 ед/мл) – рН 7,0, для *P. kapuscinskii* (0,055 ед/мл) – рН 6,0 и для *P. roquefortii* (0,042 ед/мл) рН – 9,0 [10].

Широкий спектр клинического и промышленного применения холестеролоксидазы вызывает непрерывный интерес к изучению различных природных сред для поиска новых источников потенциальных производителей стабильной холестеролоксидазы.

Процесс культивирования продуцента холестеролоксидазы является стадийным. Одна из основных стадий – это выращивание вегетативного посевного материала. Посевным материалом называют «чистую» культуру продуцента, размноженную до объема, необходимого для засева аппарата для культивирования – ферментатора. Качество посевного материала непосредственно влияет на образование конечного продукта. На стадии выращивания посевного материала контролируют следующие показатели: структура клеток продуцента, их микроскопическое развитие, количество биомассы, значение рН в пробе вегетативного мицелия и стерильность (отсутствие посторонних микроорганизмов). Так как качество посевного материала предопределяет выход целевого продукта на стадии ферментации, необходимо определить готовность посевного материала с целью передачи его на следующую стадию в тот момент, когда он находится в наиболее активном состоянии. Критерием готовности посевного материала принято считать окислительно-восстановительную (дегидрогеназную) активность культуры, характеризующую интенсивность дыхания мицелия. Для ее определения исследуют время обесцвечивания раствора метиленового синего вегетативным мицелием, которое находится в обратной зависимости от дегидрогеназной активности [11].

Процессы, связанные с экстракцией и очисткой холестеролоксидазы аналогичны процессам, применяемым к ферментам в целом. Однако, как правило, имеются тончайшие различия в процессах экстракции и очистки, чтобы получить достаточный выход активного фермента от каждой из бактерий, продуцирующих ХО или достаточную степень осветления. Методы, применяемые для экстракции, в значительной степени зависят от характера секреции фермента, т. е. от того, связан ли он с мембраной внутриклеточно или внеклеточно [12]. В последнем случае фермент секретируется в питательную среду, и удаление клеток центрифугированием часто является единственной стадией, необходимой для получения приемлемого выхода активного фермента. Экстракция внутриклеточного фермента намного сложнее, потому что фермент должен быть сначала удален изнутри клеточной стенки посредством лизиса клетки. Для достижения лизиса существует несколько методов. Изначально лизис клеток достигался механическими средствами при экстракции фермента из микроорганизма [13].

Ранние процессы экстракции включали гомогенизацию под высоким давлением и дробление с помощью шаровых мельниц. Было обнаружено, что эти процессы высвобождают недостаточное количество фермента и увеличивают количество постороннего белка и других примесей в выделенном ферменте. Другим серьезным недостатком механического лизиса клеток является его склонность к высвобождению больших количеств нуклеиновых кислот, что, следовательно, требует на самых ранних стадиях процедуры дополнительной стадии очистки для удаления этих загрязнений [14].

Следующая за экстракцией стадия включает в себя очистку или осветление (удаление посторонних белков), поскольку ХО присутствует в экстракционной среде лишь в незначительной части от общего количества белка (особенно в случае внутриклеточно продуцируемого фермента). Следовательно, первый шаг в процессе очистки включает удаление как можно большего количества этого постороннего белка [15].

На кафедре биотехнологии СПХФУ был разработан метод получения фермента в лабораторных условиях, который предполагает культивирование биообъекта в колбах Эрленмейера на качалочных платформах в течение 24 часов. Однако данный метод имеет существенные недостатки: отсутствие возможности подачи воздуха в нужных оптимальных условиях, отведения углекислого газа, невозможность регулирования частоты оборотов при вращении качалочной платформы. Выход целевого продукта при использовании колб достаточно низкий. В связи с этим было проведено масштабирование – перенос процесса ферментации из качалочных колб в лабораторный биореактор. В ходе проведения эксперимента параллельно в биореакторе и на колбах было установлено, что выход целевого продукта при использовании лабораторного ферментера оказался значительно выше по сравнению с аналогичным экспериментом на колбах. Первый этап – выращивание посевного материала. Состав питательной среды для выращивания посевного материала: глюкоза – 1%; NH₄NO₃ – 0,2%; CaCO₃ – 0,2%; дрожжи хлебопекарные – 2,6%. Компоненты среды растворяют в водопроводной воде и доводят объем до 150 мл, после чего переносят весь объем среды в качалочную колбу объемом 750 мл и стерилизуют при давлении 0,7 атм в течение 45 мин. В колбу со стерильной питательной средой вносят спорный

материал из пробирки (1 см²). Выращивание проводят на качалочной платформе с частотой оборотов 200-220 об/мин при температуре 28±1°C в течение 24 часов. Второй этап – ферментация. Готовится питательная среда аналогичного состава. Для приготовления 1 л среды все компоненты, кроме хлебопекарных дрожжей, растворяются в необходимом количестве водопроводной воды, объем доводится до 750 мл. Дрожжи растворяются в 250 мл водопроводной воды в отдельной емкости. Время ферментации составляет 24 ч. По окончании ферментации проводилось определение уровня активности холестеролоксидазы по методу Ричмонда. Данный ферментативный метод является достаточно точным, основан на действии холестеролоксидазы, полученной из культуральной жидкости после ферментации, на холестерин. В результате реакции образуется перекись водорода и холестенон, который определяют спектрофотометрически по изменению светопоглощения при длине волны 240 нм. Работы по оптимизации процесса культивирования продуцента холестеролоксидазы в био-реакторе EVIO-LAB и BIOSAT® Aplus (Sartorius) кафедрой биотехнологии СПХФУ продолжаются. Так же ими было предложено применить вместо «классической» регулируемой ферментации. Опыты по использованию регулируемой ферментации заключались в проведении доливной (полупериодической) ферментации [10].

Доказано, что при доливной ферментации активность эндофермента увеличилась по сравнению с периодической на 32%.

Из литературных источников было изучено, что полученный в результате проведения процесса экстракции концентрат (возьмем, к примеру *Streptomyces lavendulae*, о котором говорилось ранее), необходимо провести мембранное фракционирование. В ходе изучения проведенных исследований учеными, внеклеточный фермент, выделенный из *Streptomyces*, рекомендуется частично очищать путем преципитации насыщенным раствором сульфата аммония с последующим анализом и лиофилизацией. Можно так же выделить фракцию холестеролоксидазы из *Streptomyces sp.* методами центрифугирования, тангенциальной ультрафильтрации, ионообменной хроматографии и гель-фильтрации с выходом 42% до удельной активности 54 ЕД/мг. [11].

Заключение. В ходе работы проведен обзор исследований холестеролоксидазы. Широкий спектр применения холестеролоксидазы говорит о перспективности проведения дальнейших биологических и биохимических исследований, а также исследований по разработке и оптимизации процессов культивирования, выделения и очистки данного фермента. Как было сказано ранее, в настоящий момент в России нет производства холестеролоксидазы, что говорит о перспективности ее изучения. Планируется разработка технологии выделения и очистки холестеролоксидазы с применением мембранных методов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.13.41 Биотехнологическое получение ферментных препаратов

ЛИТЕРАТУРА

1. MacLachlan J., Wotherspoon A. T., Ansell R. O., Brooks C. J. Cholesterol oxidase: sources, physical properties and analytical applications // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2000. Vol. 72(5). P. 169-195.
2. Narwal V. [et al.]. Cholesterol biosensors: A review // Steroids. 2019. Vol.143. P. 6-17.
3. Материалы VII Московского Международного Конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития» 19-22 Марта 2013 г. Москва: ЗАО «Экспо-биохим-технологии», РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2013. 560 с.
4. Ноговицина Е. М. Использование бактерий для получения биологически активных соединений на основе растительных стеролов // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. 2013. N 2. С. 4-10.
5. Ноговицина Е. М., Гришко В. В., Ившина И. Б. Влияние индукторов холестеролоксидазной активности клеток родококков на процесс биоконверсии ситостерола // Вестник ПГУ. Биология. 2009. N 10(36). С. 119-123.
6. Осочук С. С. Влияние низкотемпературного хранения сыворотки крови крыс на содержание холестерина // Проблемы здоровья и экологии. 2017. N 1(51).
7. Fazaeli A., Golestani A., Lakzaei M., Rasi Varaei S. S., Aminian M. Expression optimization, purification, and functional characterization of cholesterol oxidase from Chromobacterium sp. DS1 // PLoS One. 2019. Vol. 14(2). P. e0212217. doi: 10.1371/journal.pone.0212217.
8. Pollegioni L. Cholesterol oxidase: a model flavoprotein oxidase and a biotechnological tool // FEBS J. 2009. Vol. 276(23). P. 6825. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07376.x.
9. Локализация фермента холестеролоксидазы в культуре актиномицета / В. А. Колодязная, Е. П. Яковлева, О. В. Топкова, Т. В. Будакова // Естественные и технические науки. 2010. N 5(48). С. 172-174.
10. Найденова А. С. Колодяжная В. А. Регулируемая ферментация продуцента фермента холестеролоксидазы // Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 09–10 ноября 2016 года / Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия. Санкт-Петербург, 2016. С. 144-148.
11. Vrlink A. Cholesterol oxidase: structure and function // Subcellular biochemistry. 2010. Vol. 51. P. 137-158. doi: 10.1007/978-90-481-8622-8_5.
12. Новикова Д. В. Колодяжная В. А. Исследование условий, влияющих на выделение фермента холестеролоксидазы из мицелия продуцента *Streptomyces lavendulae* Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 09–10 ноября 2016 года. Санкт-Петербург, 2016. С. 451-454.
13. Fazaeli A, Fana S. E., Golestani A., Aminian M. Improvement of thermostability of cholesterol oxidase from streptomyces Sp. SA-COO by random mutagenesis // Protein Expr Purif. 2022. Vol. 191. P. 106028. doi: 10.1016/j.pep.2021.106028.

14. Motteran L., Pilone M. S., Molla G., Ghisla S., Pollegioni L. Cholesterol oxidase from *Brevibacterium sterolicum*. The relationship between covalent flavinylation and redox properties // *J Biol Chem*. 2001. Vol. 276(21). P. 18024-18030. doi: 10.1074/jbc.M010953200.

15. Varma R., Nene S. Biosynthesis of cholesterol oxidase by *Streptomyces lavendulae* NCIM 2421 // *Enzyme and Microbial Technology*. 2003. Vol. 33(2-3). P. 286-291. DOI 10.1016/S0141-0229(03)00126-1.

SUMMARY

CHOLESTEROL OXIDASE IS AN ENZYME FOR THE DIAGNOSIS OF SERUM CHOLESTEROL LEVELS

Zayretdinova D.R., master's student of the 1st year of study

Academic adviser: Kotova N.V., Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Biotechnology
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Professora Popova str., 14, Russian Federation

E-mail: zajretdinova.diana@spcpcu.ru

This article discusses the use of the enzyme cholesterol oxidase in clinical and industrial fields, describes the relevance of its further research. The article also contains descriptions of the processes of cultivation, isolation and purification of the enzyme. The purpose of the work is to study the relevance of the development of processes for the isolation and purification of cholesterol oxidase.

Keywords: *cholesterol oxidase, oxidoreductase, cholesterol, cultivation, fermentation, centrifugation, ultrafiltration, extraction.*

REFERENCES

1. MacLachlan J., Wotherspoon A. T., Ansell R. O., Brooks C. J. Cholesterol oxidase: sources, physical properties and analytical applications // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2000. Vol. 72(5). P. 169-195.
2. Narwal V. [et al.]. Cholesterol biosensors: A review // *Steroids*. 2019. Vol.143. P. 6-17.
3. Materials in the VII Moscow International Congress «Biotechnology: state and prospects of development» March 19-22, 2013 Moscow: CJSC «Expo-Biohim-technologies», D.I. Mendeleev Russian Technical University, 2013. 560 p.
4. Nogovitsina E. M. The use of bacteria to obtain biologically active compounds based on plant sterols // *Bulletin of the Perm Federal Research Center*. 2013. N 2.
5. Nogovitsina E. M., Grishko V. V., Ivshina I. B. Influence of inducers of cholesterol oxidase activity of rhodococcal cells on the process of bioconversion of sitosterol // *Bulletin of PSU. Biology*. 2009. N 10(36).
6. Osochuk S. S. The effect of low-temperature storage of rat blood serum on cholesterol content // *Problems of health and ecology*. 2017. N 1(51).
7. Fazaeli A., Golestani A., Lakzaei M., Rasi Varaei S. S., Aminian M. Expression optimization, purification, and functional characterization of cholesterol oxidase from *Chromobacterium* sp. DS1 // *PLoS One*. 2019. Vol. 14(2). P. e0212217. doi: 10.1371/journal.pone.0212217.
8. Pollegioni L. Cholesterol oxidase: a model flavoprotein oxidase and a biotechnological tool // *FEBS J*. 2009 Vol. 276(23). P. 6825. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07376.x.
9. Localization of the enzyme cholesterol oxidase in actinomycete culture / V. A. Kolodyaznaya, E. P. Yakovleva, O. V. Topkova, T. V. Buldakova // *Natural and technical sciences*. 2010. N 5(48). P. 172-174.
10. Naydenova A. S. Kolodyaznaya V. A. Regulated fermentation of the producer of the enzyme cholesterol oxidase // *Collection of materials of the IV All-Russian scientific and practical conference with international participation «Innovations in the health of the nation»*, St. Petersburg, November 09–10, 2016. St. Petersburg, 2016. P. 144-148.
11. Vrilink A. Cholesterol oxidase: structure and function // *Subcellular biochemistry*. 2010. Vol. 51. P. 137-158. doi: 10.1007/978-90-481-8622-8_5.
12. Novikova D. V. Kolodyaznaya V. A. Study of the conditions affecting the release of the enzyme cholesterol oxidase from the mycelium of the producer *Streptomyces lavendulae* Collection of materials of the IV All-Russian scientific and practical conference with international participation «Innovations in the health of the nation», St. Petersburg, November 09–10, 2016 year. St. Petersburg, 2016. P. 451-454.
13. Fazaeli A, Fana S. E., Golestani A., Aminian M. Improvement of thermostability of cholesterol oxidase from *Streptomyces* Sp. SA-COO by random mutagenesis // *Protein Expr Purif*. 2022. Vol. 191. P. 106028. doi: 10.1016/j.pep.2021.106028.
14. Motteran L., Pilone M. S., Molla G., Ghisla S., Pollegioni L. Cholesterol oxidase from *Brevibacterium sterolicum*. The relationship between covalent flavinylation and redox properties // *J Biol Chem*. 2001. Vol. 276(21). P. 18024-18030. doi: 10.1074/jbc.M010953200.
15. Varma R., Nene S. Biosynthesis of cholesterol oxidase by *Streptomyces lavendulae* NCIM 2421 // *Enzyme and Microbial Technology*. 2003. Vol. 33(2-3). P. 286-291. DOI 10.1016/S0141-0229(03)00126-1.

УДК 61:615.1

ПРОБИОТИКИ КАК ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Закирова К.Р., студ. 2 курса

Руководитель: **Богданова О.Ю.**, канд. биол. наук, доцент кафедры Микробиологии
(ORCID: 0000-0002-4492-6599, IstinaresearcherID (IRID): 350661810)Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: kristina.zakirova@spcru.ru

Настоящая работа посвящена рассмотрению пробиотиков, как важного компонента современной медицины. Представлена актуальность – востребованность пробиотиков, как на российском, так и на мировом рынке. В работе приведены формы, состав, биологическое действие пробиотиков. Также указаны положительные эффекты и риски, связанные с применением таких препаратов.

Ключевые слова: пробиотики, пробиотические микроорганизмы, лекарственные формы, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, положительные эффекты, риски.

В последнее время наблюдается высокий рост востребованности пробиотиков на рынке во всем мире. Этот рост обусловлен несколькими ключевыми факторами: признанием важности здоровья кишечника, популяризацией БАДов, технологическими инновациями, растущей заболеваемостью хроническими заболеваниями, ухудшением экологии, старением населения и увеличением числа расстройств, связанных с кишечником. [7]

В 2022 году мировая промышленность пробиотиков оценивалась в 57,8 млрд дол. США. Ожидается, что к концу 2027 года рынок составит 85,4 млрд дол. США, демонстрируя среднегодовой темп роста в 8,1 %. В России рынок пробиотиков по сравнению с 2019 годом вырос на 17%. Также пробиотики стали лидерами продаж за 2021 год среди БАДов. Ожидается, что рынок пробиотиков в России будет расти с каждым годом.

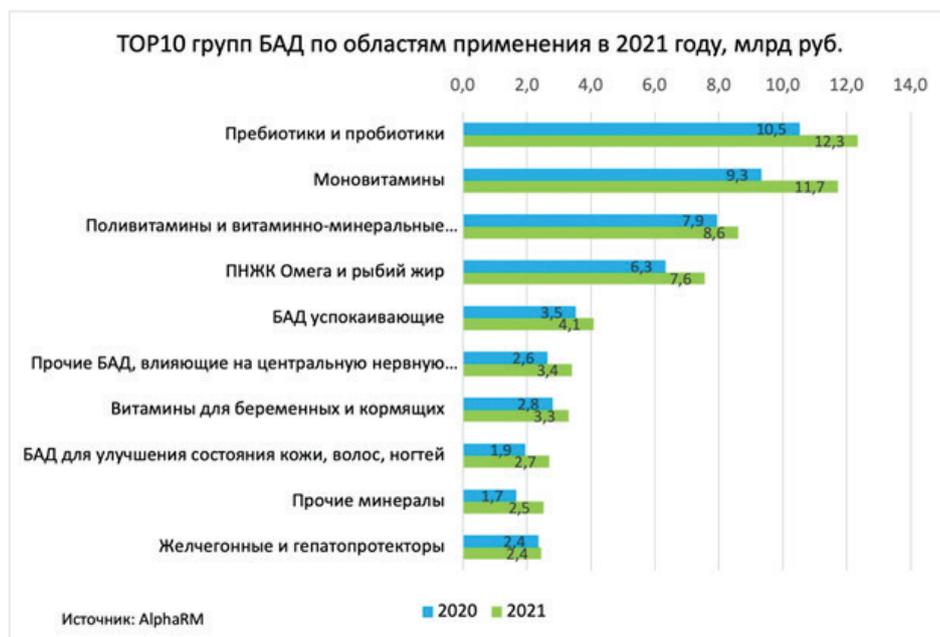


Рисунок 1. Топ 10 групп БАД по областям применения

Несомненно, в данной теме необходимо упомянуть о существовании таких понятий как: пребиотики и синбиотики. Пребиотики – это вещества, не всасывающиеся в тонкой кишке, но стимулирующие рост и развитие нормальной микрофлоры кишечника.

Синбиотики – это вещества, полученные в результате рационального комбинирования про- и пребиотиков. [2-6]

Однако основной темой, а следовательно, и задачей работы является анализ все же пробиотиков. Главная цель статьи – формирование и объективизация (рассмотрение, как положительных, так и отрицательных эффектов на организм человека) понятия пробиотиков.

Таким образом, пробиотики – живые микроорганизмы, которые при введении в организм, оказывают положительный эффект на здоровье хозяина. Пробиотики могут быть включены в состав различных типов пищевых продуктов, включая лекарственные препараты и пищевые добавки. Однако, в данной работе, наиболее подробно будут рассмотрены лекарственные препараты и биологически активные добавки, как наиболее важные структуры в системе здравоохранения.

Пробиотические препараты можно поделить на 5 основных групп:

- 1) Монокомпонентные – содержащие один штамм бактерий.
- 2) Поликомпонентные – содержащие два и более штаммов бактерий.

- 3) Комбинированные- представляют собой комбинацию живых бактерий с каким-либо лекарственным веществом.
 4) Самоэлиминирующие антагонисты- представляют собой бактерии, нетипичные для нормальной микрофлоры человека и удаляющиеся из организма после лечения. К этой группе относят препараты, изготовленные на основе живых апатогенных антагонистически активных представителей рода *Bacillus subtilis*. [1,6,12]

Препараты, содержащие продукты метаболизма бактерий нормобиоты

Требования применяемые к пробиотическим микроорганизмам.

1. Адгезия – способность прикрепляться к клеткам-эпителиоцитам кишечника;
2. Безопасность: отсутствие проявления патогенных и токсигенных свойств, безопасность, неинвазивность, неканцерогенность и непатогенность, отсутствие передаваемых генов устойчивости к антибиотикам;
3. Коагрегирование: способность сохраняться и размножаться в организме человека, а также формировать нормальную биоту;
4. Антагонизм: по отношению к патогенам
5. Устойчивость: способность к сопротивлению по отношению к вагинальным микробицидам, включая спермициды, возможность проявления устойчивости к воздействию кислой среды желудка и желчи.
6. Энзиматическая активность: способность продуцировать кислоты, бактериоцины и перекись водорода, проявляющие антагонизм по отношению к развитию патогенных микроорганизмов. [3,5,7]

Лекарственные формы пробиотиков. Доставка жизнеспособных пробиотических клеток в ЖКТ является сложной задачей. Поэтому существует несколько основных форм пробиотических ЛС.

1) Порошок. Порошки для перорального применения представляют собой сухие твердые гранулы, изготовленные из гомогенной смеси лекарственного средства и его вспомогательных веществ. Пробиотический порошок в виде сухого порошка обладает различными преимуществами, такими как удобство обращения, хранения и транспортировки, и его можно использовать отдельно в качестве лекарственной формы или в качестве промежуточного продукта во многих других пробиотических лекарственных формах

2) Капсулы. Капсулы представляют собой твердые лекарственные формы с жестким или мягким растворимым контейнером или оболочкой, изготовленной из подходящей формы желатина. Оболочка капсулы защищает бактериальное ядро от кислой среды желудка и предотвращает вредное воздействие солей желчных кислот. Изменяя материал оболочки, капсулы могут помочь в доставке или контроле высвобождения бактериального ядра в нужном месте ЖКТ

3) Микрокапсулы. Таблетки. Ввиду неблагоприятного воздействия на биологическую активность пробиотиков, вызванного методами прессования и влажной грануляции, общий процесс приготовления пробиотических таблеток заключается в смешивании порошка с наполнителем после процедуры сушки, а затем непосредственном прессовании таблеток в форму. Однако такие процессы, как сушка, смешивание и прессование, неизбежно разрушают широкий спектр клеточных и биологически активных компонентов пробиотиков, что является проблемой, которую необходимо решать при разработке пробиотических таблеток.

4) Суппозитории. Суппозиторий представляет собой твердую систему доставки лекарств, которая обычно растворяется и высвобождает свои компоненты при нормальной температуре тела. Эти системы доставки включают ректальные, вагинальные и уретральные суппозитории. [1]

Состав пробиотиков. Современные пробиотические препараты могут содержать как один штамм, так и смесь двух или более штаммов бактерий. Эффекты этих препаратов специфичны и напрямую зависят от сопутствующей терапии, состава микрофлоры хозяина и заболевания, из-за которого принимается пробиотик. В результате проведенных исследований была выявлена большая эффективность пробиотиков, в состав которых входит не один, а несколько штаммов бактерий.

Согласно заключению QPS (Qualified Presumption of Safety – квалифицированная презумпция безопасности) безопасными являются 5 видов бифидобактерий (*Bifidobacterium* spp.), 33 вида лактобактерий (*Lactobacillus* spp.), а также *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc* spp., *Pediococcus* spp., *Propionibacterium freudenreichii* и *Streptococcus thermophilus*. [16]

Таблица 1 – Компоненты современных пробиотиков

Тип <i>Lactobacillus</i>	Тип <i>Bifidobacterium</i>	Другие молочнокислые бактерии	Другие микроорганизмы
<i>L. acidophilus</i> (a) <i>L. amylovorus</i> (b) <i>L. casei</i> (a), (b) <i>L. gasseri</i> (a) <i>L. helveticus</i> (a) <i>L. johnsonii</i> (b) <i>L. pentosus</i> (b) <i>L. reuteri</i> (a) <i>L. rhamnosus</i> (a), (b)	<i>B. adolescentis</i> (a) <i>B. animalis</i> (a) <i>B. bifidum</i> (a) <i>B. breve</i> (b) <i>B. infantis</i> (a) <i>B. longum</i> (a)	<i>Enterococcus faecium</i> (a) <i>Lactococcus lactis</i> (b) <i>Streptococcus thermophilus</i> (a)	<i>Bacillus clausii</i> (a) <i>Escherichia coli</i> Nissle (a) <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (boulardi) (a)
Примечание: (a) входят главным образом в состав лекарственных препаратов, (b) входят, главным образом, в состав пищевых добавок			

Чаще всего в состав пробиотиков входят микроорганизмы из рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, которые в норме преобладают в кишечнике человека.

Род *Lactobacillus* принадлежит к типу Firmicutes, классу Bacilli, порядку Lactobacillales, семейству Lactobacillaceae. Лактобациллы – это грамположительные, каталазонегативные, неспорообразующие палочковидные бактерии, которые продуцируют молочную кислоту в качестве основного конечного продукта ферментации.

В пробиотикотерапии чаще всего используются следующие виды *Lactobacillus*: *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. reuteri*, *L. delbrueckii* subsp. *lactis* *L. casei*. [4,6,8]

Род *Bifidobacterium* принадлежит к типу *Actinobacteria*, классу *Actinobacteria*, порядку *Bifidobacteriales*, семейству *Bifidobacteriaceae*. Бифидобактерии – это грамположительные анаэробные, неспорообразующие бактерии. Бифидобактерии имеют форму изогнутых палочек, концы клеток которых могут быть раздвоены, утончены или утолщены в виде шаровидных вздутий.

Бифидобактерии в процессе жизнедеятельности синтезируют такие органические кислоты как: уксусная, молочная, муравьиная и янтарная кислоты. Бифидобактерии также являются продуцентами белков, аминокислот, витаминов В1, В2 (рибофлавин), В12, викасола, В6 (пиридоксин), никотиновой и фолиевой кислот. [7]

Положительные эффекты пробиотиков. Появляется все больше доказательств в пользу утверждений о полезных эффектах, приписываемых пробиотикам, включая улучшение здоровья кишечника [10,13], усиление иммунного ответа, снижение уровня холестерина в сыворотке. [11] Эти свойства здоровья зависят от штамма и от различных механизмов. Так, например, к весьма хорошо изученным механизмам относят антагонистическую активность по отношению к патогенным и условно-патогенным бактериям. С помощью, продуцируемыми антибиотиками субстанциями с выраженной антагонистической активностью (такими как: органические кислоты, лизоцим, бактериоцины, вещества с антибиотической активностью, перекись водорода), происходит угнетение роста и размножения нежелательных микроорганизмов. [15] Так, продуцирование бактериями молочной кислоты приводит к снижению водородного показателя внутрикишечного содержимого до рН 4.0-5.8 и, как следствие, сдерживанию развития гнилостных бактерий. В то же время, пробиотики обладают адгезивной активностью к эпителиальным клеткам кишечника и способны конкурировать с патогенными и условно-патогенными микробами за места адгезии на кишечной стенке, и, как результат, за лимитируемые нутриенты, что в свою очередь также ведет к подавлению роста патогенной микрофлоры.

В результате жизнедеятельности пробиотических микроорганизмов в кишечнике создаются благоприятные условия для всасывания железа, кальция и витамина D. В то же время пробиотики синтезируют такие витамины как: РР, К, Е, В1, В2, В3, а также являются продуцентами аскорбиновой и фолиевой кислот. Нормальная микробиота полностью обеспечивает потребности человека в витаминах В и Н; витамин В12 в природе синтезируют только микроорганизмы. Микробиота кишечника способствует активации индукции иммуноглобулинов, γ -интерферона и некоторых других цитокинов, повышает фагоцитарную активность нейтрофилов, макрофагов, моноцитов и других лейкоцитов.

Также имеются сведения о том, что пробиотические микроорганизмы способны снижать риск заболеть раком. [9] Точные механизмы не известны и пока изучается, но передовые исследования показали, что некоторые представители *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* spp. снижают уровень канцерогенных ферментов, продуцируемых кишечной флорой, за счет нормализации проницаемости кишечника и баланса микрофлоры, а также продукции антимуtagenных органических кислот. Кроме того, данные свидетельствуют о том, что пищевые продукты, содержащие пробиотические бактерии, могут способствовать профилактике ишемической болезни сердца за счет снижения уровня холестерина в сыворотке крови, а также контроля артериального давления. [4,5]

Риски при употреблении пробиотиков

Сообщалось о незначительных желудочно-кишечных симптомах при употреблении препаратов. Согласно заключению Всемирной Организации Здравоохранения, Управлению по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) и Организации по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН (FAO), пробиотики считаются безопасными и имеют GRAS-статус (Generally Regarded As Safe). [16] Данный статус означает, что пробиотики могут использоваться без ограничения в пищевой и фармацевтической промышленности.

Тем не менее, согласно отчету 2002 года, совместно опубликованному Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Продовольственной и сельскохозяйственной организацией (ФАО) ООН – пробиотики теоретически могут быть ответственны за четыре типа побочных эффектов:

- 1) Системные инфекции.
- 2) Вредоносная метаболическая активность.
- 3) Чрезмерная иммунная стимуляция у восприимчивых людей.
- 4) Перенос генов антибиотикустойчивости [11,14]

Было также обнаружено, что некоторые виды лактобацилл участвуют в образовании у человека кариеса, ревматического поражения сосудов, инфекционного эндокардита и септицемии. В случаях бактериемии, вызванной лактобациллами (*lactobacillemia*), чаще всего выделяются *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, значительно реже: *L. brevis*, *L. delbrueckii*, *L. gasserii*, *L. jensenii*, *L. johnsonii*, *L. Salivarius*.

Также отмечается способность пробиотических микроорганизмов индуцировать агрегацию тромбоцитов человека и связываться с коллагеном, фибриногеном и фибронектином.

Кроме того, сообщалось, что некоторые пробиотические продукты содержат микроорганизмы, отличные от указанных на этикетке. В отдельных случаях эти загрязняющие вещества могут представлять серьезную опасность для здоровья человека. [4]

Заключение. Таким образом, пробиотики являются важным компонентом современной медицины и, как результат, имеют достаточно высокий спрос на фармацевтическом рынке. Из вышесказанного также следует, что пробиотики имеют большое разнообразие форм, составов и, как следствие, механизмов действия на организм человека. Однако, не смотря на большое количество положительных эффектов, все же существует риск появления побочных эффектов. Поэтому, даже не взирая на GRAS-статус, и общедоступность пробиотиков, следует рационально подходить к использованию данного вида, как лекарственных средств, так и Биологически Активных Добавок и применять их только после консультации со специалистом.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.27.00 Микробиология

34.27.51 Бактерийные препараты

ЛИТЕРАТУРА

1. Кайбышева В. О., Никонов Е. Л. Пробиотики с позиции доказательной медицины // Доказательная гастроэнтерология. 2019. Т. 8. № 3. С. 45-54. DOI: 10.17116/dokgastro2019803145
2. Раскина К. В., Мартынова Е. Ю., Фатхутдинов И. Р., Потешкин Ю. Е. Современные бактериологические препараты: влияние на микробиоту кишечника и роль в лечении заболеваний // РМЖ. 2018. Т. 5 № II. С. 86-91.
3. Пробиотики и пребиотики: Практические рекомендации / Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO). 2008.. URL: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/5634> (Дата обращения: 10.02.2023)
4. Бактерии рода *Lactobacillus*: общая характеристика и методы работы с ними: учебно-методическое пособие / Д. Р. Яруллина, Р. Ф. Фахруллин. Казань: Казанский университет, 2014. 51 с.
5. Инновационный синбиотик Пробиофлор Комплекс. Комплексный подход к восстановлению микрофлоры // Вектор-БиАльгам, 2018. URL: <http://www.bialgam.ru/index.php?id=189> (дата обращения: 10.02.2023)
6. Ермоленко Е. И. Определение антагонистической активности лактобактерий / Е. И. Ермоленко, А. Н. Суворов, А. В. Воейкова // Пробиотики, пребиотики, синбиотики и функциональные продукты питания. Современное состояние и перспективы: Сб. матер. Междунар. Конф. 2–4 июня. Москва, 2004. С. 25–26.
7. Ардатская М. Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микроэкологических нарушений кишечника // Медицинский совет. 2015. № 13. С. 94–99.
8. Hirayama K. Rafter J. The role of lactic acid bacteria in colon cancer prevention: mechanistic considerations // *Antonie van Leeuwenhoek*. 1999. Vol. 76(1–4). P. 391–394. DOI: 10.1007/978-94-017-2027-4_25
9. Kumar M., Kumar A., Nagpal R. et al. Cancer-preventing attributes of probiotics: an update. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2010. Vol. 61(5). P. 473–496.
10. Барановский А. Ю. Дисбактериоз кишечника / А. Ю. Барановский, Э. А. Кондрашина. Санкт-Петербург: Питер, 2007. 240 с.
11. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Абдулганиева Д. И., Алексеенко С. А., Горелов А. В., Захарова И. Н., Зольникова О. Ю., Ивашкина Н. Ю., Корочанская Н. В., Маммаев С. Н., Полуэктова Е. А., Трухманов А. С., Усенко Д. В., Успенский Ю. П., Цуканов В. В., Шифрин О. С., Бережная И. В., Ивашкин К. В., Лапина Т. А., Масленников Р. В., Николаева С. В., Сугян Н. Г., Ульянин А. И. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021. Т. 31. № 2. С. 65–91 doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
12. Burgain J., Gaiani C., Linder M., Scher J. Encapsulation of probiotic living cells: from laboratory scale to industrial applications // *J Food Eng*. 2011. Vol. 104(4). P. 467–483.
13. Allen S. J., Martinez E. G., Gregorio G. V., Dans L. F. Probiotics for treating acute infectious diarrhea // *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. Vol. 2010(11). P. CD003048.
14. Egervärn M., Lindmark H., Olsson J. et al. Transferability of a tetracycline resistance gene from probiotic *Lactobacillus reuteri* to bacteria in the gastrointestinal tract of humans // *Antonie van Leeuwenhoek*. 2010. Vol. 97. P. 189–200. doi.org/10.1007/s10482-009-9401-0
15. Urbanska M., Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence // *Eur J Pediatr*. 2014. Vol. 173(10). P. 1327–1337.
16. Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA – Opinion of the Scientific Committee: Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA Opinion of the Scientific // *EFSA J*. 2007. Vol. 587. P. 1–16.

SUMMARY

PROBIOTICS AS AN IMPORTANT COMPONENT OF CONTEMPORARY MEDICINE.

Zakirova K.R., 2nd year student

Scientific supervisor: Bogdanova O.Yu., Ph.D. biol. Sciences, Associate Professor, Department Microbiology

(ORCID: 0000-0002-4492-6599, [IstinaResearcherID \(IRID\): 350661810](https://orcid.org/0000-0002-4492-6599))

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: kristina.zakirova@spcpcu.ru

The purpose of this work is to consider probiotics as an important component of modern medicine. The relevance of probiotics is analyzed – demand, both in the Russian and in the world market. The paper presents the forms, composition, biological action of probiotics. The positive effects and risks associated with the use of such drugs are also indicated.

Keywords: *probiotics, probiotic microorganisms, dosage forms, Lactobacillus, Bifidobacterium, positive effects, risks.*

REFERENCES

1. Kaibysheva V. O., Nikonov E. L. Probiotics from the standpoint of evidence-based medicine // Evidence-based gastroenterology. 2019. Vol. 8(3). P. 45-54. DOI: 10.17116/dokgastro2019803145 (in Russ)
2. Raskina K. V., Martynova E. Yu., Fatkhutdinov I. R., Poteshkin Yu. E. Sovremennye bakteriologicheskie preparaty: vliyanie na mikrobiotu kishchnika i rol' v lechenii zabolevaniy // RMZh. 2018. Vol. 5(II). P. 86-91. (in Russ)
3. Probiotics and prebiotics: practical recommendations / world Gastroenterological Organization (WGO). 2008. Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/5634> (Accessed: 10.02.2023)
4. Bacteria of the genus *Lactobacillus*: general characteristics and methods of working with them: Educational manual / D. R. Yarullin, R. F. Fakhrullin. Kazan : Kazan University, 2014. 51 p. (in Russ)
5. Innovative synbiotic Probioflor Complex. An integrated approach to the restoration of microflora // Vector-BiAlgamro 2018. Available at: <http://www.bialgam.ru/index.php?id=189> (Accessed: 10.02.2023) (in Russ)
6. Ermolenko E. I. Determination of the antagonistic activity of lactobacilli / E. I. Ermolenko, A. N. Suvorov, A. V. Voikova // Probiotics, prebiotics, synbiotics and functional foods. Current state and prospects: Sat. mater. International Conf. June 2–4. Moscow, 2004. P. 25–26. (in Russ)
7. Ardatskaya M. D. Probiotics, prebiotics and metabiotics in the correction of microecological disorders of the intestine // Medical Council. 2015. N 13. P. 94–99. (in Russ)
8. Hirayama K. Rafter J. The role of lactic acid bacteria in colon cancer prevention: mechanistic considerations // Antonie van Leeuwenhoek. 1999. Vol. 76(1–4). P. 391–394. DOI: 10.1007/978-94-017-2027-4_25
9. Kumar M., Kumar A., Nagpal R. et al. Cancer-preventing attributes of probiotics: an update. International // Journal of Food Sciences and Nutrition. 2010. Vol. 61(5). P. 473–496.
10. Baranovskii, A. Iu. Disbakterioz kishchnika / A. Iu. Baranovskii, E. A. Kondrashina. Saint-Petersburg: Piter. 2007. 240 p. (in Russ)
11. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Abduganieva D. I., Alekseenko S. A., Gorelov A. V., Zakharova I. N., Zolnikova O. Yu., Ivashkina N. Yu., Korochanskaya N. V., Mammaev S. N., Poluektova E. A., Trukhmanov A. S., Usenko D. V., Uspensky Y. P., Tsukanov V. V., Shifrin O. S., Berezhnaya I. V., Ivashkin K. V., Lapina T. L., Maslennikov R. V., Nikolaeva S. V., Sugyan N. G., Ulyanin A. I. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021. Vol. 31(2). P. 65–91. doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91 (in Russ)
12. Burgain J., Gaiani C., Linder M., Scher J. Encapsulation of probiotic living cells: from laboratory scale to industrial applications // J Food Eng. 2011. Vol. 104(4). P. 467–483.
13. Allen S. J., Martinez E. G., Gregorio G. V., Dans L. F. Probiotics for treating acute infectious diarrhea // Cochrane Database Syst Rev. 2010. Vol. 2010(11). P. CD003048.
14. Egervärn M., Lindmark H., Olsson J. et al. Transferability of a tetracycline resistance gene from probiotic *Lactobacillus reuteri* to bacteria in the gastrointestinal tract of humans // Antonie van Leeuwenhoek. 2010. Vol. 97. P. 189–200. doi.org/10.1007/s10482-009-9401-0
15. Urbanska M., Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence // Eur J Pediatr. 2014. Vol. 173(10). P. 1327–1337.
16. Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA – Opinion of the Scientific Committee: Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA Opinion of the Scientific // EFSA J. 2007. Vol. 587. P. 1–16.

УДК 60:615.3

РАЗРАБОТКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ НАНОНОСИТЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА

Зеленцова Е.В.^{1,2}, маг. 2 года обучения, Пошина Д.Н.², Скорик Ю.А.²Руководитель: Котова Н.В.¹, канд. хим. наук, доцент каф. Биотехнологии¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация²Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук
199004, Санкт-Петербург, В. О. Большой пр., д. 31, Российская Федерация

E-mail: zelencova.ekaterina@pharminnotech.com

Классические противоопухолевые агенты проявляют недостаток специфичности по отношению к опухолевым тканям, так как оказывают действие как на злокачественные, так и на здоровые ткани. Кроме того, солидные опухоли представляют определенные физиопатологические барьеры, связанные со снижением накопления лекарств в клетке. Однако методы нанотехнологий могут помочь повысить эффективность доставки лекарственных средств и контроля высвобождения в опухолевых очагах. В ходе работы были опробованы экспериментальные методики получения противоопухолевых наночастиц для повышения эффективности химиотерапевтических агентов.

Ключевые слова: таксаны, хитозан, наночастицы, конъюгирование, противоопухолевые агенты, система доставки лекарственных средств.

Химиотерапия, среди прочих методов борьбы с раком, является наиболее эффективным и широко используемым средством лечения онкологии. Из множества противораковых лекарственных препаратов стоит обратить внимание на группу противоопухолевых агентов, к которым относятся таксаны [1].

Паклитаксел (РТХ) – ключевой представитель таксанов, обладает высокой противоопухолевой активностью в отношении различных раковых клеток. РТХ имеет ряд недостатков:

- низкая растворимость в воде;
- низкая биодоступность;
- высокая токсичность;
- минимальное накопление в опухолевом очаге.

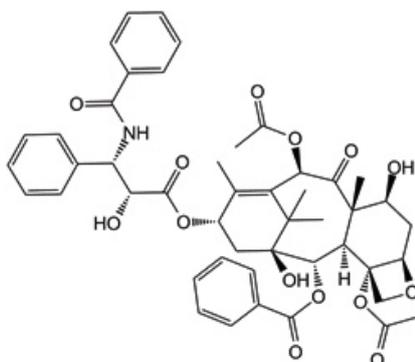


Рисунок 1. Структурная формула паклитаксела. Источник: [2]

В связи с этим противоопухолевые наночастицы на биополимерной основе привлекли большое внимание благодаря своим уникальным свойствам. Конъюгирование с хитозаном (CS) позволяет:

- Повысить растворимость паклитаксела;
- Повысить таргетность доставки за счет эффекта «повышенной проницаемости и удержания» (EPR), отличающему солидные опухоли.
- Обеспечить контролируемое устойчивое высвобождение препарата [3].

Хитозан является природным многофункциональным полисахаридом с уникальными характеристиками, включая биоразлагаемость, биосовместимость, биоактивность, антибактериальную активность, нетоксичность, низкую иммуногенность и мукоадгезивность. Все эти особенности делают CS перспективным кандидатом для разработки передовых систем доставки лекарственных средств [4].

Существует несколько стратегий получения наночастиц с таксанами – это химическое присоединение гидрофобного лекарственного средства к полимерной цепи и физическое включение лекарства в частицу. Наночастицы на основе гидрофобно модифицированного хитозана при самосборке формируют гидрофобное ядро, которое может эффективно инкапсулировать противоопухолевые препараты, такие как доксорубин, паклитаксел, доцетаксел, камптотецин и цисплатин. Такие частицы показывают многообещающие результаты в качестве систем направленной доставки в очаг опухоли [5].

Целью данной работы являлась разработка наноносителей на основе хитозана для внутриопухолевой доставки таксанов, в частности паклитаксела.

Исходя из поставленной цели, были решены следующие задачи:

- 1) получение конъюгатов хитозана с противоопухолевым агентом паклитакселом;
- 2) получение самособирающихся наночастиц на основе конъюгатов хитозана;
- 3) определение физико-химических свойств и морфологии наночастиц;
- 4) анализ высвобождения паклитаксела.

Материалы и методы. Конъюгаты с хитозаном (молекулярная масса 37000, степень дезацетилирования 0,74) были получены в две стадии:

1. Сукцинирование РТХ янтарным ангидридом по ранее разработанной методике [6] с незначительными изменениями.
2. Связывание хитозана и сукцинил-паклитаксела методом карбодимидной активации. Далее получение самособирающихся наночастиц путем диспергирования конъюгатов хитозана в воде.

Химическая структура конъюгатов была идентифицирована с помощью ^1H ЯМР спектров и ИК-спектров. Степень замещения конъюгатов определяли спектрофотометрически. Наночастицы характеризовали по гидродинамическому размеру и ζ -потенциалу в воде при 20°C методом динамического светорассеяния. Морфологию частиц определяли методом атомно-силовой микроскопии. Контроль высвобождения паклитаксела из наночастиц проводился спектрофотометрически.

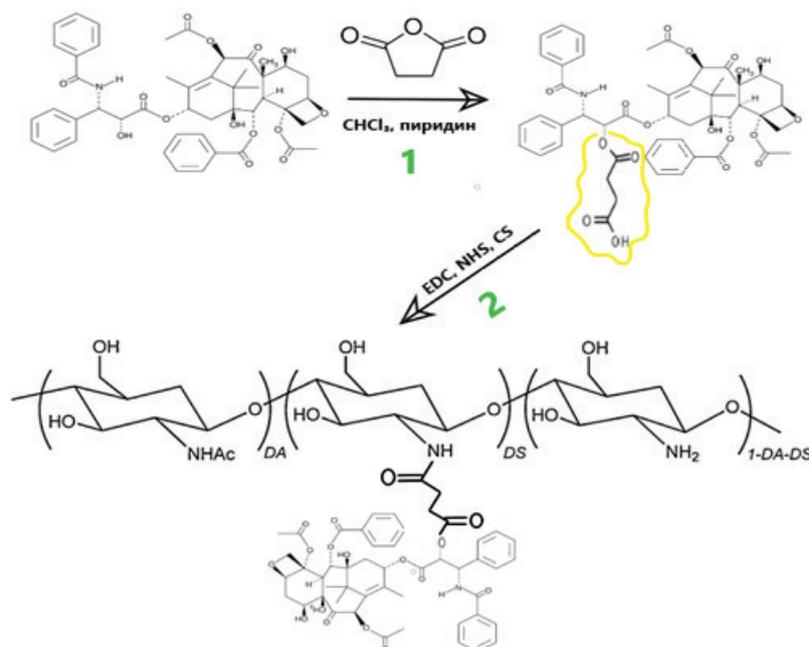
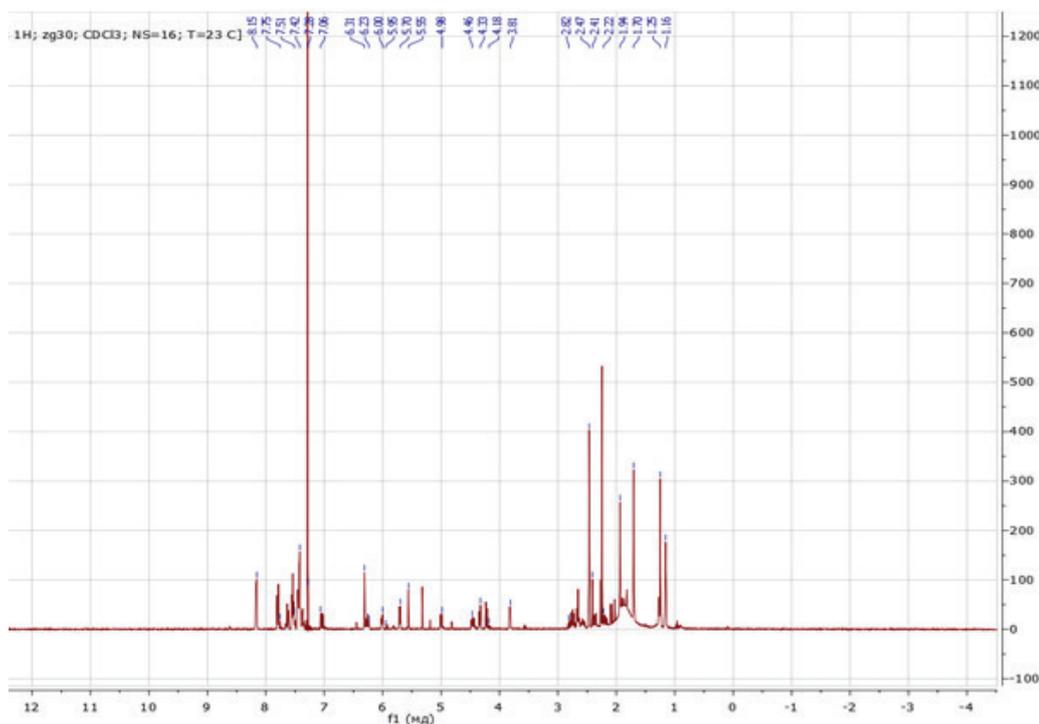


Рисунок 2. Схема синтеза конъюгатов

Результаты и обсуждение. Очищенный сукцинил-паклитаксел был получен в виде белого кристаллического вещества с выходом около 93%. Степень конверсии была определена с помощью ^1H ЯМР.

Рисунок 3. ^1H ЯМР спектр сукцинил-паклитаксела

Конъюгирование хитозана и сукцинил-паклитаксела было подтверждено с помощью ИК спектроскопии. Основные изменения в ИК-спектре конъюгата произошли в регионе $1550\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$. Интенсивность полосы, характерной для амида II значительно увеличилась, и полоса сместилась к более низкой частоте ($1620\text{--}1640\text{ cm}^{-1}$), что указывает на взаимодействие между аминогруппами CS и карбоксильными группами Suc-PTX. Также в спектре конъюгата наблюдаются пики, соответствующие соответствующим областям отпечатков пальцев для паклитаксела ($1070, 1241, 708\text{ cm}^{-1}$).

Степень замещения конъюгатов, определенная спектрофотометрически по поглощению конъюгата при длине волны 230 нм с использованием градуировочного графика, построенного для паклитаксела, составила 4,7% (масс.) и 0,95% (мол.).

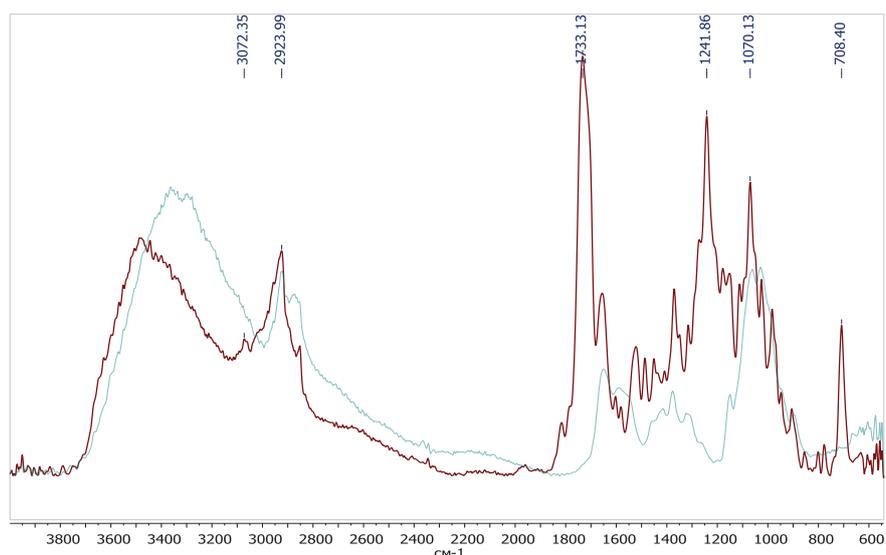


Рисунок 4. ИК-спектр хитозана (голубой) и конъюгата хитозана с паклитакселом (красный)

Самособирающиеся наночастицы имели сферическую форму по данным атомно-силовой микроскопии, средний гидродинамический радиус частиц составил около 85 нм и ζ -потенциал – не менее +29 мВ. Общее кумулятивное высвобождение паклитаксела было выше при pH 5, чем при pH 7,4.

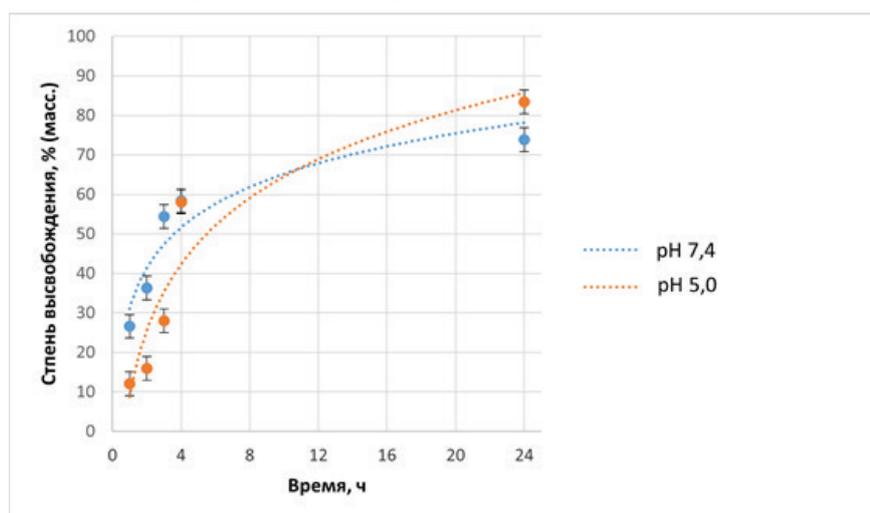


Рисунок 5. Профили высвобождения паклитаксела из конъюгата

Заключение. В результате проделанной работы были получены и исследованы самособирающиеся наночастицы на основе конъюгатов хитозана с противоопухолевым агентом паклитакселом. Определены физико-химических свойства и способности конъюгатов к самосборке в наночастицы, проведен анализ высвобождения паклитаксела.

Размер и ζ -потенциал подтверждают стабильность наночастиц в водном растворе, а также способность наночастиц накапливаться в опухолевых клетках за счет EPR-эффекта, обеспечивающему направленную доставку лекарственного средства в опухоль.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности разработки систем доставки таксанов на основе конъюгатов с хитозаном.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом Российского Научного Фонда номер 22-25-20116.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00. Биотехнология

62.99.00. Другие проблемы биотехнологии

ЛИТЕРАТУРА

1. Feng T., Zhao Y. Clinical anticancer drugs for cancer treatment, in nanomaterial-based drug delivery carriers for cancer therapy // Springer. 2017. P. 7-13. doi.org/10.1007/978-981-10-3299-8_2.

2. Паклитаксел // Реестр лекарственных средств. URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/paklitaxsel-417> (Дата обращения 16.02.2023).
3. Bernabeu E., Cagel M., Lagomarsino E., Moretton M., Chiappetta D. A. Paclitaxel: What has been done and the challenges remain ahead // International Journal of Pharmaceutics. 2017. Vol. 526(1-2). P. 474–495. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.016.
4. Marziyeh F., Majidi S., Zangabad P. S., Barar J., Erfan-Niya H., Omid Y. Chitosan-based multifunctional nanomedicines and theranostics for targeted therapy of cancer // Medicinal research reviews. 2018. Vol. 38(6). P. 1-27. doi.org/ 10.1002/med.21506.
5. Jee J. P., Lee S., Kim S. H., Choi K., Yeo Y., Kwon I. C. Cancer targeting strategies in nanomedicine: Design and application of chitosan nanoparticles // Current Opinion in Solid State and Materials Science. 2012. Vol. 16(6). P. 333–342. doi.org/ 10.1016/j.cossms.2013.01.002.
6. Razi M. A., Wakabayashi R., Goto M., Kamiya N. Self-assembled reduced albumin and glycol chitosan nanoparticles for paclitaxel delivery // Langmuir. Vol. 35 (7). 2019. P. 2610–2618. doi.org/ 10.1021/acs.langmuir.8b02809.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF ANTITUMOUR NANOCARRIERS BASED ON CHITOSAN

Zelentsova E.V.^{1,2}, 2nd year master student, Poshina D.N.², Skorik Y.A.²

Academic advise: Kotova N.V.¹, Candidate of chemical sciences, assistant professor of Biotechnology

¹St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

²Institute of High-Molecular Compounds, Russian academy of Sciences

199004, Saint-Petersburg, Bolshoy pr., 31, Russian Federation

E-mail: zelencova.ekaterina@pharminnotech.com

Classical antitumour agents show a lack of specificity towards tumour tissues, as they act on both malignant and healthy tissues. In addition, solid tumours present certain physiopathological barriers associated with reduced drug accumulation in the cell. However, nanotechnological methods can help to improve drug delivery and control release in tumour foci. In this work, experimental techniques were tested for producing antitumour nanoparticles to enhance the efficacy of chemotherapeutic agents.

Keywords: *taxanes, chitosan, nanoparticles, conjugation, anticancer agents, drug delivery system.*

REFERENCES

1. Feng T., Zhao Y. Clinical anticancer drugs for cancer treatment, in nanomaterial-based drug delivery carriers for cancer therapy // Springer. 2017. P. 7-13. doi.org/10.1007/978-981-10-3299-8_2.
2. Paclitaxel // Register of medicines. Available at: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/paklitaxsel-417> (Accessed: 16.02.2023). (in Russ)
3. Bernabeu E., Cagel M., Lagomarsino E., Moretton M., Chiappetta D. A. Paclitaxel: What has been done and the challenges remain ahead // International Journal of Pharmaceutics. 2017. Vol. 526(1-2). P. 474–495. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.016.
4. Marziyeh F., Majidi S., Zangabad P. S., Barar J., Erfan-Niya H., Omid Y. Chitosan-based multifunctional nanomedicines and theranostics for targeted therapy of cancer // Medicinal research reviews. 2018. Vol. 38(6). P. 1-27. doi.org/ 10.1002/med.21506.
5. Jee J. P., Lee S., Kim S. H., Choi K., Yeo Y., Kwon I. C. Cancer targeting strategies in nanomedicine: Design and application of chitosan nanoparticles // Current Opinion in Solid State and Materials Science. 2012. Vol. 16(6). P. 333–342. doi.org/ 10.1016/j.cossms.2013.01.002.
6. Razi M. A., Wakabayashi R., Goto M., Kamiya N. Self-assembled reduced albumin and glycol chitosan nanoparticles for paclitaxel delivery // Langmuir. Vol. 35 (7). 2019. P. 2610–2618. doi.org/ 10.1021/acs.langmuir.8b02809.

УДК 579.66

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ *ESCHERICHIA COLI* НА ПРОДУКЦИЮ ПЛАЗМИДНОЙ ДНК

Зенкова А.К.¹, маг. 1 года обучения

Руководители: Хасаншина З.Р.², руководитель лаборатории

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

²ЗАО «Фарм-Холдинг» 198515, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34 литера А, Российская Федерация

E-mail: arina.zenkova@spsru.ru

Плазмидная ДНК (пДНК) представляет собой небольшую двухцепочечную молекулу ДНК, которая отличается от хромосомной ДНК клетки и реплицируется независимо от нее. пДНК широко применяется как в исследовательских целях, так и в получение стабильных клеточных линий клеток млекопитающих и насекомых, производстве препаратов генной терапии, создании ДНК-вакцин. пДНК получают в виде суперскрученной молекулы из бактериальных клеток.

На продукцию сверхскрученной пДНК на этапе ферментации влияют различные факторы, в том числе структура и размер самой молекулы. Для того, чтобы получить не только хороший выход биомассы, но и высокий удельный выход молекулы, необходимо определить и оптимизировать критические параметр процесса ферментации. Следовательно, это является актуальной задачей.

Ключевые слова: *E.Coli*, плазмидная ДНК, ферментация, суперскрученная ДНК, Design of experiments, critical process parameter.

Плазмидная ДНК составляет менее 3 % от общего содержания ДНК в клетке кишечной палочки *E.Coli* в зависимости от размера плазмиды и копийности [1, 2]. пДНК используется во многих областях биотехнологии: для проведение транзгентной трансфекции при подборе элементов генетических конструкций, при создании стабильных клеточных линий млекопитающих и насекомых, экспрессирующих рекомбинантные белки, при получении ДНК-вакцин и продуктов генной терапии. При этом она должна соответствовать определённым критериями качества. Известно, что на количество и качества пДНК влияет множество факторов.

После конструирования требуемой плазмиды и выбора подходящего штамма-хозяина необходимо начинать оптимизацию биосинтеза пДНК. Оптимизация производства плазмиды состоит из двух основных этапов: выбор питательной среды и разработка процесса культивирования [4]. Выбор оптимальных взаимодействий между штаммом-хозяином, плазмидой, питательной средой и условиями культивирования приводит к разработке успешного процесса в целом. Критериями эффективности процесса являются удельная и объёмная продуктивность. Удельная продуктивность измеряется в количестве плазмиды на единицу клеточной биомассы штамма-продуцента. Объёмная продуктивность представляет собой количество плазмиды на единицу объёма культуральной среды [1,3]. Таким образом, необходимо максимизировать количество клеток и содержание плазмиды в клетке. Этого можно достичь определением критических параметров процесса культивирования, выявлением эффектов, которые они оказывают друг на друга, и оптимизацией этапа культивирования.

Цель работы: определение критических параметров процесса культивирования, влияющих на выход суперскрученной пДНК

Задачи:

- 1) Определить ключевые параметры качества пДНК на основе литературных данных.
- 2) Определить факторы, влияющие на выход пДНК на этапе ферментации.
- 3) Сравнить подходы к постановке экспериментов Design of Experiments и One Factor at a time.

Плазмидную ДНК обычно получают в виде ковалентно замкнутых кольцевых сверхспиральных молекул при извлечении их из клеток *E.Coli*. Наивысший уровень качества – это плазмидная ДНК, которая содержит максимум мономеров сверхспиральных молекул пДНК и не содержит параллельно расслабленных открытых кольцевых или линейных молекул. Именно суперскрученную форму пДНК используют в дальнейшем для трансформации и трансфекции.

Основная цель при разработке биопроцесса для производства пДНК состоит в том, чтобы максимизировать удельный выход (мг/г) сверхскрученной плазмиды.

На продукцию пДНК влияет несколько факторов: штаммы-хозяева *E. Coli*, тип и/или размер плазмиды, генетическая модификация штамма-хозяина, условия роста, тип культивирования и состав среды [6].

Так, например, состав среды для культивирования может существенно повлиять на эффективность микробных процессов. *E. Coli* является непривередливым микроорганизмом, который растёт как на богатых сложных органических средах, так и на средах с определённым химическим составом на основе солей при условии наличия источника органического углерода. Через тип и концентрацию используемых ингредиентов состав питательной среды напрямую определяет количество продуцируемой биомассы и, следовательно, может влиять на объёмный выход плазмиды. Кроме того, состав среды будет непосредственно влиять на физиологию микроорганизмов, влияя на их сложные регуляторные системы, и, следовательно, будет контролировать количество копий плазмиды или удельный выход.

Некоторые авторы показали [5], что использование синтетических питательных сред способствует увеличению числа копий плазмиды в клетках штамма-хозяина. Также авторы статьи наблюдали, что С:N соотношение равное 2,78:1 приводит к большей удельной продуктивности [7]. Как богатые, так и синтетические питательные среды в большинстве своем содержат следующие компоненты:

- источник углерода- глюкозы или глицерин
- источник азота
- соли, микроэлементы и витамины

Для осуществления высокоплотностного культивирования требуется подбор правильного соотношения указанных компонентов для поддержания клеточного роста и снижения ингибирования.

Источник углерода оказывает значительное влияние на выход биомассы и синтез ингибиторов роста, таких как ацетат. Известно, что высокие концентрации ацетата могут замедлять рост и снижать выход биомассы. Поэтому данный метаболит следует контролировать при проведении культивирования. Эффект ацетата на выход пДНК малозначим. Глюкоза применяется очень часто в качестве источника углерода в составе питательных сред, однако приводит к накоплению ацетата в культуральной жидкости. В свою очередь, накопление ацетата влечет за собой падение рН, что влияет на рост клеток и выход плазмид. Чтобы избежать резкого падения рН во время ферментации, питательные среды дополняются фосфатными буферами, которые также используются в качестве источника фосфора. рН увеличивается из-за аммиака, образующегося за счет содержания белков или аминокислот в среде, полученные из пептона, триптона или дрожжевого экстракта. Эти компоненты также используются в качестве источника углерода [8,9].

Показано, что относительно низкое содержания углерода в среде может улучшить выход пДНК, в то время как избыток углерода неблагоприятно сказывается на продуктивности. Данный факт может быть объяснен тем, что в среде с избытком источника углерода удельная скорость роста штаммов-продуцентов такая высокая, что репликация пДНК значительно отстает от быстроты деления клеток. Это в свою очередь приводит к потере плазмиды. Для штамма *E.coli* DH5 α сахароза и маннитол оказались лучшими источниками углерода, так как в соответствующих средах объемная продуктивность оказалась более чем в 3 раза выше в сравнение с глюкозой и глицерином [7].

В качестве источника азота для производства плазмид используют различные виды пептонов, а также соли аммония. Пептоны различного происхождения по-разному влияют на выход пДНК [9]. Результаты некоторых исследований показали, что низкая концентрация пептона позволяет повысить продуктивность штаммов-продуцентов [10].

Помимо источников углерода и азота, питательные среды для производства плазмид должны включать неорганические соли, микроэлементы и витамины [12].

Сульфат магния гептагидрат часто используют в составе питательных сред в качестве источника магния и серы. В литературе упоминают, что высокие концентрации магния (около 80 мМ) способствуют накоплению именно суперскрученной фракции пДНК [11].

Культивирования штаммов-продуцентов пДНК может осуществляться в двух режимах: batch (периодическое культивирование) и fed-batch (периодическое культивирование с подпиткой). Возможность контроля удельной скорости роста культуры является основным преимуществом fed-batch режима. Высокая удельная скорость роста приводит к накоплению ацетата, нестабильности плазмиды и низкому содержанию суперскрученной фракции плазмиды [13].

На долю суперскрученной плазмиды влияют концентрация растворимого кислорода и температура культивирования [14]. Оптимальная температура для роста *E.coli* 37°C. Однако, понижение температуры культивирования (в интервале 30-37) при периодическом культивировании позволяет снизить удельную скорость роста.

Из анализа литературы можно заключить, существует множество независимых факторов, оказывающих влияние на отклик процесса – удельную и объемную продуктивности. Поэтому необходимо подобрать компоненты питательной среды, выбрать стартовые условия культивирования и определить условий ферментации в биореакторе.

Для культивирования рекомбинантных штаммов *E.coli* будет применяться “fed-batch” культивирование, которое подразумевает использование подпитки в ходе процесса ферментации, при этом клетки штамма-продуцента получают необходимые питательные вещества как в ходе роста, так и в ходе биосинтеза целевого продукта.

Таким образом, существует набор факторов, влияющих на получение высоких выходов суперскрученной пДНК. Определение наиболее важных факторов и подбор комбинации факторов для увеличения выхода пДНК может потребовать значительных затрат времени. Для решения этой проблемы может быть использован статистический подход к постановке экспериментов – Дизайн экспериментов (DoE, Design of Experiments). Этот подход улучшает традиционный однофакторный метод постановки экспериментов (OFAT, One factor at a time), который включает изменение одного фактора, в то время как другие факторы остаются постоянными. OFAT приводит к необходимости проведения нескольких экспериментов. При этом определить истинный оптимум не всегда возможно. В свою очередь метод DoE обеспечивает значительно уменьшенную экспериментальную матрицу. DoE позволяет изменять одновременно сразу несколько факторов и выявлять критические [15].

Заключение. Таким образом, эксперименты по скринингу и оптимизации будут проведены с применением подхода дизайна эксперимента (DoE).

Планируется провести скрининг питательных сред различного типа и состава для определения влияющих компонентов, таких как пептон, дрожжевой экстракт, фосфаты, сульфаты, аминокислоты, прекурсоры пДНК (азотистые основания), источник углерода, соотношения углерода и азота, минеральных источников азота.

В рамках оптимизации будут оценены оптимальные концентрации влияющих факторов. На основании экспериментальных данных будут построены математические модели в программе MODDE, оценены их характеристики и выбраны оптимальные условия для проведения последующей валидации. Основным критерием (откликом) при оптимизации состава питательных сред будет удельная продуктивность измеряемая в мг суперскрученной плазмиды на 1 г влажной клеточной биомассы. Предсказанной программой MODDE значение удельной продуктивности является теоретическим и должно быть подтверждено в процессе валидации.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.13.51 Биотехнологическое получение нуклеозидов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот

ЛИТЕРАТУРА

1. Silva F, Passarinha L., Sousa F, Queiroz J. A., Domingues F. C. Influence of growth conditions on plasmid DNA production // J Microbiol Biotechnol. 2009 Vol. 19(11). P. 1408-14. doi: 10.4014/jmb.0805.329. PMID: 19996695.
2. O’Kennedy R. D., Baldwin C., Keshavarz-Moore E. Effects of growth medium selection on plasmid DNA production and initial processing steps // J Biotechnol. 2000 Vol. 76(2-3). P. 175-83. doi: 10.1016/s0168-1656(99)00187-x.
3. Carnes A. E. Fermentation design for the manufacture of therapeutic plasmid DNA // BioProcess Int. 2005. P. 36-44.
4. García-Rendón A. [et al.]. Substrate-source flexibility of an exponential-fed perfusion process to produce plasmid DNA for use as leishmaniasis vaccine // Biotechnol. Biotechnol. Equip. 2019. Vol. 33(1). P. 195–203.
5. Reinikainen P. [et al.]. Escherichia coli Plasmid Production in a Fermenter // Biotechnol. Bioeng. 1989. Vol. 33(4). P. 386–393.

6. Listner K., Bentley L., Okonkowski J., Kistler C., Wnek R., Caparoni A., Junker B., Robinson D., Salmon P., Chartrain M. Development of a highly productive and scalable plasmid DNA production platform // *Biotechnol Prog.* 2006. Vol. 22(5). P. 1335-1345.
7. Patent No US6664078B1 Method for the Isolation of ccc Plasmid DNA: Appl. No.: 09/700934. Appl. date: 21.05.1999. Pub. date: 16.12.2003 / T. Schmidt, K. Friehs, E. Flaschel, M. Schleef; Assignee: Qiagen GmbH
8. Wang Y., Zhang L., Zhang W., Wu H., Zhu X. M., Xu Y. J., Yan J. Q., Yu J. Y. Increasing plasmid-based DNA vaccine construct (16 kb pSVK-HBVA) production in *Escherichia coli* XL10-Gold through optimization of media component // *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2015. Vol. 29(1). P. 164-174. doi: 10.1080/13102818.2014.989103.
9. Zheng S., Friehs K., He N. et al. Optimization of medium components for plasmid production by recombinant *E. coli* DH5 α pUK21CMV β 1.2 // *Biotechnol. Bioprocess Eng.* 2007. Vol. 12. P. 213-221. <https://doi.org/10.1007/BF02931095>
10. Shamlou P. A. Scaleable processes for the manufacture of therapeutic quantities of plasmid DNA // *Biotechnol Appl Biochem.* 2003. Vol. 37(Pt 3). P. 207-218. doi: 10.1042/BA20030011.
11. Tejada-Mansir A., Montesinos R. Upstream Processing of Plasmid DNA for Vaccine and Gene Therapy Applications // *Recent Pat. Biotechnol.* 2008. Vol. 2(3). P. 156–172.
12. Urthaler J. [et al.]. Industrial Manufacturing of Plasmid-DNA Products for Gene Vaccination and Therapy // *Gene Vaccines* / ed. J. Thalhamer, R. Weiss, S. Scheiblhofer. Vienna : Springer, 2012. P. 311–330.
13. Prather K. J. [et al.]. Industrial scale production of plasmid DNA for vaccine and gene therapy: plasmid design, production, and purification // *Enzyme Microb. Technol.* 2003. Vol. 33(7). P. 865–883.
14. Da Gama R., Petrides D. Plasmid DNA (pDNA) Large Scale Manufacturing – Process Modeling and Techno-Economic Assessment (TEA) using SuperPro Designer. Unpublished. 2021.
15. Uhoraningoga A. et al. The Goldilocks Approach: A Review of Employing Design of Experiments in Prokaryotic Recombinant Protein Production // *Bioengineering.* 2018. Vol. 5(4). P. 89.

SUMMARY

INFLUENCE OF *ESCHERICHIA COLI* CULTIVATION CONDITIONS ON PLASMID DNA PRODUCTION

Zenkova A.K.¹, first-year student master's degree

Leader: **Khasanshina Z.R.**², Head of the Laboratory

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popova st, 14, Russian Federation

²Pharm-Holding

198515, St. Petersburg, pos. Strelna, st. Svjazi, 34 letter A, Russian Federation

E-mail: arina.zenkova@spcpu.ru

Plasmid DNA (pDNA) is a small double-stranded DNA molecule that is distinct from and replicates independently of a cell's chromosomal DNA. pDNA is widely used both for research purposes and in obtaining stable cell lines of mammalian and insect cells, in the production of gene therapy preparations, and in the development of DNA vaccines. pDNA is obtained as a supercoiled molecule from bacterial cells. The production of supercoiled pDNA during the fermentation step is influenced by various factors, including the structure and size of the molecule itself. In order to obtain not only a good biomass yield, but also a high specific yield of the molecule, it is necessary to determine and optimize the critical parameters of the fermentation process. Therefore, this is an actual task.

Keywords: *E.Coli*, plasmid DNA, fermentation, supercoiled DNA, Design of experiments, critical process parameter

REFERENCES

1. Silva F., Passarinha L., Sousa F., Queiroz J. A., Domingues F. C. Influence of growth conditions on plasmid DNA production // *J Microbiol Biotechnol.* 2009 Vol. 19(11). P. 1408-14. doi: 10.4014/jmb.0805.329. PMID: 19996695.
2. O'Kennedy R. D., Baldwin C., Keshavarz-Moore E. Effects of growth medium selection on plasmid DNA production and initial processing steps // *J Biotechnol.* 2000 Vol. 76(2-3). P. 175-83. doi: 10.1016/s0168-1656(99)00187-x.
3. Carnes A. E. Fermentation design for the manufacture of therapeutic plasmid DNA // *BioProcess Int.* 2005. P. 36-44.
4. García-Rendón A. [et al.]. Substrate-source flexibility of an exponential-fed perfusion process to produce plasmid DNA for use as leishmaniasis vaccine // *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* 2019. Vol. 33(1). P. 195–203.
5. Reinikainen P. [et al.]. *Escherichia coli* Plasmid Production in a Fermenter // *Biotechnol. Bioeng.* 1989. Vol. 33(4). P. 386–393.
6. Listner K., Bentley L., Okonkowski J., Kistler C., Wnek R., Caparoni A., Junker B., Robinson D., Salmon P., Chartrain M. Development of a highly productive and scalable plasmid DNA production platform // *Biotechnol Prog.* 2006. Vol. 22(5). P. 1335-1345.
7. Patent No US6664078B1 Method for the Isolation of ccc Plasmid DNA: Appl. No.: 09/700934. Appl. date: 21.05.1999. Pub. date: 16.12.2003 / T. Schmidt, K. Friehs, E. Flaschel, M. Schleef; Assignee: Qiagen GmbH
8. Wang Y., Zhang L., Zhang W., Wu H., Zhu X. M., Xu Y. J., Yan J. Q., Yu J. Y. Increasing plasmid-based DNA vaccine construct (16 kb pSVK-HBVA) production in *Escherichia coli* XL10-Gold through optimization of media component // *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2015. Vol. 29(1). P. 164-174. doi: 10.1080/13102818.2014.989103.
9. Zheng S., Friehs K., He N. et al. Optimization of medium components for plasmid production by recombinant *E. coli* DH5 α pUK21CMV β 1.2 // *Biotechnol. Bioprocess Eng.* 2007. Vol. 12. P. 213-221. <https://doi.org/10.1007/BF02931095>

10. Shamlou P. A. Scaleable processes for the manufacture of therapeutic quantities of plasmid DNA // *Biotechnol Appl Biochem*. 2003. Vol. 37(Pt 3). P. 207–218. doi: 10.1042/BA20030011.
11. Tejada-Mansir A., Montesinos R. Upstream Processing of Plasmid DNA for Vaccine and Gene Therapy Applications // *Recent Pat. Biotechnol*. 2008. Vol. 2(3). P. 156–172.
12. Urthaler J. [et al.]. Industrial Manufacturing of Plasmid-DNA Products for Gene Vaccination and Therapy // *Gene Vaccines* / ed. J. Thalhamer, R. Weiss, S. Scheiblhofer. Vienna : Springer, 2012. P. 311–330.
13. Prather K. J. [et al.]. Industrial scale production of plasmid DNA for vaccine and gene therapy: plasmid design, production, and purification // *Enzyme Microb. Technol*. 2003. Vol. 33(7). P. 865–883.
14. Da Gama R., Petrides D. Plasmid DNA (pDNA) Large Scale Manufacturing – Process Modeling and Techno-Economic Assessment (TEA) using SuperPro Designer. Unpublished. 2021.
15. Uhoraningoga A. et al. The Goldilocks Approach: A Review of Employing Design of Experiments in Prokaryotic Recombinant Protein Production // *Bioengineering*. 2018. Vol. 5(4). P. 89.

УДК 581:192.2

ЛАВАНДА УЗКОЛИСТНАЯ (*LAVANDULA ANGUSTIFOLIA* MILL.) В КУЛЬТУРАХ *IN VITRO*: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Иванов П.А., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0000-5181-9620), Хабаров В.А., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0004-9132-367X)

Руководители: Балабан А.В., канд. биол. наук, доц., Пovyдыш М.Н., докт. биол. наук, проф.

(ORCID: 0000-0002-7768-9059, ResearcherID: AAR-4392-2020)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: pavel.ivanov@spcpu.ru

Проведено сравнительное исследование данных литературы о лаванде узколистной и ее свойствах в различных культурах *in vitro*. Рассмотрены особенности вторичных метаболитов каждой из культур.

Ключевые слова: лаванда узколистная, каллусная культура, фенольные соединения, антиоксидантная активность, вторичный метаболизм, фитогормоны.

По данным на 2020 год, 25% от всех зарегистрированных лекарственных препаратов в РФ – это фитопрепараты. [1]. Данный факт можно объяснить: препараты на основе растительных компонентов значительно дешевле синтетических, менее токсичны и обладают широким спектром действия. Но не все растительные культуры можно вырастить непосредственно в поле или в теплице, так как подбор и поддержка подходящих условий проблематичен. Поэтому в настоящее время для получения некоторых природных соединений применяется метод получения каллусных культур.

Каллусные культуры являются менее прихотливыми по сравнению с обычными растениями, так как выращивание биомассы можно проводить круглый год, что делает данный метод экономически выгодным. Особенно актуально это для регионов, где есть зимний период, в который выращивание растений на открытой местности становится проблемой. В таком случае целесообразно применять метод выращивания каллусных культур. В данном литературном обзоре целью исследования является анализ новых перспективных источников биологически активных веществ (БАВ), а также оценка перспектив использования каллусной культуры лаванды узколистной.

Лаванда узколистная (*Lavandula angustifolia* Mill.) – ценная эфиромасличная культура. Она широко применяется в косметологии, парфюмерии и фармацевтической промышленности. В настоящее время в РФ на основе лаванды производят бактерицидные препараты “Ливниан” и лавандовый спирт на основе эфирного масла, в то время как зарубежные компании производят седативные средства (“Нервофлюкс” и др.). [2]. Это связано с сравнительно скудным распространением лаванды на территории РФ (преимущественно на Крымском полуострове и в некоторых регионах Краснодарского края). В Европе континенте ареал распространения растения более широк – север Средиземноморья – Южная Франция, Португалия, Италия, Испания, Греция, Корсика, Сардиния, Сицилия, на севере ареал доходит до Тироля, в Приморских Альпах поднимается до 1700 м над уровнем моря [3].

Что касается культур лаванды *in vitro*, то они включают изолированные зародыши, изолированные органы (кончики корней), каллусные культуры, суспензионные культуры, культуры протопластов. Получение культур клеток лаванды направлено, прежде всего, на получение фармакологически ценных вторичных метаболитов, но культуры клеток и тканей растений имеют разнообразное прикладное значение. Представляется целесообразным рассмотреть и другие направления.

Первое направление – клональное микроразмножение, заключающееся в использовании культуры изолированных тканей для размножения и оздоровления посадочного материала. Из единственной меристемы можно получать сотни тысяч растений в год, генетически идентичных и нивелирующих вероятность контаминации вирусами. Преимущества данного метода являются [4]:

1) быстрое размножение клонов растений;

2) работа в лабораторных условиях и, следовательно, выпуск растений к определенному сроку, с возможностью круглогодичного получения сырья независимо от природных условий региона и климатических параметров года;

- 3) получение оздоровленного материала из пораженных вирусами и бактериями растений;
- 4) создание «банка» ценных форм растений, посредством хранения пробирочных растений при пониженных температурах.

Разумеется, самую большую ценность в данный момент времени этот метод приносит в области сохранения генофондов исчезающих и редких видов растений

Второе направление, во многом связанное с первым – это использование изолированных клеток и тканей в селекции растений. Метод культуры тканей открывает новые возможности для расширения генетического базиса, для облегчения и ускорения селекционного процесса, а также для конструирования принципиально новых форм растений. Также, здесь можно упомянуть получение хорошей модели для изучения устойчивости растений к различным неблагоприятным факторам окружающей среды (в случае с обычными растениями результат будет недостоверен) и генетической модели. Культура клеток широко используется при изучении генетики соматических клеток. В данных исследованиях наряду с моделями, близкими по характеристикам к клеткам естественного растения, широко используются модельные системы, созданные методами клеточной и генетической инженерии. Данными методами широко получают гибридные клетки с самыми различными сочетаниями информационных систем не только ядер, но и хлоропластов и митохондрий [5].

Наконец, вернемся к наиболее важному именно для лаванды направлению – получению биологически ценных, экологически чистых вторичных метаболитов. Важно отметить, что продуктивность культивируемых клеток при тщательном подборе условий может значительно превышать продуктивность целых растений. Помимо биосинтеза важных соединений, культивируемые клетки способны к биотрансформации – превращению дешевых предшественников в ценный конечный продукт.

Получение вторичных метаболитов из растений в промышленных условиях осуществляется обычно в суспензионных культурах – так проще масштабировать производство, осуществлять контроль и анализ активности. В лабораторных условиях, чаще культивируют каллусные культуры, так как это гораздо проще, требует меньше специального оборудования и риски неудачи также существенно ниже. Можно сказать, что каллусная культура служит переходным этапом перед внедрением удачной разработки.

Каллус – это неорганизованная пролиферирующая масса ткани растения, состоящая из дедифференцированных клеток и обладающих свойством тотипотентности. Тотипотентность – это способность клетки реализовывать генетическую информацию, обеспечивающую ее дифференцировку и развитие до целого организма. Другими словами, при соблюдении оптимальных условий теоретически любая единичная клетка каллусной культуры может развиваться до целого растения. Дедифференцировка специализированных клеток обусловлена влиянием фитогормонов. Эффект, оказываемый действием одних и тех же фитогормонов, может отличаться в зависимости от физиологической характеристики ткани-мишени.

Для первичного каллусогенеза и поддержания этого процесса, для инициации морфогенеза и получения растений-регенерантов используются различные среды. Поистине универсальной средой оказалась открытая в 1962 году среда Мурасиге-Скуга (МС), также используют среды Шенка, Хильдебрандта (ШХ), Гамборга (В5), Линсмайера и многие другие.

Однако, пожалуй, наибольшее влияние оказывает концентрация и баланс фитогормонов – прежде всего, ауксинов и цитокининов. Процесс деления дедифференцированных клеток происходит под действием цитокининов. Присутствие ауксинов вызывает дедифференцировку клеток, то есть утрату специализации и связанных с ней структур и возвращение к состоянию делящейся клетки. Для инициации каллуса обычно используют 2,4-Д (2,4-Дихлорфеноксиуксусная кислота) и ИУК (3-индолуксусная кислота), в концентрациях в 10 раз более высоких, чем та, которая используется для поддержания его роста [6]. Тогда как, для индукции морфогенеза в случае лаванды показали себя более эффективными уже среды, дополненные БАП (6-Бензиламинопурин) и кинетином (и тот, и другой – цитокинины) [7].

Основной проблемой метода культуры тканей и клеток растений и поныне является низкий конечный уровень выхода целевого продукта. Дитченко и Юрин связывают это с тем, что в условиях *in vitro* клетки образуют специфическую биологическую систему, основным методом отбора в которой, вследствие выхода из-под организменного контроля, является не способность к синтезу ценных для растения (и человека) вторичных метаболитов, а интенсивная и/или устойчивая пролиферация [8].

Ключевым моментом в решении этой проблемы является оптимизация питательной среды. Ее результат – производные среды, на которых культивируемые клетки синтезируют значительно большее количество вторичных метаболитов, в ущерб скорости роста на оптимальной среде. Состав таких сред, как правило, сильно отличается. Наиболее продуктивным является двухстадийный процесс выращивания, когда вначале накапливается биомасса, а затем метаболизм клеток «сдвигается» в сторону синтеза вторичных метаболитов.

Разумеется, работа над введением какого-либо растения в культуру должна быть оправдана. В случае лаванды отсутствует существенная необходимость сохранения генофонда (растение не относится к исчезающим), и, хотя использование в селекции микроклонов может быть интересным, наибольшее значение имеет именно вторичный метаболизм – каллуса лаванды.

В ходе многочисленных исследований было установлено, что все части растения содержат эфирное (лавандовое) масло: листья – до 0,4 %, стебли – до 0,2 %, значительное количество его накапливается в соцветиях – 3,5–4,5 % (по другим данным, 0,8–1,6 %).

В таблице 1 представлен средний состав компонентов эфирного масла лаванды узколистной, при этом главной составной частью масла (30–60 %) являются сложные эфиры спирта L-линалоола и кислот (уксусной, масляной, валериановой и капроновой).

Таблица 1 – Компонентный состав эфирного масла лаванды узколистной (*Lavandula angustifolia* Mill.)

Компоненты	%	Компоненты	%
Монотерпеновые спирты	47,52	Монотерпеновые углеводороды	5,09
Линалоол	43,00	транс- β -оцимен	1,92
Борнеол	1,80	цис- β -оцимен	1,47
Терпинеол	1,02	камфен	0,28
Терпинен-4-ол	0,91	лимонен	0,25
гераниол	0,59	Сесквитерпеновые углеводороды	4,58
Сложные эфиры	34,81	β -карнофиллен	2,80
Линалилацетат	32,09	β -фарнезен	1,46
Лавандулилацетат	1,29	гермакрен-d	0,15
1-октен-3-ил ацетат	0,59	Кетоны	2,05
Гексил ацетат	0,40	Октанон-3	1,22
		Камфора	0,83

В цветках содержатся также дубильные вещества (до 12%) горечи и смолы, урсоловая кислота, кумарин, герниарин. Кумарин и геранин в процессе гидростиляции перегоняются одновременно с эфирным маслом [9].

В каллусных же культурах эфирное масло отсутствует. Но, тем не менее, каллусные культуры богаты фенольными соединениями, в частности неохлорогеновой, транс-кофейной кислотой и розмариновой кислотой, а также апигенином-7-О- β -D-глюкозидом, лютеолином-7-О- β -D-глюкозидом и кумарином [10].

Изучая химический состав эфирного масла лаванды, можно отметить, что мажорными соединениями в этом сырье являются линалоол и линалилацетат. Так, было подтверждено антибактериальное действие в отношении *Salmonella enteritidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* и *Aspergillus niger*. [11]

Кумарин и оксид карнофиллена оказывают противовоспалительное действие. Розмариновая кислота, гидроксипинаминовая кислота, 1,8-цинеол и β -пинен проявляют антиоксидантные свойства [12].

Говоря о медицинском значении растения, необходимо упомянуть об антиоксидантной активности, которая представляет собой способность ингибировать процессы окисления, лежащие в основе большинства метаболических путей [13]. Они характеризуются присоединением кислорода или удалением водорода, что влечёт за собой отрывание электрона. Зачастую, такие реакции сопровождаются образованием побочных продуктов, повреждающих клетки и наносящих окислительный стресс, который, в свою очередь, взаимосвязан со многими патологическими процессами в организме, в частности, с сердечно-сосудистыми заболеваниями [14]. К таким продуктам относятся некоторые формы азота, хлора, серы, фосфора; активные формы кислорода, из которых наибольшим биологическим значением обладают: синглетный кислород, супероксидный анион-радикал (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (OH), пероксильный радикал (RRCOO), оксид азота (NO), пероксинитрит (ONOO) [15]. Составляющей антиоксидантной активности является антирадикальная активность – способность соединений реагировать со свободными радикалами [14].

Стоит отметить, что активные формы кислорода постоянно присутствуют в процессах метаболизма, но в малых концентрациях. Повреждение живых клеток может быть только при их избыточной концентрации.

Учитывая вышесказанное, становится ясным чрезвычайно интерес, возникший по отношению к антиоксидантам, в том числе и в растительном сырье, соединения которого, как известно, обладают биологической активностью широкого спектра. Согласно литературным данным [16], среди природных антиоксидантов, сочетающих низкую токсичность со способностью эффективно ингибировать процессы свободнорадикального окисления в живых организмах, ведущую роль играют фенольные соединения, включающие, как было оговорено выше, флавоноиды, дубильные вещества, гидроксикоричные кислоты, кумарины.

Так, например, положительное действие флавоноидов на клетку обусловлено не только способностью захватывать свободные радикалы, но и хелатированием ионов металлов, которые участвуют в перекисном окислении.

По результатам исследований [17], именно процесс хелатирования металлов можно назвать наиболее эффективным путем снижения интенсивности перекисного окисления флавоноидами. Образовав комплекс с металлами переменной валентности (Fe, Cu и др.), реакционная способность флавоноидов даже возрастает, так как комплексы флавоноидов с металлами обладают супероксиддисмутазной активностью.

Впрочем, корреляция между содержанием полифенолов и антиоксидантной или антирадикальной активностями до сих пор остается дискуссионным вопросом – одни авторы подтверждают, как в исследовании бобовых культур [18], либо соглашаются отчасти [19].

Можно сделать предположение о том, что степень корреляции этих данных варьируется от растения к растению – для каллусной культуры лаванды, которая является объектом нашего интереса, таких сравнительных исследований найдено не было.

Проведение экспериментов в этом направлении может проводиться электрохимическими (пр.: потенциометрия), хроматографическими, биологическими, спектральными и проч. Наиболее интересными нам представляются метод, основанный на реакции с ДФПГ (ДРРН), указывающий на антиоксидантную способность экстракта, и метод с использованием реактива Фоллина – Чикольтеу, позволяющий определить содержание фенольных соединений [20].

Заключение. В ходе обзора литературных данных продемонстрирована перспективность использования каллусных культур в целом и культур лаванды в частности в различных прикладных областях, преимущественно в отношении фармакологически ценных вторичных метаболитов, возможности увеличения их продукции путем изменения состава питательных сред.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.00.00. ХИМИЯ

31.23.39. Кумарины, флавоноиды, антоцианины и родственные соединения

34.00.00. БИОИНЖЕНЕРИЯ

34.57.01. Общие вопросы

ЛИТЕРАТУРА

- Newman D. J., Cragg G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019 // *Journal of natural products*. 2020. Vol. 83(3). P. 770-803.
- Ламрини М. Изучение химического состава и антимикробной активности препаратов из цветков лаванды // *Аспирантские чтения*. 2007. С. 235-241.
- Pistelli L. [et al.]. Agronomic and phytochemical evaluation of lavandin and lavender cultivars cultivated in the Tyrrhenian area of Tuscany (Italy) // *Industrial Crops and Products*. 2017. Vol. 109. P. 37-44.
- Захарова О. А., Любаковская А. А., Гурина Н. С., Спиридович Е. В. Каллусная культура как альтернативный источник микроклонального размножения // *Современные проблемы природопользования, охотоведения и звероводства*. 2004. N 1. С. 54-55.
- Бутенко Р. Г. Изолированные протопласты растений – объект и модель для физиологических исследований // *Культура клеток растений*. Москва: Наука, 1981. С. 69-84.
- Дмитриева Н. Н. Проблема регуляции морфогенеза и дифференциации в культуре клеток и тканей растений. // *Культура клеток растений*. Москва: Наука, 1981. С.113-123.
- Егорова Н. А. Индукция морфогенеза и получение растений-регенерантов в культуре каллусных тканей лаванды // *Бюллетень ГНБС*. 2007. N 95.
- Дитченко Т. И., Юрин В. М. Разработка состава продукционной питательной среды для культивирования каллусной ткани эхинацеи пурпурной в качестве источника гидроксикоричных кислот // *Труды Белорусского государственного университета: научный журнал*. 2011. Т. 6. N 1. С. 39-46.
- Лазарева Е. Г. Исследование экстракции бав из цветков *Lavandula angustifolia* для использования в пищевой промышленности // *Перспективные исследования и новые подходы к производству и переработке сельскохозяйственного сырья и продуктов питания*. 2019. С. 196-200.
- Работягов В. Д., Палий А. Е., Федотова И. А. Изучение биологически активных веществ у лавандина (*Lavandula x intermedia* Emeric ex Loisel) // *Бюллетень Государственного Никитского ботанического сада*. 2018. N. 126. С. 55-61.
- Лосева А. В. Антимикробная активность эфирных масел // *Биотехнология. Взгляд в будущее*. 2014. С. 145-148.
- Поливанова О. Б., Чердниченко М. Ю. Влияние гормонального состава питательной среды на индукцию каллусогенеза и соматического органогенеза у *Agastache foeniculum* (Pursh) Kuntze (Lamiaceae) // *Труды Кубанского государственного аграрного университета*. 2016. Т 60. С. 331-334
- Burlakova E. V. Bioantioxidants and Synthetic Inhibitors of Radical Processes // *Russian Chemical Reviews*. 1975. Vol. 44(10). P. 871-880 DOI: <https://doi.org/10.1070/RC1975v044n10ABEH002383>
- Gupta D. Methods for determination of antioxidant capacity: a review // *Intern. J. of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2015. Vol. 6(2). P. 546–566
- Pristom A. M., Benhamed M. Oxidative stress and cardiovascular disease. Part 1 // *Lechebnoe delo: nauchnooprakticheskij terapevticheskij zhurnal*. 2012. Vol. 1(23). P. 21–28.
- Меньщикова Е. В., Ланкин В. З., Кандалинцева Н. В. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине. Структура, свойства, механизмы действия. Saarbrücken : LAP LAMBERT, 2012. 496 с.
- Korkina L. G., Afanas'ev I. B. Antioxidant and chelating properties of flavonoids // *Adv.Pharmacol*. 1997. Vol. 38. P. 151–163.
- Xu B. J., Yuan S. H., Chang S. K. Comparative Analyses of Phenolic Composition, Antioxidant Capacity, and Color of Cool Season Legumes and Other Selected Food Legumes // *J Food Science*. 2007. Vol. 72(2). P. 167.
- Satoh E., Tohyama N., Nishimura M. Comparison of the antioxidant activity of roasted tea with green, oolong, and black teas // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2005. Vol. 56(8). P. 551–559.
- Федосеева А. А., Лебедева О. С., Каниболоцкая А. В., Шендрик А. Н. Антиоксидантная активность настоев чая // *Химия растительного сырья*. 2008. N 3. С. 123-127.
- Тринеева О. В. Методы определения антиоксидантной активности объектов растительного и синтетического происхождения в фармации (обзор) // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017. Т 4. N 21. С. 180-197.

SUMMARY

ANALYSIS OF POLYPHENOLIC COMPLEX OF LAVENDER CALLUS CULTURE
(*LAVANDULA ANGUSTIFOLIA L.*)Ivanov P.A., 4th year undergraduate (ORCID: 0009-0000-5181-9620),Khabarov V.A., 4th year undergraduate (ORCID: 0009-0004-9132-367X)

Academic advise: Balaban L.V., Candidate of Biological Sciences, senior lecturer,

Povydysh M.N., Doctor of Biological Sciences, professor, (ORCID: 0000-0002-7768-9059, ResearcherID: AAR-4392-2020)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: pavel.ivanov@spcpcu.ru

As result of study, scientific facts were analyzed about *Lavandula angustifolia* Mill and its properties in different cultures in vitro. Characteristics of the secondary metabolites of each of the cultures were considered.

Keywords: *Lavandula angustifolia*, callus culture, phenolic compounds, antioxidant activity, secondary metabolites, phytohormones.

REFERENCES

- Newman D. J., Cragg G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019 // *Journal of natural products*. 2020. Vol. 83(3). P. 770-803. (in Russ)
- Lamrini M. Study of the chemical composition and antimicrobial activity of preparations from lavender flowers // *Postgraduate readings*. 2007. P. 235-241. (in Russ)
- Pistelli L. [et al.]. Agronomic and phytochemical evaluation of lavandin and lavender cultivars cultivated in the Tyrrhenian area of Tuscany (Italy) // *Industrial Crops and Products*. 2017. Vol. 109. P. 37-44.
- Zakharova O. A., Lyubakovskaya L. A., Gurina N. S., Spiridovich E. V Callus culture as an alternative source of microclonal reproduction // *Modern problems of nature management, hunting and animal husbandry*. 2004. N 1. (in Russ)
- Butenko R. G. Isolated protoplasts of plants – an object and model for physiological research // *Culture of plant cells*. Moscow: Nauka, 1981. P. 69-84. (in Russ)
- Dmitrieva N. N. The problem of regulation of morphogenesis and differentiation in the culture of plant cells and tissues // *Culture of plant cells*. Moscow: Nauka, 1981. P. 113-123. (in Russ)
- Egorova N. A. Induction of morphogenesis and production of regenerating plants in the culture of lavender callus tissues // *Bulletin of the GNBS*. 2007. N 95. (in Russ)
- Ditchenko T. I., Yurin V. M. Development of the composition of a productive nutrient medium for the cultivation of *Echinacea purpurea* callus tissue as a source of hydroxycinnamic acids // *Proceedings of the Belarusian State University: scientific journal*. 2011. Vol. 6(1). P. 39-46. (in Russ)
- Lazareva E. G. Investigation of bas extraction from *Lavandula angustifolia* flowers for use in the food industry // *Promising research and new approaches to the production and processing of agricultural raw materials and food*. 2019. P. 196-200. (in Russ)
- Raboyagov V. D., Paliy A. E., Fedotova I. A. The study of biologically active substances in lavandin (*Lavandula x intermedia* Emeric ex Loisel) // *Bulletin of the State Nikitsky Botanical Garden*. 2018. N 126. P. 55-61. (in Russ)
- Loseva A. V. Antimicrobial activity of essential oils // *Biotechnology. A look into the future*. 2014. P. 145-148. (in Russ)
- Polivanova O. B., Cherednichenko, M. Iu. Vliianie gormonal'nogo sostava pitatel'noi sredy na induksiiu kallusogeneza i somaticheskogo organogeneza u *Agastache foeniculum* (Pursh) Kuntze (Lamiaceae) // *Trudy Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2016. Vol. 60. P. 331-334 (in Russ)
- Burlakova E. B. Bioantioxidants and Synthetic Inhibitors of Radical Processes // *Russian Chemical Reviews*. 1975. Vol. 44(10). P. 871-880 DOI: <https://doi.org/10.1070/RC1975v044n10ABEH002383>
- Gupta D. Methods for determination of antioxidant capacity: a review // *Intern. J. of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2015. Vol. 6(2). P. 546–566
- Pristom A. M., Benhamed M. Oxidative stress and cardiovascular disease. Part 1 // *Lechebnoe delo: nauchnooprakticheskij terapevticheskij zhurnal*. 2012. Vol. 1(23). P. 21–28.
- Men'shchikova E. V., Lankin V. Z., Kandalintseva N. V. Phenolic antioxidants in biology and medicine. Structure, properties, mechanisms of action. Saarbrücken: LAP, 2012. 495 p. (in Russ)
- Korkina L. G., Afanas'ev I. B. Antioxidant and chelating properties of flavonoids // *Adv.Pharmacol*. 1997. Vol. 38. P. 151–163.
- Xu B. J., Yuan S. H., Chang S. K. Comparative Analyses of Phenolic Composition, Antioxidant Capacity, and Color of Cool Season Legumes and Other Selected Food Legumes // *J Food Science*. 2007. Vol. 72(2). P. 167.
- Satoh E., Tohyama N., Nishimura M. Comparison of the antioxidant activity of roasted tea with green, oolong, and black teas // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2005. Vol. 56(8). P. 551–559.
- Fedoseeva A. A., Lebedeva O. S., Kanibolotskaya L. V., Shendrik A. N. Antioxidant activity of tea infusions // *Chemistry of plant raw materials*. 2008. N 3. P. 123-127. (in Russ)
- Trineeva O. V. Methods for determining the antioxidant activity of objects of plant and synthetic origin in pharmacy (review) // *Development and registration of medicines*. 2017. Vol. 4(21). P. 180-197. (in Russ)

УДК 57.021

ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ И АВТОМАТИЗАЦИИ МЕТОДИК АНАЛИЗА СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Кованева А.В., маг. 2 года обучения

Руководитель: Кожемякина Н.В., к.б.н., доцент НОЦ ТРБ

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация,

руководитель отдела биологических исследований «БИОКАД»

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34 лит. а, Российская Федерация

Данилов А. А. к.б.н., руководитель группы квалификации и валидации отдела биологических исследований «БИОКАД»

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34 лит. а, Российская Федерация

E-mail: kovaneva.anna@pharminnotech.com

В результате данного исследования были разработаны и автоматизированы методики определения относительной специфической активности для препарата моноклонального антитела к рецептору CD-38.

Ключевые слова: *in vitro* клеточный тест, относительная специфическая активность, АЗКЦ, КЗЦ, моноклональное антитело к CD-38.

Рецептор CD-38 – трансмембранный гликопротеин, который в больших количествах экспрессируется на клетках множественной миеломы (ММ). Он был выбран в качестве мишени для разработки препарата моноклонального антитела. [1]

Моноклональное антитело (МАТ) к CD-38 относится к типу IgG1. При опсонизации клетки-мишени, МАТ к CD-38 индуцирует ряд функций иммунитета, опосредованных Fc-концом молекулы, таких как антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ), комплементзависимая цитотоксичность (КЗЦ), антителозависимый фагоцитоз (АЗФЦ) и кросс-линк апоптоз. [1, 2] Данное антитело имеет два основных клинических механизма действия АЗКЦ и КЗЦ. [3]

Для оценки АЗКЦ использовали тест на основе репортерной клеточной линии, экспрессирующей рецептор FcγR3a и люциферазу светляка, для определения люциферазной активности, отражающей клинический эффект МАТ – активацию Т-лимфоцитов. Синтез люциферазы опосредован NFAT-зависимым промотором (NFAT – фактор активации Т-лимфоцита). При связывании FcγR3a рецептора на поверхности эффекторной клеточной линии с Fc-концом МАТ, опсонизовавших клетку-мишень (таргетная клеточная линия), происходит активация NFAT-зависимого пути экспрессии. [4]

Для определения КЗЦ выбрали тест с использованием витального красителя Alamar Blue. Механизм действия красителя основан на способности живых клеток восстанавливать темно-синий не флуоресцирующий резазурин до розового флуоресцентного резорурфина, который диффундирует из клеток в культуральную среду, где его можно определить флуориметрически. [5]

Рандомизированный дизайн расположения образцов на планшете уменьшает влияние на результат таких факторов как направление и последовательность внесения растворов, направление считывания сигнала и др. В то же время, рандомизация усложняет проведение анализа, оказывая влияние в том числе на скорость, количество случайных ошибок и, как следствие, на качество результатов. Автоматизация отдельных этапов эксперимента уменьшает время проведения анализа, снижает вероятность возникновения случайных ошибок, повышает прецизионность и воспроизводимость результатов. В данной работе осуществили автоматизацию этапа разведения и внесения образцов в планшет с помощью роботизированной станции.

По окончании разработки и автоматизации методики анализа (МА) необходимо подтвердить ее работоспособность. Для этого проводят квалификацию МА, в ходе которой подтверждается соответствие результатов, получаемых с помощью данной МА, ожидаемым критериям приемлемости.

Целью данной работы является разработка, автоматизация и квалификация МА АЗКЦ и КЗЦ для определения специфической активности МАТ к CD-38.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Разработка методик анализа АЗКЦ и КЗЦ для оценки относительной специфической активности препарата МАТ к CD-38;
2. Автоматизация методик анализа АЗКЦ и КЗЦ для оценки относительной специфической активности препарата МАТ к CD-38;
3. Квалификация методик анализа АЗКЦ и КЗЦ для оценки относительной специфической активности препарата МАТ к CD-38;

Материалы и методы

Разработка МА АЗКЦ

В качестве таргетной клеточной линии использовали клетки лимфомы Беркета Daudi –экспрессоры CD-38. В качестве эффекторной клеточной линии использовали инженерную (репортерную) линию Jurkat V176. Культуральная среда (КС): RPMI-1640 с NEPEP, 2mM L-глутамин, 4% HI FBS. При анализе использовали референсное МАТ к CD-38 (СО) и исследуемый образец (ИО). Анализ проводили с использованием белых культуральных планшетов.

Клеточную суспензию Daudi в КС вносили во внутренние 60 лунок плоскодонных культуральных планшетов в объеме 25 мкл/лунка. Клеточную суспензию Jurkat V176 в СКО вносили во внутренние 60 лунок плоскодонных культуральных планшетов в объеме 25 мкл/лунка.

Образцы разводили в КС для получения калибровочной кривой и вносили в планшеты с клетками в объеме 25 мкл/лунка. В крайние лунки планшета вносили 75 мкл СКО для избежания краевого эффекта при инкубации.

Инкубировали планшеты в CO₂ инкубаторе при 37 °C и 5% содержании CO₂. По окончании инкубации вносили 75 мкл субстрата люциферазы светляка, инкубировали в темноте в течение 8 минут. Определяли люциферазную активность при помощи микропланшетного ридера Tecan MPlex со временем накопления сигнала 100 мс.

Автоматизация МА АЗКЦ

Автоматизацию анализа АЗКЦ проводили с использованием роботизированной станции Freedom Evo 200 (Tecan, Швейцария). Роботизировали процесс приготовления растворов калибровочных кривых СО и ИО и их внесение в культуральные планшеты. Протокол анализа на роботизированной станции создавали в программе Freedom EVOware.

Процедура внесения клеточных суспензий, инкубации и определения люциферазной активности описана в пункте «Разработка МА АЗКЦ»

Разработка МА КЗЦ

В качестве таргетной клеточной линии использовали клетки Daudi. Культуральная среда (КС): RPMI-1640 с NEPES, 2mM L-глутамин, 0,1% BSA, 50 мкг/мл гентамицин. В качестве стандартного (СО) и исследуемого (ИО) образца использовали МАТ к CD-38. Анализ проводили с использованием прозрачных культуральных планшетов.

Клеточную суспензию Daudi в КС вносили во внутренние 60 лунок плоскодонного культурального планшета в объеме 50 мкл/лунка.

Образцы разводили в КС для получения калибровочной кривой и вносили в планшеты с клетками в объеме 50 мкл/лунка. В крайние лунки планшета вносили 100 мкл КС для избежания краевого эффекта при инкубации.

Комплемент сыворотки крови человека разводили в КС в соотношении 1:4, полученный рабочий раствор вносили во внутренние 60 лунок планшетов с клетками и разведениями препарата в объеме 50 мкл/лунка.

Инкубировали планшеты в CO₂ инкубаторе при 37C и 5% содержании CO₂. По окончании инкубации вносили Alamar Blue в объеме 15 мкл/лунка. Интенсивность флуоресценции при помощи микропланшетного ридера Tecan MPlex при длинах волн возбуждения/поглощения 540/595 нм.

Автоматизация МА КЗЦ

Автоматизацию анализа КЗЦ проводили с использованием роботизированной станции Freedom Evo 200 (Tecan, Швейцария). Роботизировали процесс приготовления растворов калибровочных кривых СО и ИО и их внесение в культуральные планшеты. Протокол анализа на роботизированной станции создавали в программе Freedom EVOware.

Процедура внесения клеточных суспензий и раствора комплемента, инкубации и определения интенсивности флуоресценции описана в пункте «Разработка МА КЗЦ»

Статистическая обработка данных

Для обработки полученных данных использовали нелинейную четырехпараметрическую логистическую модель (4PL). Модель описывается следующим уравнением:

$$y = D + \frac{A - D}{1 + \left(\frac{z}{C}\right)^B}$$

где y – значение величины получаемого сигнала;

D – значение нижней асимптоты;

A – значение верхней асимптоты;

B – значение угла наклона линейной части кривой к оси абсцисс;

C (EC_{50}) – значение эффективной концентрации в 50% (точка, относительно которой кривая будет симметрична).

Для расчета относительной активности (RP – relative potency) препарата использовали следующую формулу:

$$RP = \frac{EC_{50_{std}}}{EC_{50_{test}}} * 100\%$$

где $EC_{50_{std}}$ – значение эффективной концентрации в 50% стандартного образца;

$EC_{50_{test}}$ – значение эффективной концентрации в 50% исследуемого образца.

Результаты и обсуждение

Разработка МА АЗКЦ

Для разработки МА АЗКЦ провели подбор и оценку значений ключевых параметров эксперимента: концентрации калибровочной кривой, время инкубации, концентрации таргетной и эффекторной клеточной линии, тип планшета. Список оцениваемых параметров и их значений представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Оцениваемые параметры при разработке МА АЗКЦ

Номер эксперимента	Изменяемый параметр	Выбранные значения для эксперимента
1	Время инкубации образца с таргетной и эффекторной клеточными культурами	6, 24 ч
1, 2	Разведение препарата для получения калибровочной кривой	20 точек от 10 мг/мл до 0; 10 точек от 100 мкг/мл до 0
2	Тип дна используемого планшета	Прозрачное дно, белое дно
3	Концентрация таргетных клеток Daudi	$0,6 \cdot 10^6$ кл/мл; $1,2 \cdot 10^6$ кл/мл
3	Концентрация эффекторных клеток Jurkat V176	$1,0 \cdot 10^6$ кл/мл; $2,0 \cdot 10^6$ кл/мл; $3,0 \cdot 10^6$ кл/мл

Эксперимент 1

Провели апробацию методики с параллельным подбором времени инкубации: 6 и 24 часа. Полученные данные (рис. 1 А, Б) свидетельствуют о том, что абсолютные значения люминесценции верхних асимптот при инкубации 6 ч и 24 ч значительно не отличаются ($6 \cdot 10^4$ и $7 \cdot 10^4$ соответственно). Значения отношения верхней асимптоты к нижней (разгона) для кривых равняются 2,87 и 4,07 соответственно, что также является сопоставимым результатом. Поскольку разгон и абсолютные значения люминесценции верхних асимптот отличаются незначительно, результаты, получаемые при разном времени инкубации, также будут сопоставимы. Для проведения анализа возможно использовать время инкубации 6 и 24 ч.

Наблюдали снижение абсолютного сигнала люминесценции при увеличении концентрации МАТ свыше 100 мкг/мл (рис. 1 А, Б), что может быть связано с хук-эффектом взаимодействия антитела и антигена. Кривые не являются симметричными: содержат большое количество точек на верхнем плато и всего 1-2 на нижнем. Данная схема разведения образцов не подходит, так как выбранная модель обработки данных предполагает наличие симметричной кривой.

Согласно полученным результатам, выбрали время инкубации равное 6 ч для ускорения проведения анализа. Определили необходимость в изменении и дополнительном подборе калибровочной кривой для получения симметричной кривой и избежания хук-эффекта.

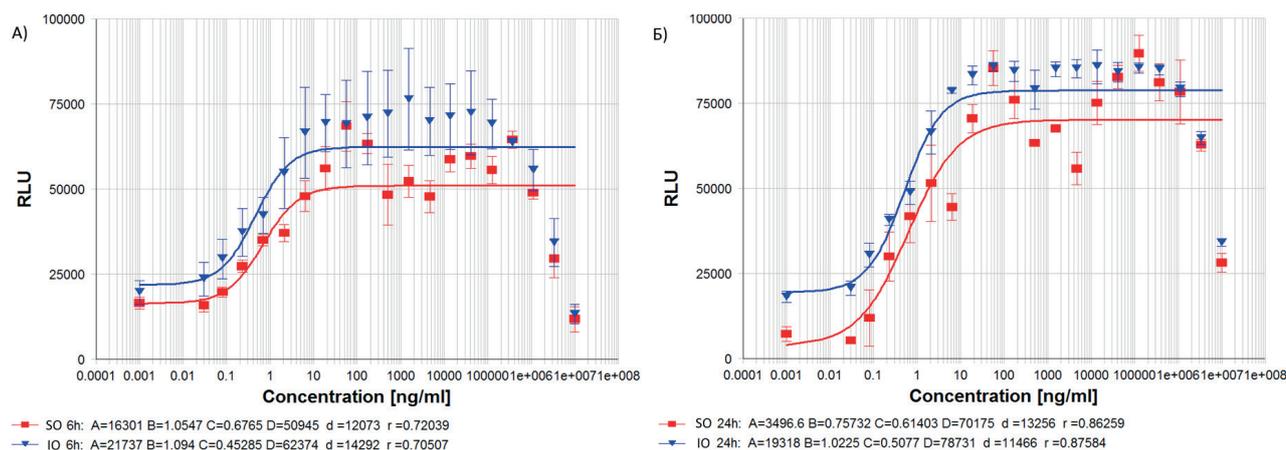


Рисунок 1. Графики зависимости интенсивности люминесценции от концентрации препарата: стандартный образец (SO) – красный цвет и исследуемый образец (IO) – синий цвет; А) время инкубации 6 ч; Б) время инкубации 24 ч.

По оси ординат указана интенсивность люминесценции, в относительных единицах (RLU)

Эксперимент 2

Провели подбор концентраций калибровочной кривой. Использовали 10 точек разведения препарата от 100 мг/мл до 0 мг/мл. Дополнительно оценивали влияние на результаты типа культурального планшета: с прозрачным и непрозрачным (белым) дном.

Были получены дозозависимые кривые (рис. 2 В). Кривые имеют симметричный вид, на верхней и нижней асимптотах находится по 3 точки, 4 точки на линейном участке. При использовании планшета с прозрачным дном абсолютный сигнал интенсивности люминесценции верхней асимптоты значительно выше, чем при использовании планшета с белым дном – 343000 и 114710 RLU соответственно.

Согласно полученным результатам, решили использовать схему разведения препарата от 100 мкг/мл и планшеты с прозрачным дном.

Эксперимент 3

Провели подбор концентраций суспензии таргетной клеточной линии Daudi и эффекторной клеточной линии Jurkat V176. Схема эксперимента представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Схема эксперимента по подбору концентраций суспензий таргетной и эффекторной клеточных линий при разработке МА АЗКЦ

Номер планшета	Концентрация суспензии Daudi, кл/мл	Концентрация суспензии Jurkat V176, кл/мл
1	1,2*10 ⁶	3,0*10 ⁶
2	1,2*10 ⁶	2,0*10 ⁶
3	1,2*10 ⁶	1,0*10 ⁶
4	1,2*10 ⁶	3,0*10 ⁶
5	0,6*10 ⁶	3,0*10 ⁶

При использовании суспензии эффекторной клеточной линии Jurkat V176 в концентрации 3,0*10⁶ кл/мл абсолютное значение интенсивности люминесценции на верхнем плато кривой, и разгон были максимальными (рис. 2 А). Изменение концентраций таргетной клеточной линии (рис. 2 Б) не оказало заметного влияния на разгон и абсолютное значение интенсивности люминесценции.

Согласно полученным данным, были выбраны концентрации суспензий таргетной и эффекторной клеточных линий: 0,6*10⁶ кл/мл для Daudi и 3,0*10⁶ кл/мл для Jurkat V176.

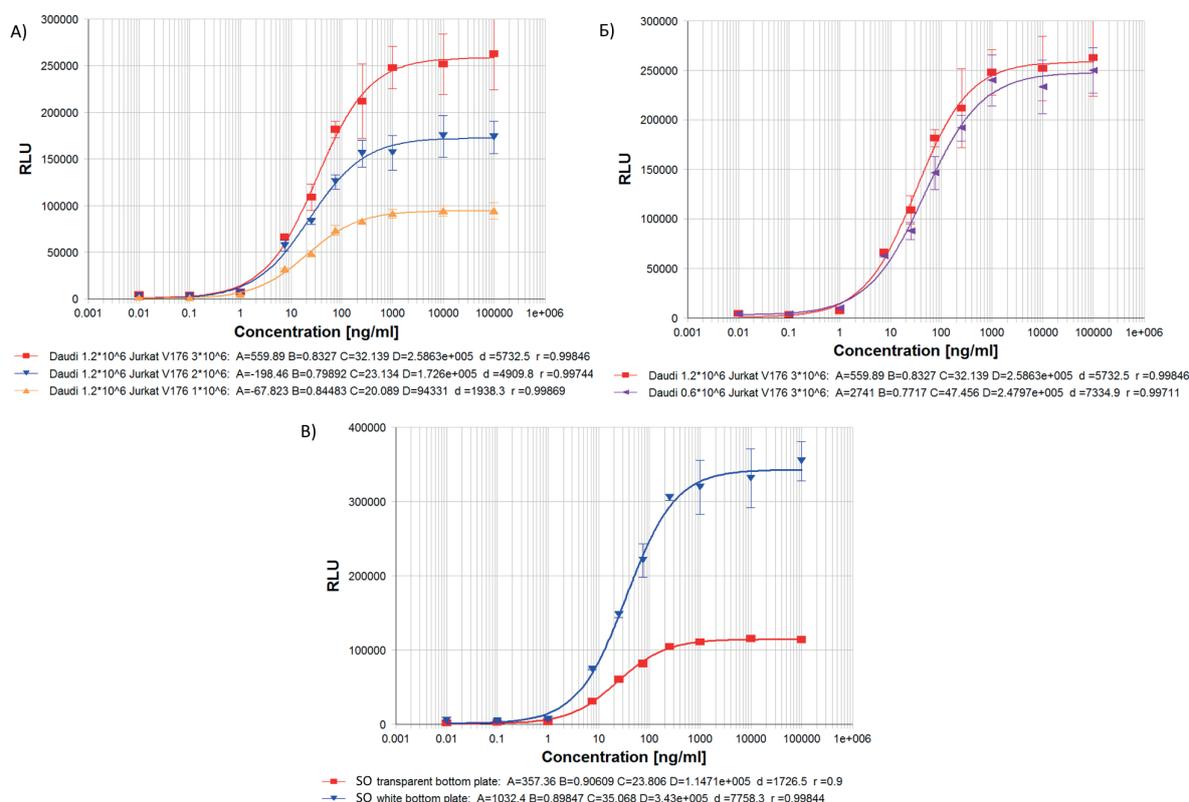


Рисунок 2. Графики зависимости интенсивности люминесценции от концентрации препарата; А) концентрации Jurkat V176 3,0*10⁶ (красный), 2,0*10⁶ (синий) и 1,0*10⁶ кл/мл (оранжевый); Б) концентрации Daudi 1,2*10⁶ (красный), 0,6*10⁶ (фиолетовый); В) SO планшет с белым дном (синий), SO планшет с прозрачным дном (красный). По оси ординат указана интенсивность люминесценции, в относительных единицах (RLU)

По результатам проведенных экспериментов выбрали окончательные параметры МА АЗКЦ (таблица 3).

Таблица 3 – Окончательные параметры МА АЗКЦ

Критический параметр	Полученное значение
Время инкубации образца с таргетной и эффекторной клеточными культурами	6 ч
Разведение препарата для получения калибровочной кривой	10 точек от 100 мкг/мл до 0
Концентрация таргетных клеток Daudi	0,6*10 ⁶ кл/мл
Концентрация эффекторных клеток Jurkat V176	3,0*10 ⁶
Тип дна используемого планшета	Прозрачное дно

Автоматизация МА АЗКЦ

Приготовили растворы калибровочных кривых СО и ИО и их внесение в планшеты с помощью роботизированной станции. Возможность использования роботизированного способа последовательного разведения образцов подтвердили в ходе квалификации МА.

Квалификация МА АЗКЦ

В рамках квалификации оценивали такие критерии как: линейность, правильность, повторяемость и промежуточная прецизионность. Оценку правильности, повторяемости и промежуточной прецизионности проводили с использованием модельных растворов с уровнями антителозависимой клеточной цитотоксичности 50, 100 и 200% от номинальной. Оценку линейности проводили с использованием модельных растворов с уровнями антителозависимой клеточной цитотоксичности 50, 71, 100, 141 и 200% от номинальной. Оценку проводили в соответствии с рекомендациями ICH Q2 R2.

Этап последовательного разведения и внесения образцов во всех экспериментах квалификации проводили с помощью роботизированной станции.

В соответствии с полученными данными (табл. 4) все оцениваемые критерии находились в ожидаемых диапазонах. Квалификация автоматизированной МА АЗКЦ прошла успешно.

Таблица 4 – Результаты квалификации МА АЗКЦ

Модельный раствор	Наименование проверяемого критерия		
	Доверительный интервал для правильности должен находиться в диапазоне [- 16,7; 20 %], %	Геометрический коэффициент вариации для повторяемости не превышает 20%	Геометрический коэффициент вариации для промежуточной прецизионности не превышает 20%
50 %	[-1.170; 3.948]	4.446	4.729
100 %	[-1.429; 1.703]	5.952	3.063
200 %	[-1.364; 1.769]	2.137	2.903
Результаты определения линейности			
Критерий приемлемости		Результаты испытания	
1. Должна наблюдаться линейная зависимость найденного значения антителозависимой цитотоксичности препарата от заданного.		Линейная зависимость наблюдается	
2. 90% доверительный интервал для значения углового коэффициента (a) должен входить в интервал [0,9; 1,1].		CI 90% (a) [0.0137; 1.006]	
3. Величина коэффициента корреляции (R) для прямой линейной зависимости должна быть не менее 0,95.		R = 0,999	
4. 90% доверительный интервал для значения регрессора (b) должен входить в интервал [-0,1; 0,1].		CI 90% (b) [-0.0031; 0.9733]	

Разработка МА КЗЦ

Для разработки МА КЗЦ был проведен ряд экспериментов для определения ключевых параметров методики и определения их оптимальных значений. Список исследуемых параметров представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Оцениваемые параметры при разработке МА КЗЦ

№ Эксперимента	Изменяемый параметр	Выбранные значения для эксперимента
1	Время инкубации образца с клеточной культурой и раствором комплемента сыворотки крови человека	1, 2, 4 ч.
1, 2, 3	Разведение препарата для получения калибровочной кривой	20 точек от 1 мг/мл, 10 точек от 20 мкг/мл до 5 нг/мл, 10 точек от 20 мкг/мл до 2 нг/мл
2	Концентрация целевых клеток Daudi	0,5*10 ⁶ , 1*10 ⁶ , 2*10 ⁶ кл/мл
1	Инкубация с красителем Alamar Blue	16, 24 ч

После подбора параметров была проведена автоматизация и квалификация методики.

Эксперимент 1

Провели апробацию методики с параллельным подбором времени инкубации препарата с раствором комплемента сыворотки крови человека и красителем Alamar Blue. Время инкубации с раствором комплемента составляло 1, 2 и 4 часа. Инкубация с красителем Alamar Blue составила 16 и 24 ч.

Согласно полученным данным (рис. 3), кривые носят дозозависимый характер. При инкубации образцов с раствором комплемента 1 и 2 часа наблюдали больший разгон как для СО так и для ИО в сравнении с инкубацией 4 ч. Увеличение разгона в данном случае обеспечивает стабильность получаемой кривой, т.к. разброс данных будет оказывать меньшее влияние на точность результатов.

При сравнении кривых на рисунках 3, А, Б и 3 В, Г установили, что при 24 ч инкубации препарата с Alamar Blue максимальное абсолютное значение интенсивности флюоресценции и разгон выше, чем при 16 ч инкубации.

Согласно полученным результатам, решили использовать время инкубации с комплементом сыворотки крови человека равное 1 ч, с Alamar Blue – 24 ч.

Определили необходимость в изменении и дополнительном подборе калибровочной кривой с уменьшением количества последовательных разведений с 20 точек до 10.

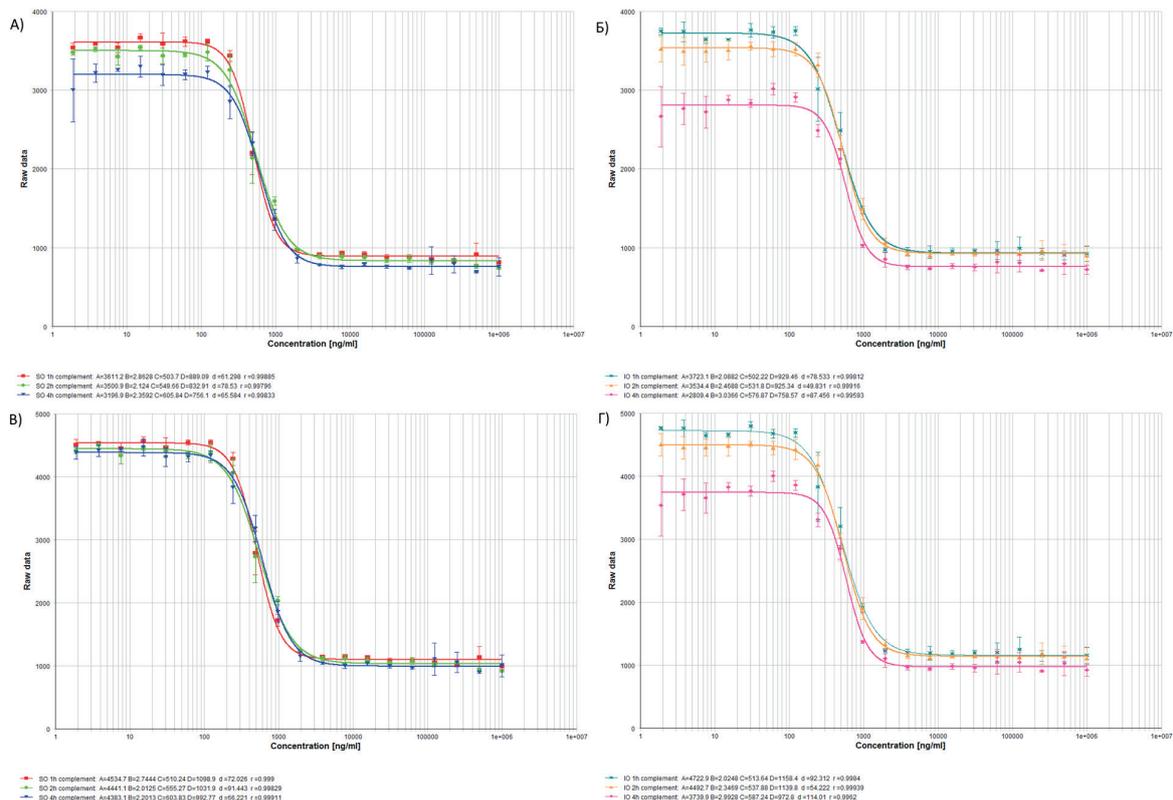


Рисунок 3. Графики зависимости интенсивности флуоресценции от концентрации препарата;
А) инкубация SO с комплементом 1 ч (красный), инкубация SO с комплементом 2 ч (зеленый) и инкубация SO с комплементом 4 ч (синий); инкубация с Alamar Blue 16 ч; Б) инкубация IO с комплементом 1 ч (темно-зеленый), инкубация IO с комплементом 2 ч (оранжевый) и инкубация IO с комплементом 4 ч (розовый); инкубация с Alamar Blue 16 ч; В) подписи графиков аналогичны рисунку А) Инкубация с Alamar Blue 24 ч; Г) подписи графиков аналогичны рисунку Б) Инкубация с Alamar Blue 24 ч.
 По оси ординат указана интенсивность флуоресценции, в относительных единицах (RFU)

Эксперимент 2

Провели подбор концентраций калибровочной кривой и концентрации клеточной суспензии Daudi. Использовали 10 точек разведения препарата от 20 мг/мл до 5 нг/мл. Исследовали концентрации клеточной суспензии равные $0,5 \cdot 10^6$, $1 \cdot 10^6$ и $2 \cdot 10^6$ кл/мл.

Согласно полученным данным (рис. 4 А), кривая имеет не симметричный вид (длинное верхнее плато, короткое нижнее плато). При использовании концентрации клеточной суспензии Daudi равной $0,5 \cdot 10^6$ наблюдали наибольшее отношение верхней асимптоты к нижней (в 1,5 раза больше, чем при $1 \cdot 10^6$ кл/мл, в 2 раза больше, чем при $2 \cdot 10^6$ кл/мл).

Согласно полученным результатам, решили использовать концентрацию клеточной суспензии Daudi равную $0,5 \cdot 10^6$ кл/мл. Определили необходимость дальнейшего уточнения калибровочной кривой, так как выбранная модель обработки данных предполагает наличие симметричной кривой.

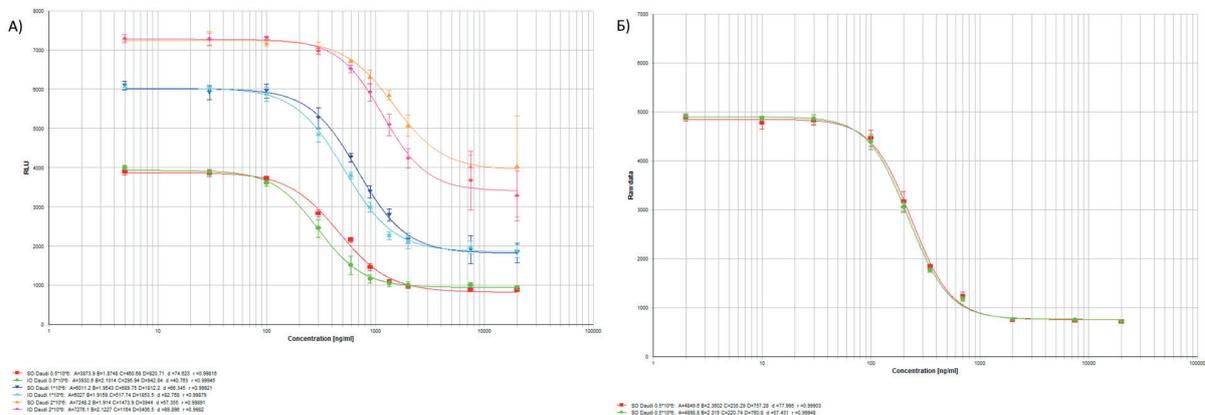


Рисунок 4. Графики зависимости интенсивности флуоресценции от концентрации препарата;
А) SO, концентрация Daudi $0,5 \cdot 10^6$ (красный); IO, концентрация Daudi $0,5 \cdot 10^6$ (зеленый); SO, концентрация Daudi $1 \cdot 10^6$ (синий); IO, концентрация Daudi $1 \cdot 10^6$ (голубой); SO, концентрация Daudi $2 \cdot 10^6$ (оранжевый); IO, концентрация Daudi $2 \cdot 10^6$ (розовый); Б) финальное разведение SO и IO.
 По оси ординат указана интенсивность флуоресценции, в относительных единицах (RFU)

Эксперимент 3

Использовали 10 точек разведения препарата от 20 мг/мл до 2 нг/мл.

Из графика видно (рис. 4Б), что кривая имеет симметричный вид. По 3 точки находятся на верхнем и нижнем плато, 4 точки на линейном диапазоне кривой.

Согласно полученным результатам, решили использовать схему разведения препарата от 20 мкг/мл до 2 нг/мл

По результатам проведенных экспериментов выбрали окончательные параметры МА КЗЦ (таблица 6).

Таблица 6 – Окончательные параметры МА КЗЦ

Критический параметр	Полученное значение
Время инкубации образца с таргетной клеточной культурой и раствором комплемента сыворотки крови человека	1 ч
Разведение препарата для получения калибровочной кривой	10 точек от 20 мкг/мл до 2 нг/мл
Концентрация таргетных клеток Daudi	$0,5 \cdot 10^6$ кл/мл
Инкубация с красителем Alamar Blue	24 ч

Автоматизация МА КЗЦ

Этап приготовления растворов калибровочных кривых СО и ИО и их внесение в планшеты проводили с помощью роботизированной станции. Возможность использования роботизированного способа последовательного разведения образцов подтвердили в ходе квалификации МА.

Квалификация МА КЗЦ

В рамках квалификации оценивали такие критерии как: линейность, правильность, повторяемость и промежуточная прецизионность. Оценку правильности, повторяемости и промежуточной прецизионности проводили с использованием модельных растворов с уровнями комплементзависимой клеточной цитотоксичности 50, 100 и 200% от номинальной. Оценку линейности проводили с использованием модельных растворов с уровнями комплементзависимой клеточной цитотоксичности 50, 71, 100, 141 и 200% от номинальной. Оценку проводили в соответствии с рекомендациями ICH Q2 R2.

Этап последовательного разведения образцов во всех экспериментах квалификации проводили с помощью роботизированной станции.

В соответствии с полученными данными (табл. 7) все оцениваемые критерии находились в рекомендуемых диапазонах. Квалификация автоматизированной МА КЗЦ прошла успешно.

Таблица 7 – Результаты квалификации МА КЗЦ

Модельный раствор	Наименование проверяемого критерия		
	Доверительный интервал для правильности должен находиться в диапазоне [- 16,7; 20 %], %	Геометрический коэффициент вариации для повторяемости не превышает 20%	Геометрический коэффициент вариации для промежуточной прецизионности не превышает 20%
50 %	[-7,0945; 4,1822]	2,7453	4,1371
100 %	[-2,0320; 5,3741]	3,8214	3,8191
200 %	[-4,2371; 10,8249]	2,7939	5,0029
Результаты определения линейности			
Критерий приемлемости	Результаты испытания		
1. Должна наблюдаться линейная зависимость найденного значения комплементзависимой цитотоксичности препарата от заданного.	Линейная зависимость наблюдается		
2. 90% доверительный интервал для значения углового коэффициента (a) должен входить в интервал [0,9; 1,1].	CI 90% (a) [1,0022; 1,0613]		
3. Величина коэффициента корреляции (R) для прямой линейной зависимости должна быть не менее 0,95.	R = 0,999		
4. 90% доверительный интервал для значения регрессора (b) должен входить в интервал [-0,1; 0,1].	CI 90% (b) [-0,0052; 0,0262]		

Заключение. Были разработаны методики анализа специфической активности МАТ к CD-38 (АЗКЦ и КЗЦ). Для каждой методики были определены и подобраны значения критических параметров: время инкубации, концентрации калибровочной кривой и концентрации клеточных суспензий.

Провели автоматизацию процедуры приготовления разведений калибровочной кривой и их внесения в культуральные планшеты с использованием роботизированной станции Freedom EVO 200.

Была проведена квалификация автоматизированных методик анализа с подобранными финальными условиями. По результатам квалификации методики признали пригодными для использования и передачи на валидацию.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке ЗАО «БИОКАД».

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.01.81 Измерения, испытания, контроль и управление качеством

ЛИТЕРАТУРА

1. Daratumumab in Multiple Myeloma / A. K. Nooka, J. L. Kaufman, C. C. Hofmeister [et al.]. // Cancer. 2019. Vol. 125(14). P. 2364-2382. doi:10.1002/cncr.32065
2. Даратумумаб // Регистр лекарственных средств России: сайт. URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/daratumumab-3706> (дата обращения: 14.02.2023)
3. Daratumumab, a Novel Therapeutic Human CD38 Monoclonal Antibody, Induces Killing of Multiple Myeloma and Other Hematological Tumors / M. De Weers, Y.-T. Tai, M. S. van der Veer [et al.]. // The Journal of Immunology. 2011. Vol. 186(3). P. 1840-1848. doi.org:10.4049/jimmunol.1003032
4. Promega: website. Available at: <https://worldwide.promega.com/products/reporter-bioassays/fc-effector-activity-bioassays/ADCC-bioassays/?catNum=G7015> (Accessed: 14.02.2023)
5. Головинская О. В., Байкова М. Л., Алпатова Н. А., Зубков Д. А., Фоменко В. В., Гайдерова Л. А. Сравнительный анализ красителей, используемых при оценке специфической активности лекарственных средств на основе филграсти-ма биологическим методом *in vitro* // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020. Т. 20. N 3. С. 193-201. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-3-193-201>

SUMMARY**APPROACHES TO THE DEVELOPMENT AND AUTOMATIZATION OF METHODS FOR ANALYZING THE SPECIFIC ACTIVITY OF BIOTHERAPEUTIC DRUGS**

Kovaneva A.V., 2nd year MS student

Academic adviser: **Kozhemiakina N.V.**, candidate of biological sciences, docent,
Bioassay Department leader «BIOCAD»

198515, St. Petersburg, settlement Strelna, Svyazi St., 34, litera a, Russian Federation

Danilov A.A., candidate of biological sciences, head of the Qualification and Validation group of Bioassay Department «BIOCAD»

198515, St. Petersburg, settlement Strelna, Svyazi St., 34, litera a, Russian Federation

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popov St., 14, Russian Federation

E-mail: kovaneva.anna@pharminnotech.com

As a result of the study, methods for determining the relative specific activity for the drug of a monoclonal antibody to the CD-38 receptor were developed and automated.

Keywords: *in vitro cell-based test, relative potency, ADCC, CDC, monoclonal antibody to CD-38.*

REFERENCES

1. Daratumumab in Multiple Myeloma / A. K. Nooka, J. L. Kaufman, C. C. Hofmeister [et al.]. // Cancer. 2019. Vol. 125(14). P. 2364-2382. doi:10.1002/cncr.32065
2. Daratumumabum // Registr lekarstvennyh sredstv: website. Available at: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/daratumumab-3706> (Accessed: 14.02.2023)
3. Daratumumab, a Novel Therapeutic Human CD38 Monoclonal Antibody, Induces Killing of Multiple Myeloma and Other Hematological Tumors / M. De Weers, Y.-T. Tai, M. S. van der Veer [et al.]. // The Journal of Immunology. 2011. Vol. 186(3). P. 1840-1848. doi.org:10.4049/jimmunol.1003032.
4. Promega: website. Available at: <https://worldwide.promega.com/products/reporter-bioassays/fc-effector-activity-bioassays/ADCC-bioassays/?catNum=G7015> (Accessed: 14.02.2023)
5. Golovinskaya O. V., Bajkova M. L., Alpatova N. A., Zubkov D. A., Fomenko V. V., Gajderova L. A. Sravnitel'nyj analiz krasitelej, ispol'zuemyh pri ocenke specificheskoy aktivnosti lekarstvennyh sredstv na osnove filgrastima biologicheskim metodom *in vitro* // Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2020. Vol. 20(3). P. 193-201. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-3-193-201>

ПУТИ ВЛИЯНИЯ АЭРАЦИИ И ПЕРЕМЕШИВАНИЯ НА БИОСИНТЕЗ ЦЕЛЕВЫХ БЕЛКОВ ПРИ АЭРОБНОМ КУЛЬТИВИРОВАНИИ БАКТЕРИЙ**Ковтун М.М.**, маг. 1 года обучения, **Сергеева Е.О.**, маг. 1 года обученияРуководитель: **Колодяжная В.А.**, канд. биол. наук, доцент, зав. кафедрой биотехнологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: maksim.kovtun@spcru.ru

В данной статье рассматривается влияние аэрации и перемешивания, как наиболее важных параметров для растворения кислорода в питательной среде, на рост микроорганизмов, культивируемых глубинным методом. Также описывается влияние данных факторов на метаболические реакции и биосинтез целевого белка.

Цель работы – рассмотреть различные пути влияния аэрации и перемешивания на биосинтез белковых продуктов с помощью бактерий, культивируемых в ферментёрах с комбинированным подводом энергии. В качестве задач необходимо рассмотреть возможности использования микроорганизмов в качестве продуцентов биологически активных веществ; изучить метаболические пути и выяснить их взаимосвязь между собой; разобрать влияние таких параметров ферментации, как аэрация и перемешивания, в качестве важнейших факторов, учитываемых при выращивании микроорганизмов.

Ключевые слова: аэрация, перемешивание, биореактор, микробный синтез, культивирование.

На сегодняшний день продукты, получаемые путём микробиологического синтеза, являются востребованными в различных областях. Агропромышленность, экологическая, пищевая промышленность подразумевают использование процессов с клетками живых организмов для получения или переработки тех или иных субстанций. Также, продукты биосинтеза являются важной частью фармацевтической промышленности. В связи с этим, целью данной работы является изучение основных параметров выращивания микроорганизмов – аэрации и перемешивания, которые непосредственно влияют на развитие продуцента биологически активных веществ. В качестве задач было решено: изучить метаболические пути *Escherichia Coli*, опираясь на которые, можно смоделировать возможную картину поведения микроорганизма при выращивании; исследовать параметры аэрации и перемешивания относительно влияния на обмен веществ бактерии, а также рассмотреть данный вопрос в аспекте конструктивных особенностей биореактора; изучить возможность использования микроорганизмов как биообъектов на биотехнологическом производстве с целью получения полезных для человечества продукты.

Биотехнологические продукты – это генетически модифицированные белки (ферменты, интерфероны, интерлейкины, вакцины против инфекционных заболеваний), метаболиты, антибиотики, диагностические средства (тест-системы для определения психотропных препаратов, гормонов и других биомаркеров в биохимических средах), про- и пребиотики, бактериофаги.

Центральным объектом биотехнологической промышленности является биообъект. Он способен с помощью собственного метаболизма перерабатывать исходные компоненты питательной среды в полезные вещества. Наиболее часто в подобных биопроцессах используются клетки бактерий. Конечно, они способны синтезировать далеко не все терапевтически важные молекулы, однако обладают рядом преимуществ по сравнению с другими продуцентами. Такими преимуществами являются:

- Быстрая скорость роста и размножения;
- Бактерии за счёт простоты клеточной организации обладают более высоким оптимумом условий внешней среды (температура, pH, наличие конкретных питательных веществ), нежели изолированные клетки животных или растений. Из этого можно сделать вывод, что для бактериальных культур легче подобрать оптимальные условия выращивания, оптимизировать состав питательной среды и масштабировать сам процесс культивирования;
- Микробная клетка обладает высокой скоростью ферментативных реакций; за сутки промышленные штаммы бактерий могут переработать количество питательного субстрата, которое в 30-40 раз превышает собственную массу клетки;
- Бактериальный геном легко поддается редактированию, за счёт чего ускоряется процесс выведения новых продуктивных штаммов. Однако, «вместимость» бактериального генома лимитирована, что сокращает круг возможных рекомбинантных продуктов, продуцируемых клеткой;
- Некоторые виды бактерий синтезируют уникальные метаболиты (ферменты: танназу, целлюлазу, кератиназу; некоторые антибиотики) [1,2]

В промышленном процессе, где в качестве продуцента задействованы бактерии, используются аппараты большого объёма, называемые ферментёрами (биореакторами, ферментаторами). Есть разные варианты конструкций ферментёров, но чаще всего они представляют собой цилиндрические аппараты со сферической крышечкой и днищем. В промышленности могут использоваться биореакторы от 100 литров до 200 кубометров [3]. Эти аппараты принято считать наиболее важными для биотехнологических производств, поскольку именно в них происходит процесс культивирования клеток. Сначала в аппарат подаётся стерильная питательная среда (либо стерилизуется прямо в нём), затем вносится посевной материал, после чего начинается процесс регулируемой ферментации. Промежуточный продукт в виде культуральной жидкости передаётся на дальнейшие стадии производства, включающие, как правило, выделение и очистку целевого продукта [4]. Для аэробного процесса используются аппараты с комбинированным подводом энергии, то есть перемешивание среды

происходит с помощью мешалки и подачи стерильного воздуха через барботёр. Перемешивание необходимо для увеличения поверхности обмена фаз газ-жидкость, и ускорения массопередачи кислорода из воздуха в клетки [5].

Доступность кислорода имеет решающее значение для всех аэробных процессов, но растворимость кислорода в воде очень низкая (2,18 ммоль $O_2 \cdot l^{-1} \cdot H_2O$ при 0°C) и быстро падает с повышением температуры (1,16 и 1,03 ммоль O_2 при 30 и 40°C соответственно). Для аэробного роста организмам требуется определённая минимальная (критическая) концентрация кислорода, в противном случае рост становится ограниченным по кислороду. Примерная критическая концентрация кислорода находится в пределах 10% от насыщения; однако при культивировании культур с высокой плотностью она может увеличиваться до 30%. Меры по предотвращению ограничения кислорода включают увеличение массопереноса газ-жидкость за счет усиления перемешивания, усиления аэрации или дополнительной подачи кислорода.

Существуют различные пути увеличения растворимости кислорода. Самым простым является увеличение расхода воздуха. Однако, чрезмерная подача воздуха может привести к захлёбыванию перемешивающего устройства, когда его мощности становится недостаточно для эффективного диспергирования газа. В этом случае резко снижаются газоудержание и массоперенос [5]. Хотя кислород необходим для роста, размножения и биосинтеза, также известно, что он токсичен при повышенных концентрациях для различных типов клеток. Большинство аэробных, микроаэрофильных и факультативно анаэробных организмов выработали защитные ферменты для снижения вреда от кислорода в окружающей среде. Но когда концентрация кислорода превышает уровень насыщения воздуха, активные формы кислорода (АФК), такие как супероксид (O_2^-) и перекись водорода (H_2O_2), накапливаются как побочные продукты аэробного метаболизма. Эти молекулы токсичны для микроорганизмов, поскольку они более реакционноспособны, чем молекулярный кислород. Поэтому повышение концентрации кислорода в подаваемом воздухе может губительно повлиять на живые клетки. [6,7] Если смешение чистого кислорода с воздухом будет применяться в больших биореакторах, это чревато окислительным стрессом и накоплением ацетатов, поскольку известно, что в больших масштабах больше вероятность возникновения больших градиентов концентраций кислорода из-за большей неоднородности среды и большего времени, требуемого на равномерное распределение концентраций различных веществ. Избыток окислителей, в свою очередь приведёт к снижению экспрессии рекомбинантного белка, поэтому их накопление необходимо ограничивать путём оптимизации процесса культивирования [8-10, 11]. Однако, в работе [12] авторы, культивируя штамм *E. coli* BL-21 обнаружили, что при большем насыщении среды кислородом, количество солей уксусной кислоты снижается, в то время как, ограничение насыщения среды кислородом даёт обратный результат. Связано это с тем, что при недостатке кислорода снижается активность цикла трикарбоновых кислот, а именно уменьшается транскрипция фермента цитратсинтазы, необходимой для превращения ацетил-КоА в цитрат. Кроме того, снижается активность глиоксилатного шунта. Последствием этого является избыточное накопление невостребованного ацетил-КоА, окисляющегося в ацетат.

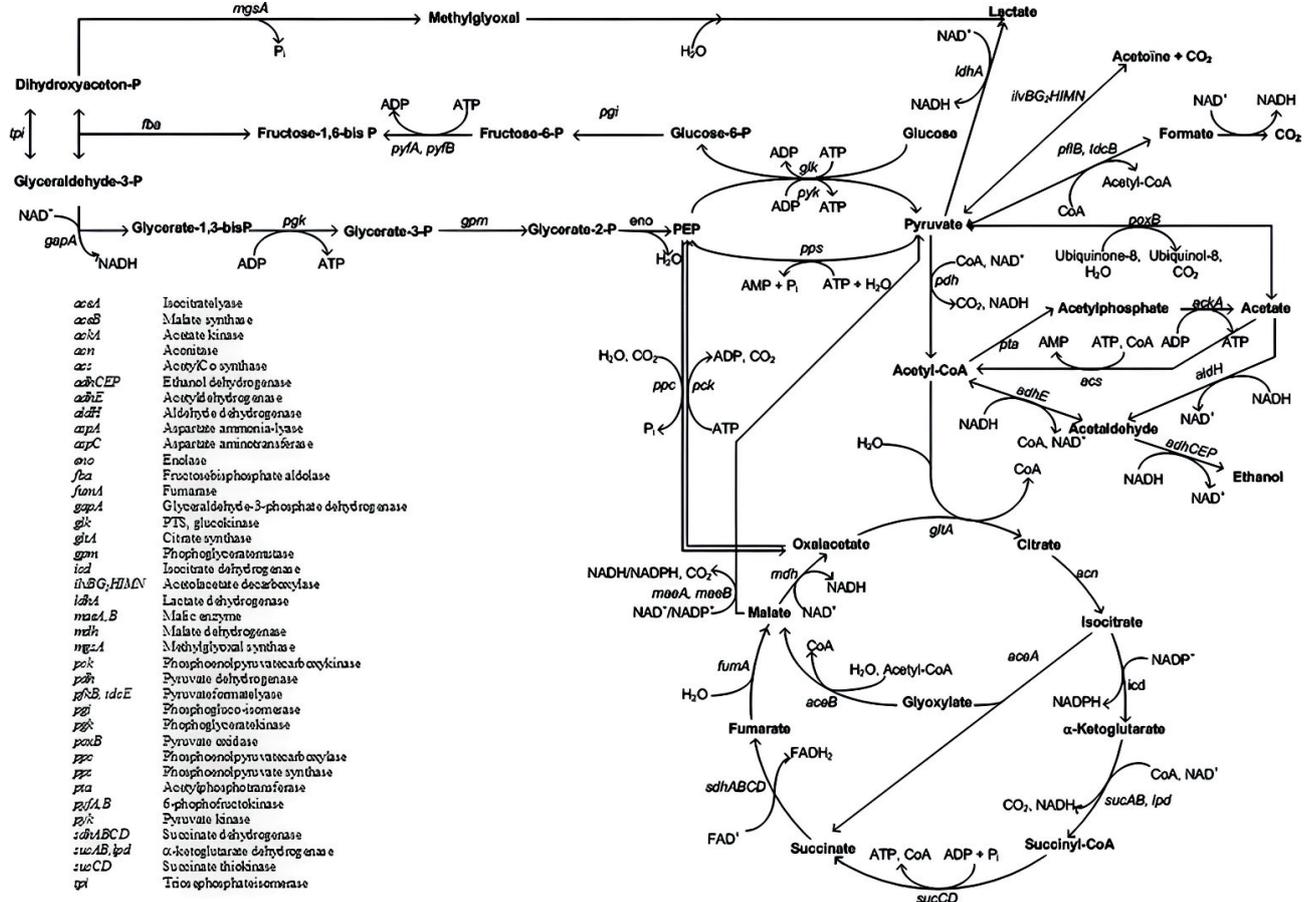


Рисунок. Многообразие метаболических путей *Escherichia coli*

Оптимизировать образование ацетата можно также с помощью исследования и экспрессии определённых генов, например, кодирующих НАДН-оксидазу [13], или удаления гена *rohB*, кодирующего рриувактоксидазу [14]. Однако следует учитывать, что метаболические пути бактерий взаимосвязаны, (рис.1) а генетические манипуляции могут серьёзно повлиять на ростовые свойства и продуктивность культуры [11, 13]. Кроме этого, можно повлиять на метаболизм микроорганизма путём оптимизации состава питательных сред [11, 15].

Повышение давления в ферментёре также рассматривается как один из возможных вариантов увеличения насыщения среды кислородом [8]. В данном исследовании в ходе культивирования, избыточное давление в биореакторе возрастало до 8 бар. Накопления побочных продуктов или глюкозы не наблюдалось, а скорость роста была почти такой же, как и заданная для процесса. Авторы сделали вывод, что при данных условиях *Escherichia coli* не отвечала метаболическими изменениями.

Стоит учитывать, что из-за растворимости CO_2 в воде культивирование под давлением может привести к относительно большому количеству растворённого CO_2 , что может быть вредным для культивирования *Escherichia coli* [16]. На это также может повлиять повышенное пенообразование, возникающее в результате увеличения оборотов мешалки для лучшего диспергирования пузырьков воздуха, выходящих из барботёра. Избыточное накопление углекислого газа в цитоплазме клеток приводит к закислению цитоплазмы, активации стрессовых генов и снижению выхода продукта. Важно помнить, что при культивировании *Escherichia coli* в большом объёме, давление растёт от верхних слоёв жидкости к нижним. Это нужно учитывать при измерении растворённого кислорода и подбора оптимальных оборотов перемешивающего устройства. Наиболее точного контроля можно достичь, используя ПИД-регулятор, управляющий скоростью вращения импеллера в зависимости от реального и заданного значения растворённого кислорода [14,17].

Стремясь к обеспечению кислородом и питательными веществами максимального количества клеток в ферментёре, интенсифицируя массоперенос за счёт комбинации барботаж и перемешивания, несмотря на малые размеры продуцента, нельзя пренебрегать вероятностью их физико-механического повреждения. Мешалка в совокупности с подаваемым воздухом создаёт турбулентные потоки в ферментёре, что приводит к образованию сдвигового напряжения и рассеянию энергии, которое велико в зоне действия мешалки и снижается, при удалении к периферии. Сдвиговое напряжение зависит от конструкции механических мешалок. Мешалки с небольшими лопастями (особенно пропеллерные и все виды мешалок с наклонными лопастями) создают более высокое сдвиговое напряжение. Имеются данные об увеличении размера некоторых бактериальных клеток при перемешивании, при этом более крупные клетки имеют большую чувствительность к сдвиговым воздействиям. Кроме того, мешалка разбивает крупные пузырьки воздуха, выходящие из барботёра, на более мелкие. К ним могут прикрепиться клетки продуцента. При повторном попадании пузырька в турбулентную зону, может произойти эффект кавитации – схлопывание пузырька с выделением большого количества энергии, разрушающего клетку [18]. Тем не менее, в разных работах представлены различные объёмы культивирования, отличающиеся рекомбинантные штаммы, а, соответственно, получены отличающиеся результаты относительно вышепересмотренных факторов [19].

Заключение. Таким образом, в данной работе были рассмотрены различные пути влияния аэрации и перемешивания на биосинтез белковых продуктов с помощью микроорганизмов, культивируемых в ферментёрах с комбинированным подводом энергии. Были рассмотрены возможности использования микроорганизмов биологически активных веществ; изучены метаболические пути и выяснить их взаимосвязь между собой; разобрано влияние таких параметров ферментации, как аэрация и перемешивания, в качестве важнейших факторов, учитываемых при выращивании микроорганизмов.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что процесс культивирования сложен и многообразен. На это указывает тот факт, что приняв к рассмотрению всего 2 аспекта ферментации, обнаружилось большое количество литературных и экспериментальных данных, описывающих факторы подверженные влиянию аэрации и перемешивания. Делая общий вывод по рассмотренным данным, можно сказать, что от правильно подобранных значений и методов аэрации и перемешивания напрямую зависит качество процесса культивирования и выход целевого белка. Данные показатели могут повлиять на большое количество клеточных процессов, имеющих место в клетках продуцента. Для максимизации выхода продукта при аэробном культивировании, необходимо всесторонне изучить свойства используемого штамма и особенности конструкции используемого биореактора. Отталкиваясь от этого следует, основываясь на экспериментальных и литературных данных, оптимизировать процесс культивирования. Человеку, занимающемуся данным вопросом стоит учитывать, что процесс биосинтеза очень тонок, ведь существует огромное разнообразие аспектов, на которые возможно повлиять, а также возможных последствий от такого вмешательства.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.13.15 Биотехнологические аппараты

62.13.31 Биотехнологическое получение белка одноклеточных

62.09.39 Микроорганизмы-продуценты для биотехнологического производства

62.13.99 Биотехнологическое получение других продуктов

ЛИТЕРАТУРА

1. Theisen M., Liao J. Industrial Biotechnology: *Escherichia coli* as a Host: Microorganisms // Industrial Biotechnology. 2016. P. 149-181. DOI:10.1002/9783527807796.ch5
2. Blombach B., Grünberger A., Centler F., Wierckx N., Schmid J. Exploiting unconventional prokaryotic hosts for industrial biotechnology // Trends Biotechnol. 2022. Vol. 40(4). P. 385-397. doi: 10.1016/j.tibtech.2021.08.003.
3. Свистунов А. И. Классификация способов ферментации и ферментеров // Вестник НГИЭИ. 2013. N 10(29).

4. Meyer H. P., Minas W., Schmidhalter D. Industrial-Scale Fermentation // *Industrial Biotechnology: Products and Processes* / C. Wittmann, J. C. Liao. 2016. P. 1-53
5. Garcia-Ochoa F., Gomez E. Bioreactor scale-up and oxygen transfer rate in microbial processes: an overview // *Biotechnol Adv.* 2009. Vol. 27(2). P. 153-176. doi: 10.1016/j.biotechadv.2008.10.006.
6. Imlay J. The molecular mechanisms and physiological consequences of oxidative stress: lessons from a model bacterium // *Nature Reviews Microbiology.* 2013. Vol. 11. P. 443–454 <https://doi.org/10.1038/nrmicro3032>
7. Baez A., Shiloach J. Effect of elevated oxygen concentration on bacteria, yeasts, and cells propagated for production of biological compounds // *Microb Cell Fact.* 2014. Vol. 13(181). <https://doi.org/10.1186/s12934-014-0181-5>
8. Lara A., Knabben I., Regestein L., Sassi J., Caspeta L., Ramirez O., Büchs J. Comparison of oxygen enriched air vs. pressure cultivations to increase oxygen transfer and to scale-up plasmid DNA production fermentations // *Engineering in Life Sciences.* 2011. Vol. 11(4). P. 382-386. DOI 10.1002/elsc.201000104.
9. Palomares L., Alvaro R. L., Octavio R. Bioreactor Scale-Down // *Encyclopedia of Industrial Biotechnology: Bioprocess, Bioseparation, and Cell Technology.* 2010.
10. Palomares L. A., Ramirez O. T. Bioreactor Scale-Up // *Encyclopedia of Cell Technology.* 2003. DOI 10.1002/0471250570.spi023
11. De M. M., De M. S., Soetaert W., Vandamme E. Minimizing acetate formation in *E. coli* fermentations // *Journal of industrial microbiology biotechnology.* 2007. Vol. 34(11). P. 689-700. doi:10.1007/s10295-007-0244-2.
12. Phue J. N., Shiloach J. Impact of dissolved oxygen concentration on acetate accumulation and physiology of *E. coli* BL21, evaluating transcription levels of key genes at different dissolved oxygen conditions // *Metabolic Engineering.* 2005. Vol. 7(5-6). P. 353–363. DOI: 10.1016/j.ymben.2005.06.003
13. Han Q., Eiteman, M. A. Acetate formation during recombinant protein production in *Escherichia coli* K-12 with an elevated NAD(H) pool // *Engineering in Life Sciences.* 2019. Vol. 19(11). P. 770-780. doi:10.1002/elsc.201900045
14. Baez A., Flores N., Bolívar F., Ramírez O. T. Metabolic and transcriptional response of recombinant *Escherichia coli* to elevated dissolved carbon dioxide concentrations // *Biotechnology bioengineering.* 2009. Vol. 104(1). P. 102-110. doi: 10.1002/bit.22379.
15. Leone S., Sannino F., Tutino M. L. [et al.]. Acetate: friend or foe? Efficient production of a sweet protein in *Escherichia coli* BL21 using acetate as a carbon source // *Microb Cell Fact.* 2015. Vol. 14(106). <https://doi.org/10.1186/s12934-015-0299-0>
16. Найденова А. С., Колодязная В. А. Регулируемая ферментация *Streptomyces lavendulae* – продуцента фермента холестеролоксидазы // Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 09–10 ноября 2016 года. Санкт-Петербург, 2016. С. 144-148.
17. Baez A., Flores N., Bolívar F., Ramírez O. T. Simulation of dissolved CO₂ gradients in a scale-down system: A metabolic and transcriptional study of recombinant *Escherichia coli* // *Biotechnology journal.* 2011. Vol. 6(8). P. 959-967. doi: 10.1002/biot.201000407.
18. Меньшутина Н., Гусева Е., Бударант Д., Шефтель К. Механические воздействия на микроорганизмы при культивировании // *Биотехнология.* 2007. N 5. С. 72-79.
19. Колодязная В. А., Топкова О. В., Яковлева Е. П. Регуляция процессов биосинтеза биологически активных веществ. Москва: КноРус, 2022. 150 с.

SUMMARY

WAYS OF INFLUENCE OF AERATION AND MIXING ON THE BIOSYNTHESIS OF TARGET PROTEINS DURING BACTERIAL AEROBIC CULTIVATION

Kovtun M.M., master's student of the 1st year of study; **Sergeeva E.O.**, master's student of 1 year of study

Academic adviser: **Kolodyaznaya V.A.**, Candidate of biological sciences, chairholder of biotechnology

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: maksim.kovtun@spcpcu.ru

This article examines the effect of aeration and mixing, as the most important parameters for the dissolution of oxygen in the nutrient medium, on the growth of microorganisms cultivated by the deep method. The influence of these factors on metabolic reactions and biosynthesis of the target protein is also described.

The target of the work is to consider various ways of influence of aeration and mixing on the biosynthesis of protein products with the help of bacteria cultured in fermenters with combined energy supply. As tasks, it is necessary to consider the possibilities of using microorganisms as producers of biologically active substances; to study metabolic pathways and find out their relationship with each other; to analyze the influence of fermentation parameters such as aeration and mixing as the most important factors taken into account when growing microorganisms.

Keywords: *aeration, mixing, bioreactor, microbial synthesis, cultivation.*

REFERENCES

1. Theisen M., Liao J. Industrial Biotechnology: *Escherichia coli* as a Host: Microorganisms // *Industrial Biotechnology.* 2016. P. 149-181. DOI:10.1002/9783527807796.ch5
2. Blombach B., Grünberger A., Centler F., Wierckx N., Schmid J. Exploiting unconventional prokaryotic hosts for industrial biotechnology // *Trends Biotechnol.* 2022. Vol. 40(4). P. 385-397. doi: 10.1016/j.tibtech.2021.08.003.

3. Svistunov A. I. Classification of fermentation methods and fermenters // Vestnik NGIEI. 2013. N 10(29). (in Russ)
4. Meyer H. P., Minas W., Schmidhalter D. Industrial-Scale Fermentation // Industrial Biotechnology: Products and Processes / C. Wittmann, J. C. Liao. 2016. P. 1-53
5. Garcia-Ochoa F., Gomez E. Bioreactor scale-up and oxygen transfer rate in microbial processes: an overview // Biotechnol Adv. 2009. Vol. 27(2). P. 153-176. doi: 10.1016/j.biotechadv.2008.10.006.
6. Imlay J. The molecular mechanisms and physiological consequences of oxidative stress: lessons from a model bacterium // Nature Reviews Microbiology. 2013. Vol. 11. P. 443–454 <https://doi.org/10.1038/nrmicro3032>
7. Baez A., Shiloach J. Effect of elevated oxygen concentration on bacteria, yeasts, and cells propagated for production of biological compounds // Microb Cell Fact. 2014. Vol. 13(181). <https://doi.org/10.1186/s12934-014-0181-5>
8. Lara A., Knabben I., Regestein L. Sassi J., Caspeta L., Ramirez O., Büchs J. Comparison of oxygen enriched air vs. pressure cultivations to increase oxygen transfer and to scale-up plasmid DNA production fermentations // Engineering in Life Sciences. 2011. Vol. 11(4). P. 382-386. DOI 10.1002/elsc.201000104.
9. Palomares L., Alvaro R. L., Octavio R. Bioreactor Scale-Down // Encyclopedia of Industrial Biotechnology: Bioprocess, Bioseparation, and Cell Technology. 2010.
10. Palomares L. A., Ramirez O. T. Bioreactor Scale-Up // Encyclopedia of Cell Technology. 2003. DOI 10.1002/0471250570.spi023
11. De M. M., De M. S., Soetaert W., Vandamme E. Minimizing acetate formation in E. coli fermentations // Journal of industrial microbiology biotechnology. 2007. Vol. 34(11). P. 689-700. doi:10.1007/s10295-007-0244-2.
12. Phue J. N., Shiloach J. Impact of dissolved oxygen concentration on acetate accumulation and physiology of E. coli BL21, evaluating transcription levels of key genes at different dissolved oxygen conditions // Metabolic Engineering. 2005. Vol. 7(5-6). P. 353–363. DOI: 10.1016/j.ymben.2005.06.003
13. Han Q., Eiteman, M. A. Acetate formation during recombinant protein production in Escherichia coli K-12 with an elevated NAD(H) pool // Engineering in Life Sciences. 2019. Vol. 19(11). P. 770-780. doi:10.1002/elsc.201900045
14. Baez A., Flores N., Bolívar F., Ramírez O. T. Metabolic and transcriptional response of recombinant Escherichia coli to elevated dissolved carbon dioxide concentrations // Biotechnology bioengineering. 2009. Vol. 104(1). P. 102-110. doi: 10.1002/bit.22379.
15. Leone S., Sannino F., Tutino M. L. [et al.]. Acetate: friend or foe? Efficient production of a sweet protein in Escherichia coli BL21 using acetate as a carbon source // Microb Cell Fact. 2015. Vol. 14(106). <https://doi.org/10.1186/s12934-015-0299-0>
16. Naidenova A. S., Kolodyaznaya V. A. Regulated fermentation of Streptomyces lavendulae – producer of the enzyme cholesterol oxidase // Collection of materials of the IV All-Russian scientific and practical conference with international participation «Innovations in the health of the nation», St. Petersburg, November 09–10, 2016. St. Petersburg, 2016. P. 144-148.
17. Baez A., Flores N., Bolívar F., Ramírez O. T. Simulation of dissolved CO₂ gradients in a scale-down system: A metabolic and transcriptional study of recombinant Escherichia coli // Biotechnology journal. 2011. Vol. 6(8). P. 959-967. doi: 10.1002/biot.201000407.
18. Menshutina N., Guseva E., Boudrant J. Cheftel C. Mechanical effects on microorganisms during cultivation // Biotechnology. 2007. N 5. P. 72-79
19. Kolodyaznaya V. A., Topkova O. V., Yakovleva E. P. Regulation of biosynthesis processes of biologically active substances. Moscow : KnoRus, 2022. 150 p.

УДК 60:615.3

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА БИОСИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ В ЛАБОРАТОРНОМ БИОРЕАКТОРЕ SARTORIUS BIOSTAT A

Козлов К.А., студ. 4 курса

Руководитель: Колодязная В.А., канд. биол. наук, доцент, зав. кафедры биотехнологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: kirill.kozlov@spcru.ru

Приводится сравнительный анализ биореактора **Sartorius BIOSTAT A** с биореактором Evio ООО «PharmTechnologies LLC» и влияние конструктивных особенностей на процесс ферментации. Приводятся результаты экспериментов по влиянию параметров перемешивания на активность получаемого фермента.

Ключевые слова: холестеролоксидаза, *Streptomyces lavendulae*, биореактор *Sartorius BIOSTAT A*, ферментация, растворенный кислород, пеногаситель.

Различные заболевания сердечно-сосудистой системы являются крайне распространёнными болезнями, а также причиной смерти большого числа людей. Одним из таких заболеваний является атеросклероз. Причиной для появления атеросклероза может стать излишнее накопление холестерина, это вызвано нарушением процесса распада комплексов липопротеинов [1]. Сущность этого заболевания заключается в образовании холестериновых бляшек в стенках сосудов, что неизбежно приводит к их деформации и нарушению их прямой функции – транспорт крови по организму, это может привести к самым плачевным последствиям [2]. Что бы этих последствий избежать, необходимо своевременно

начать лечение атеросклероза, в этом может помочь точная и быстрая диагностика. Для этой процедуры используются специальные тест-системы, ключевым компонентом в которых является фермент холестеролоксидаза. Холестеролоксидаза относится к ферментам класса оксидоредуктаз и катализирует реакцию окисления холестерина до 4-холест-3-она. Данный фермент получают с использованием микробиологического синтеза, может находиться в разных формах, которые зависят от вида продуцента и параметров процесса культивирования [3].

В настоящее время данный фермент не производится в России и поэтому необходимо его закупать у других стран. В следствии всего выше сказанного, можно сказать, что научная работа в данном направлении актуальна и необходима.

Целью данной работы является поиск закономерностей в процессе биосинтеза продуцента холестеролоксидазы. А также успешный перенос технологии на другое, более эффективное оборудование.

Материалы и методы. Для получения фермента используется продуцент *Streptomyces lavendulae* (штамм ВКМА-840Д). Время ферментации – 22-24ч. Количество посевного материала, вносимого в биореактор для проведения процесса ферментации – 10% от загрузочного объема ферментатора.

На кафедре биотехнологии СПХФУ в ранее проведенных исследованиях по оптимизации процесса культивирования продуцента *Streptomyces lavendulae* и биосинтеза фермента холестеролоксидазы эксперименты проводили в лабораторном биореакторе Evio производства фирмы ООО «PharmTechnologies LLC». Однако, в таком биореакторе не все параметры процесса культивирования удавалось оптимизировать и изменять их значения. Особенно это касалось расхода подаваемого воздуха для аэрации. Для продолжения экспериментов по оптимизации процесса биосинтеза холестеролоксидазы был приобретен новый лабораторный ферментатор модели **BIOSTAT A** фирмы **Sartorius**.

Этот биореактор имеет ряд отличий. Его управление может осуществляться различными способами, его можно напрямую или бесконтактно подключить к ноутбуку, планшету или стационарному компьютеру. В биореакторе Evio не было возможности точного регулирования параметра расхода воздуха, поскольку этот процесс осуществлялся с помощью ротаметра, в новом же реакторе настройка параметров происходила с помощью блока управления что позволяло выбрать любое значение расхода воздуха в промежутке от 0 до 7500 мл/мин. Что бы было удобно осуществлять анализ процесса ферментации, в биореакторе **BIOSTAT A** предусмотрена функция для записи данных, она фиксирует через определённый, заданный промежуток времени все текущие параметры системы (расход воздуха, скорость перемешивания, температура, pH, расход кислоты, основания и пеногасителя) и формирует из них таблицу, которую впоследствии можно скачать.

Самое главное отличие заключается в том, как происходит регуляция температуры. В ферментаторе Evio для нагревания и охлаждения используется вода, которую необходимо сначала закачать в систему и в далее она нагревается или охлаждается внутри блока управления, в зависимости от потребности. В ферментаторе **BIOSTAT A** для охлаждения есть отдельный от блока управления чиллер, который охлаждает воду, а нагревание происходит с помощью нагревающего одеяла, которое одевается на стеклянный сосуд для культивирования. В таком исполнении поддержание и изменение температуры более стабильно, так как процесс нагревания и охлаждения может происходить одновременно.

Чиллер может подавать охлажденную воду ещё и в конденсатор, через который выходит отработанный воздух, данная функция оказалась довольно полезно, так как без включенного конденсатора, в выходном фильтре для отработанного воздуха, скапливалось много влаги, что снижало его пропускную способность, а так же поскольку влага содержит ещё и частицы питательной среды и некое количество клеток продуцента, то фильтр спустя несколько циклов ферментации, полностью зарос, это существенно снижает срок его службы, ведь фильтр не одноразовый, после же включения конденсатора, такого не наблюдалось.

Результаты и обсуждение. После ознакомления с устройством и принципами работы нового биореактора модели **BIOSTAT A** фирмы **Sartorius**, необходимо было провести трансфер технологии с сохранением активности, полученной в прошлых экспериментах с другим оборудованием и параллельно провести опыты для изучения процесса биосинтеза холестеролоксидазы.

Как и в ранее проведенных опытах, посевной материал продуцента выращивали в колбах Эрленмейера на качающейся платформе в стандартных для данного продуцента, условиях [4]. Посевной материал вносили в биореактор в асептических условиях в условиях лабораторного ламинара с помощью перистальтического насоса и сам процесс ферментации далее продолжали уже в биореакторе.

Так как продуцент холестеролоксидазы *Streptomyces lavendulae* является аэробом, то для его жизнедеятельности и эффективного биосинтеза фермента необходимо достаточное содержание растворенного кислорода в культуральной жидкости. Кислород необходим не только продуценту, но и ферменту, который выполняет функцию окисления холестерина в клеточной стенке, ведь иначе накопление холестерина будет мешать дыханию актиномицета, что ещё сильнее усугубляет недостаток кислорода.

В-первую очередь стоит обратить внимание на такие параметры как объём воздуха, подаваемого в ферментатор и перемешивание. Значение этих параметров для первой ферментации в новом биореакторе, было принято по результатам предыдущих опытов с культурой в биореакторе Evio производства фирмы ООО «PharmTechnologies LLC» [5]. Эти исходные значения были следующими – объём подаваемого воздуха 6000 мл/мин, скорость перемешивания 240 мин⁻¹. Это привело к повышенному пенообразованию в процессе выращивания продуцента, критичному для процесса. Тогда параметры были снижены до 4800 мл/мин и 150 мин⁻¹ соответственно. После этих изменений было проведено ещё ряд экспериментов. Полученные результаты являются крайне неудовлетворительными. Накопление фермента было очень незначительным, да и самой биомассы культуры образовывалось меньше, чем в ранее проведенных опытах в лабораторном биореакторе. После этого был сделан вывод, что параметры перемешивания и аэрации необходимо еще раз корректировать. В последующих опытах процесс культивирования осуществляли при следующих параметрах – скорость перемешивания была увеличена до 205 мин⁻¹. Расход воздуха в экспериментах не изменяли.

Данные проведенных опытов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Зависимость активности и биомассы от скорости перемешивания.

Скорость перемешивания, мин ⁻¹	Биомасса, г/л	Активность в биомассе ЕД/мл
150	23,1±0,5	0,21±0,2
150	17,9±0,5	0,15±0,2
150	22,3±0,5	0,25±0,2
205	33,8±0,5	3,1±0,2

Изучая и анализирую данные из таблицы №1, полученные при проведении культивирования продуцента в биореакторе, было отмечено, что в случае опыта №4 с увеличением скорости перемешивания культуральная жидкость обрела более насыщенный цвет, что тоже говорит о возросшей активности продуцента.

Из результатов этих экспериментов можно сделать вывод, что скорость перемешивания является очень важным параметром процесса, из-за снижения которого, активность может упасть практически до нуля. Это объясняется тем, что при хорошем перемешивании, улучшается массообмен кислорода. С этой точки зрения новый биореактор фирмы Sartorius лучше спроектирован, так как имеет двухрусную мешалку в сравнении с однорусной в биореакторе Evio. Такое техническое решение положительно сказывается на эффективности перемешивания, с оговоркой, что загрузочный объём ферментатора покрывает верхний ярус мешалки.

Для того, чтобы параметры подаваемого воздуха и интенсивность перемешивания могли быть увеличены до более высоких значений, необходимо использование в процессе ферментации пеногасителя, так как иначе неконтролируемая пена может нарушить технологический процесс. Пеногашение в биореакторе Sartorius BIOSTAT A осуществляется автоматически по заранее установленной программе, наличие пены определяется посредством датчика, представляющего из себя трубку с конусообразным наконечником, при контакте этого наконечника с пеной происходит замыкание электрической цепи и аппарат включает перистальтический насос для подачи пеногасителя. Для датчика пены можно выбрать несколько значений чувствительности, от низкой до высокой. Чувствительность датчика представляет собой время, которое он должен быть замкнут для включения перистальтического насоса. Во всех экспериментах было выбрано высокое значение чувствительности, для того, чтобы пеногашение начиналось как можно быстрее, не давая пене сильно подняться. Система управления в современном биореакторе фирмы Sartorius позволяет пользователю самостоятельно установить, так называемый цикл пеногашения. Этот цикл представляет собой сумму времени подачи пеногасителя и времени ожидания. Если за время ожидания датчик сработает ещё раз, то цикл начинается заново. Во всех проводимых экспериментах время подачи пеногасителя было установлено в 5 секунд, это обусловлено тем, что для сбивания пены нужен небольшой объём пеногасителя и при длительной подаче, будет неэффективный расход реагента. В проводимых опытах в качестве пеногасителя использовалось стерильное подсолнечное масло.

Также был проведен эксперимент, суть которого заключалась в том, что пеногаситель добавлялся непосредственно перед началом процесса ферментации, а автоматическое пеногашение было выключено. В результате пенообразование происходило в таком объёме, как и без добавления пеногасителя (факт образования пены фиксировался визуально), следовательно, можно сделать вывод, что для эффективного устранения пены, пеногаситель должен подаваться непосредственно в момент её образования.

Заключение. Задача, по получению аналогичной активности фермента при использовании другого оборудования была выполнена успешно. Закономерности, изученные в процессе экспериментов, будут использоваться для дальнейшей исследовательской работы по максимизации биосинтеза фермента холестеролоксидазы.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов

ЛИТЕРАТУРА

1. Kumari L, Kanwar S. S. Cholesterol Oxidase and Its Applications // *Advances in Microbiology*. 2012. Vol. 2(2). P. 49-65. DOI: 10.4236/aim.2012.22007
2. Кузнецов В. И., Моррисон В. В., Лиско О. Б., Царева Т. Д., Сретенская Д. А., Гаврилова И. Б., Хлебожарова О. А. Липиды в структуре и функционировании биологических мембран (Обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014. Т. 10. N 2. С. 262–266.
3. Kreit J, Sampson N. S. Cholesterol oxidase: physiological functions // *FEBS Journal*. 2009. Vol. 276(23). P. 6844–6856. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07378.x>
4. Савельева П. Д., Колодяжная В. А. Изучение условий культивирования нового продуцента фермента холестеролоксидазы // *Инновации в здоровье нации: Сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 07–08 ноября 2019 года*. Санкт-Петербург, 2019. С. 368-371.
5. Ковтун М. М., Колодяжная В. А. Планирование эксперимента для подбора оптимальных условий биосинтеза холестеролоксидазы в лабораторном биореакторе Evio-Lab // *Молодая фармация – потенциал будущего: Сборник материалов XII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 2022 года*. Санкт-Петербург, 2022. С. 517-520.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF THE PROCESS OF CHOLESTEROL OXIDASE BIOSYNTHESIS
IN A LABORATORY BIOREACTOR SARTORIUS BIOSTAT AKozlov K.A., 4th year student

Academic advise: Kolodyaznaya V. A., Candidate of Biological Science, senior lecturer

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: kirill.kozlov@spcpcu.ru

A comparative analysis of the Sartorius BIOSTAT A bioreactor with the Evio bioreactor of PharmTechnologies LLC and the influence of design features on the fermentation process is given. The results of experiments on the effect of mixing parameters on the activity of the obtained enzyme are presented.

Keywords: *cholesterol oxidase, Streptomyces lavendulae, bioreactor Sartorius BIOSTAT A, fermentation, dissolved oxygen, antifoam.*

REFERENCES

1. Kumari L. Kanwar S. S. Cholesterol Oxidase and Its Applications // Advances in Microbiology. 2012. Vol. 2(2). P. 49-65. DOI: 10.4236/aim.2012.22007
2. Kuznecov V. I., Morrison V. V., Lisko O. B., Careva T. D., Sretenskaya D. A., Gavrilova I. B., Hlebozharova O. A. Lipids in the structure and functioning of biological membranes (Review) // Saratov Scientific and Medical Journal. 2014. Vol. 10(2). P. 262–266. (in Russ)
3. Kreit J., Sampson N. S. Cholesterol oxidase: physiological functions // FEBS Journal. 2009. Vol. 276(23). P. 6844–6856. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07378.x>
4. Saveleva P. D., Kolodyaznaya V. A. Study of the conditions for cultivating a new producer of the cholesterol oxidase enzyme // Healthcare Innovations: Proceedings of the VII All-Russian Scientific and Practical Conference with the participation of RIAC, St. Petersburg, November 07–08, 2019. St. Petersburg, 2019. P. 368-371. (in Russ)
5. Kovtun M. M., Kolodyaznaya V. A. Planning an experiment to select the optimal conditions for the biosynthesis of cholesterol oxidase in the Evio-Lab laboratory bioreactor // Young Pharmacy – the potential of the future: Proceedings of the XII All-Russian Scientific Conference of Students and Postgraduates with International Participation, St. Petersburg, March 14 – 18, 2022. St. Petersburg, 2022. P. 517-520. (in Russ)

УДК 578.226

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИОНООБМЕННОЙ ХРОМАТОГРАФИИ
В ОЧИСТКЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ ВИРУСОВ

Колосова О.С., маг. 1 года обучения

Руководители: Ломкова Е.А., к.фарм.н., директор Департамента фармацевтической разработки
генотерапевтических препаратов АО «БИОКАД»,Андреева Е.С., научный сотрудник Продуктовой команды 2 Департамента фармацевтической разработки
генотерапевтических препаратов АО «БИОКАД»

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

198515, г. Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, Российская Федерация

E-mail: kolosova.olga@spcpcu.ru

В работе обобщены данные о применении ионообменной хроматографии в очистке рекомбинантных аденоассоциированных вирусных векторов (rAAV) различных серотипов, выделены основные тенденции и перспективные направления разработки данного метода.

Ключевые слова: *инновационные лекарственные средства, генотерапевтические препараты, рекомбинантные аденоассоциированные вирусы, rAAV, выделение и очистка, ионообменная хроматография, пустые капсиды.*

Аденоассоциированные вирусы (AAV) – безоболочечные вирусы семейства *Parvoviridae*. AAV непатогенны, обладают относительно низкой иммуногенностью и высокой физико-химической стабильностью. Двенадцать природных серотипов, а также искусственно созданные варианты AAV обладают широким тропизмом, в том числе к терминально дифференцированным неделящимся клеткам, которые принимают участие в патологических процессах организма человека. AAV способны к эффективной трансдукции клеток и длительной экспрессии терапевтического гена без интеграции в геном. Всё это делает AAV перспективным инструментом для создания новых генотерапевтических препаратов.

При выделении и очистке рекомбинантных аденоассоциированных вирусов (rAAV) используют различные методы, в число которых входит ионообменная хроматография (ИОХ). Данный метод позволяет удалять родственные и технологические примеси, поверхностный заряд которых отличается от поверхностного заряда целевых частиц.

Актуальность работы: разработка способов очистки rAAV, позволяющих быстро и эффективно получать безопасный терапевтический продукт в производственных масштабах, является актуальной проблемой. ИОХ как метод очистки обладает такими преимуществами, как масштабируемость, низкая стоимость, небольшие время- и трудозатраты, относительная гибкость. В то же время существует риск снижения выхода целевого продукта при использовании ИОХ, а также необходимость адаптировать методику под каждый серотип rAAV. Систематизация накопленных знаний об использовании ИОХ при очистке rAAV может послужить основой для развития новых и оптимизации существующих методик.

Цель работы: изучить особенности применения ионообменной хроматографии при очистке rAAV.

В соответствии с целью были определены следующие **задачи**:

- 1) Изучить свойства и характеристики rAAV;
- 2) Проанализировать случаи применения ИОХ для очистки rAAV.

Аденоассоциированные вирусы

rAAV являются широко распространенной платформой для создания генотерапевтических лекарственных препаратов. Отличительной особенностью rAAV является зависимость процесса его репликации от присутствия в клетке другого вируса, например аденовируса или герпесвируса. Эта характеристика в сочетании с другими преимуществами (непатогенность, широкий тропизм и большое разнообразие серотипов, поддержание в эпичесом состоянии, сниженная иммуногенность) делает rAAV безопасной и привлекательной платформой для создания препаратов генной терапии. В то же время ограничения к применению rAAV могут служить предрасполагающий иммунитет у пациентов, низкая органная специфичность, слабая предсказательная способность животных моделей, сниженная эффективность трансдукции в определённых тканях, а также риск дозозависимой токсичности [10, 16].

rAAV содержат одноцепочечный ДНК-геном размером 4.7 тысяч нуклеотидов. Два инвертированных повтора (ITR) формируют самокомплементарные участки на обоих концах молекулы ДНК. Геном заключён в белковый капсид размером около 25 нм, обладающий икосаэдрической симметрией. Капсид rAAV состоит из 60 белков: VP1, VP2 и VP3, находящихся в среднем соотношении 1:1:10. Так как процесс сборки капсида является вероятностным, это соотношение может варьироваться в зависимости от серотипа и условий получения rAAV [16].

Для получения rAAV обычно используют следующие способы: транзистентная трансфекция клеток НЕК293 (адгезионных или суспензионных); заражение стабильно-трансфицированных клеточных линий-продуцентов хелперным аденовирусом; коинфицирование клеток вирусом-продуцентом и вирусом-хелпером (бакуловирусом или вирусом простого герпеса). Все методы, кроме транзистентной трансфекции, предполагают использование хелперного репликативно-активного вируса, что создаёт дополнительный риск контаминации конечного продукта этим вирусом [12].

При транзистентной трансфекции (ТТ) используют три типа плазмид: *rep/cap* (гены белков, осуществляющих сборку капсида и упаковку ДНК), хелперная плазида (аденовирусные гены E2A, E4, VA RNA, необходимые для репликации, процессинга мРНК и трансляции), а также плазида, несущая ген интереса, фланкированный ITR. Гены *rep/cap* и аденовирусные гены могут быть включены в одну плазмиду. Перечисленными плазмидами котрансфицируют перmissive клеточную линию – чаще всего клетки человеческой эмбриональной почки НЕК293, экспрессирующие гены E1a и E1b аденовируса (рис. 1). Такая система позволяет быстро получать rAAV без использования других вирусов [12].



Рисунок 1. Схема проведения транзистентной трансфекции [по 12]

Тем не менее, при ТТ возникает риск упаковки в капсид частей плазмиды, содержащих гены устойчивости к антибиотикам, а также риск контаминации конечного продукта плазмидной ДНК, вызывающей иммунный ответ пациента [10].

Кроме того, данный метод получения приводит к появлению большого количества частиц, не заполненных ДНК. В работе Nass и др., было показано, что очищенные при помощи аффинной хроматографии пробы rAAV5, полученных путём ТТ, содержали всего 10% заполненных капсидов. В то же время пробы rAAV5, полученных с использованием линии-продуцента, содержали 32% заполненных капсидов [8].

Пустые капсиды, называемые также вирусоподобными частицами (VLP – virus-like particles), являются родственной примесью, с которой связаны риски как для генотерапевтического продукта, так и для пациента. Согласно литературным

данным, пустые капсиды конкурируют с функциональными rAAV за сайты связывания с клетками, тем самым снижая эффективность трансдукции и уровень экспрессии трансгена. Пустые капсиды могут вызывать дополнительный иммунный ответ организма, приводящий к повышению уровня нейтрализующих антител к rAAV [5]. Агрегация пустых и заполненных капсидов может снижать их растворимость в препарате [11].

Сложность в удалении пустых капсидов связана с тем, что практически по всем физико-химическим свойствам они сходны с капсидами, несущими ДНК. По этой причине их нельзя отделить при помощи гель-фильтрации, аффинной хроматографии или диафильтрации. Тем не менее, пустые капсиды обладают меньшим удельным весом (и, соответственно, меньшей плавучей плотностью), что позволяет удалять их при помощи ультрацентрифугирования в градиентах плотности хлорида цезия или йодиксанола [17].

Помимо плавучей плотности, пустые капсиды некоторых серотипов rAAV могут отличаться от заполненных по поверхностному заряду [11]. Поверхность большинства вирусов (в том числе и rAAV) заряжена отрицательно при нейтральном pH среды [6]. Для различных серотипов rAAV pI пустого капсида находится в диапазоне от 6,0 до 6,5. Для заполненных капсидов среднее значение pI ниже, чем для пустых, то есть суммарный заряд вирусных частиц, несущих ДНК, является более отрицательным (Табл. 1).

Таблица 1 – Значения pI пустых и полных капсидов rAAV различных серотипов [по 15]

Серотип	pI пустого капсида	pI полного капсида
rAAV2	~6,3	-
rAAV5	~6,0	-
rAAV6	~6,5	-
rAAV9	~6,2	-
rAAV1-12 (среднее)	~6,3	~5,9

Это различие делает возможным разделение пустых и полных капсидов при помощи ионообменной хроматографии (ИОХ).

Применение ионообменной хроматографии для очистки рекомбинантных аденоассоциированных вирусов

Ионообменная хроматография – вид хроматографии, позволяющий разделять компоненты смеси на основании их суммарного заряда, его плотности и распределения по поверхности молекул. В процессе хроматографии между противоположно заряженными образцом и сорбентом возникает обратимое кулоновское взаимодействие. ИОХ обладает большой ёмкостью и высоким разрешением.

Сорбенты для ИОХ представляют собой пористые сферические частицы или мембраны из поперечно-сшитых инертных полимеров с ковалентно-присоединёнными к ним заряженными группами. Аниониты (основные сорбенты) заряжены положительно, катиониты (кислотные сорбенты) – отрицательно.

Отрицательный заряд, которым обладают частицы rAAV при нейтральном и слабощелочном pH, должен позволять им связываться с анионообменными сорбентами. Тем не менее, существуют работы, демонстрирующие связывание rAAV2-GFP с катионообменным сорбентом при pH~7.4 [17, 11]. В одном из этих исследований зафиксировали одно из первых свидетельств гетерогенности rAAV по заряду, так как с катионообменной неподвижной фазы rAAV2-частицы элюировали в виде двух пиков, поглощавших свет с длиной волны 231 нм. Оба пика содержали rAAV2, неотличимые по белковому составу [17].

В Таблице 2 систематизированы данные о применении ИОХ для различных серотипов rAAV. ИОХ используют не только для разделения пустых и заполненных капсидов, но и как самостоятельную стадию захвата и концентрирования вирусных частиц с целью очистки их от технологических примесей (белков клеток-продуцентов, плазмидной ДНК и ДНК клеток-продуцентов, йодиксанола и т.д.).

Таблица 2 – Данные о случаях применения ионообменной хроматографии при очистке rAAV¹

Серотип	Сорбент	Тип хроматографии	Область применения ИОХ	Ссылка
rAAV1	Q-Sepharose	Анионообменная	Удаление белковых примесей	[18]
	POROS 50 HQ или POROS 10 HQ		Разделение пустых и полных капсидов	[11, 14]
	MiniQ 4.6/50 PE			[14]
rAAV2	Macro-prep DEAE	Анионообменная	Удаление белковых примесей, в т.ч. белков аденовируса	[9]
	Q-Sepharose		Удаление белковых примесей / Разделение пустых и полных капсидов	[18/11]
	Macro Pre Q; Uno-sphere Q; DEAE Sepharose; Source 30Q		Концентрирование вирусных частиц	[11]
	Source 15Q		Удаление белковых примесей, белков аденовируса, ДНК, разделение пустых и полных капсидов	[1]
	CIMmultus QA (монолитный, ступенчатая элюция)		Разделение пустых и полных капсидов	[4]
	POROS 50 HQ	Анионообменная / Анионообменная ВЭЖХ	Разделение пустых и полных капсидов / Концентрирование вирусных частиц	[8, 11/7]
	POROS 50 D		Концентрирование вирусных частиц, разделение пустых и полных капсидов / + удаление белковых примесей	[11/7]
	POROS 50 PI		Концентрирование вирусных частиц, разделение пустых и полных капсидов / + удаление белковых примесей	
	SP-Sepharose	Катионообменная	Пробоподготовка перед анионообменной хроматографией, удаление белковых примесей (в т.ч. аденовирусных белков)	[1]
	POROS 50 HS	Катионообменная / Катионообменная ВЭЖХ	Пробоподготовка перед анионообменной хроматографией, нуклеазное расщепление ДНК, связанной с поверхностью капсида / Концентрирование вирусных частиц	[11/7]
POROS 50 S, POROS CM	Катионообменная ВЭЖХ	Концентрирование вирусных частиц	[7]	
UNO S1 (монолитный)		Удаление белковых примесей, йодиксанола	[17]	
rAAV4	POROS 50 D	Анионообменная ВЭЖХ	Концентрирование вирусных частиц, разделение пустых и полных капсидов, удаление белковых примесей	[7]
	POROS PI		Концентрирование вирусных частиц, разделение пустых и полных капсидов, удаление белковых примесей	
	POROS 50 HQ		Концентрирование вирусных частиц	
	POROS 50 HS, POROS 50 S, POROS 50 CM	Катионообменная ВЭЖХ	Концентрирование вирусных частиц	
rAAV5	Q-Sepharose	Анионообменная	Удаление белковых примесей	[18]
	Source 15 Q		Удаление белковых примесей, ДНК, разделение пустых и полных капсидов	[1]
	POROS 50 HQ		Концентрирование вирусных частиц / разделение пустых и полных капсидов, удаление белковых примесей	[7/8]
	POROS 50 D	Анионообменная ВЭЖХ	Концентрирование вирусных частиц, разделение пустых и полных капсидов, удаление белковых примесей	[7]
	POROS 50 PI		Концентрирование вирусных частиц, разделение пустых и полных капсидов, удаление белковых примесей	
	HR Mono Q 10/10	Анионообменная высокого разрешения	Концентрирование вирусных частиц, удаление части белковых примесей	[13]
	POROS 50 HS, POROS 50 S, POROS 50 CM	Катионообменная ВЭЖХ	Концентрирование вирусных частиц	[7]
	SP-Sepharose	Катионообменная	Пробоподготовка перед анионообменной хроматографией, удаление белковых примесей	[1]
rAAV6	POROS 50 HQ	Анионообменная		[11, 8]
rAAV8, rAAVDJ8, rAAVrh8R	POROS 50 HQ		Разделение пустых и полных капсидов	[8]
rAAVDJ	POROS 50 HQ			
	Q-Sepharose			[2]
rAAV2/5, rAAV 2/8	Mustang ^R S (мембранный)	Катионообменная	Пробоподготовка перед анионообменной хроматографией	[3]
	Mustang ^R Q (мембранный)	Анионообменная	Удаление белковых примесей, удаление пустых капсидов	

¹Подчёркиванием отмечены случаи успешного применения тех или иных сорбентов.

Из представленных данных видно, что при очистке rAAV используют монолитные, мембранные и гранульные ионообменные сорбенты. Среди анионообменных групп наиболее часто применяют ион четвертичного аммония (Q) либо полиэтилениминовую группу (PI). Кроме того, отмечают, что для захвата и концентрирования rAAV5 пригодны также анионообменные группы диэтиламиноэтила (DEAE) и диэтиламинопропила (ANX) [13]. Среди катионообменных групп самую высокую эффективность демонстрируют сульфатная (S) или сульфопропиловая (SP) группы.

Катионообменную хроматографию чаще применяют в качестве предварительной стадии перед анионообменной – она позволяет удалить часть белковых примесей или провести нуклеазную обработку. Спектр применения анионообменной хроматографии более широкий и включает также попытки удаления пустых вирусных частиц.

Показано, что в возрастающем градиенте соли с неподвижной положительно заряженной фазы сходят два пика, причём в первом преобладают пустые, а во втором – заполненные капсиды. Условия связывания и элюции различаются между исследованиями. Щелочной pH (8.4-9.0) приводит к наилучшему разрешению на сильных анионообменных сорбентах [4, 11, 14]. Применение хаотропных ионов (SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , NH_4^+ , $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$) [14], одновременное изменение концентрации двух солей и ступенчатая элюция [4] также являются перспективными подходами для разработки. В наиболее успешных случаях удаётся достичь более чем 90%-содержания заполненных капсидов [3, 4, 7, 14], однако выход на стадии при этом может быть достаточно низким.

Таким образом, ионообменная хроматография является перспективным методом очистки rAAV, применяемым уже в течение более 20 лет. Данный обзор демонстрирует, что за это время было разработано большое количество подходов, позволяющих эффективно применять ИОХ в выделении и очистке rAAV. Преимущество ИОХ перед аффинной хроматографией заключается в её большей гибкости, меньшей стоимости и возможности отделять пустые капсиды, а перед ультрацентрифугированием – в облегченной масштабируемости (в особенности для гранульных сорбентов), меньших временных и трудовых затратах. В то же время ИОХ может приводить к сниженным выходам целевого продукта, в некоторых случаях оказывается неэффективна для удаления пустых капсидов и требует оптимизации условий для каждого серотипа.

Заключение. В данной работе изучены особенности применения ИОХ при выделении и очистке rAAV: рассмотрены характеристики rAAV, которые обуславливают применение ИОХ, проанализированы случаи применения катионо- и анионообменной хроматографии при очистке rAAV. Кроме того, рассмотрены основные подходы к разделению пустых и заполненных капсидов rAAV при помощи ИОХ.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов

ЛИТЕРАТУРА

1. Brument N., Morenweiser R., Blouin V., Toubance E., Raimbaud I., Cherel Y., Folliot S., Gaden F., Boulannnger P., Kroner-Lux G., Moullier P., Rolling F., Salvetti A. A versatile and scalable two-step ion-exchange chromatography process for the purification of recombinant adeno-associated virus serotypes-2 and -5 // *Molecular Therapy*. 2002. Vol. 6(5). P. 678–686. [https://doi.org/10.1016/S1525-0016\(02\)90719-7](https://doi.org/10.1016/S1525-0016(02)90719-7)
2. Camacho F., Cerro R. P., Varas N., Leiva M. J., Toledo J. R., Sánchez O. AAV Purification by anion-exchange chromatography // *Bionatura*. 2019. Vol. 4(1). P. 771-774. <https://doi.org/10.21931/rb/2019.04.01.4>
3. Davidoff A. M., Ng C. Y., Sleep S., Gray J., Azam S., Zhao Y., Mcintosh J. H., Karimipoor M., Nathwani A. C. Purification of recombinant adeno-associated virus type 8 vectors by ion exchange chromatography generates clinical grade vector stock // *Journal of Virological Methods*. 2004. Vol. 121 (2). P. 209–215 <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2004.07.001>
4. Dickerson R., Argento C., Pieracci J., Bakhshayeshi M. Separating Empty and Full Recombinant Adeno-Associated Virus Particles Using Isocratic Anion Exchange Chromatography // *Biotechnology Journal*. 2021. Vol. 16(1). <https://doi.org/10.1002/biot.202000015>
5. Gao K., Li M., Zhong L., Su Q., Li J., Li S., He R., Zhang Y., Hendricks G., Wang J., Gao G. Empty virions in AAV8 vector preparations reduce transduction efficiency and may cause total viral particle dose-limiting side effects // *Molecular Therapy – Methods and Clinical Development*. 2014. Vol. 1. P. 9. <https://doi.org/10.1038/mtm.2013.9>
6. Junter G. A., Lebrun L. Cellulose-based virus-retentive filters: a review // *Reviews in Environmental Science and Biotechnology*. 2017. Vol. 16(3). P. 455–489. <https://doi.org/10.1007/s11157-017-9434-1>
7. Kaludov N., Handelman B., Chiorini J. A. Scalable purification of adeno-associated virus type 2, 4, or 5 using ion-exchange chromatography // *Human Gene Therapy*. 2002. Vol. 13(10). <https://doi.org/10.1089/104303402320139014>
8. Nass S. A., Mattingly M. A., Woodcock D. A., Burnham B. L., Ardinger J. A., Osmond S. E., Frederick A. M., Scaria A., Cheng S. H., O’Riordan C. R. Universal Method for the Purification of Recombinant AAV Vectors of Differing Serotypes // *Molecular Therapy – Methods and Clinical Development*. 2018. Vol. 9. P. 33–46. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.12.004>
9. O’Riordan C. R., Lachapelle A. L., Vincent K. A., & Wadsworth S. C. Scaleable chromatographic purification process for recombinant adeno-associated virus (rAAV) // *Journal of Gene Medicine*. 2000. Vol. 2(6). P. 444-454. [https://doi.org/10.1002/1521-2254\(200011/12\)2:6<444::aid-jgm132>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1521-2254(200011/12)2:6<444::aid-jgm132>3.0.co;2-1)
10. Pupo A., Fernández A., Low S. H., François A., Suárez-Amarán L., Samulski R. J. AAV Vectors: The Rubik’s Cube of Human Gene Therapy // *Molecular Therapy*. 2022. Vol. 30(12). P. 3515-3541. <https://doi.org/10.1016/j.YMTHE.2022.09.015>
11. Qu G., Bahr-Davidson J., Prado J., Tai A., Cataniag F., McDonnell J., Zhou J., Hauck B., Luna J., Sommer J. M., Smith P., Zhou S., Colosi P., High K. A., Pierce G. F., Wright J. F. Separation of adeno-associated virus type 2 empty particles from genome containing vectors by anion-exchange column chromatography // *Journal of Virological Methods*. 2007. Vol. 140(1–2). P. 183–192. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2006.11.019>

12. Shore S. Evaluating current manufacturing platforms for recombinant AAV production // Patheon Whitepaper. 2021. P. 1–11.
13. Smith R. H., Ding C., Kotin R. M. Serum-free production and column purification of adeno-associated virus type 5 // Journal of Virological Methods. 2003. Vol. 114(2). P. 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2003.09.002>
14. Urabe M., Xin K. Q., Obara Y., Nakakura T., Mizukami H., Kume A., Okuda K., Ozawa K. Removal of empty capsids from type 1 adeno-associated virus vector stocks by anion-exchange chromatography potentiates transgene expression // Molecular Therapy. 2006. Vol. 13(4). P. 823–828. <https://doi.org/10.1016/j.ymt.2005.11.024>
15. Venkatakrisnan B., Yarbrough J., Domsic J., Bennett A., Bothner B., Kozyreva O. G., Samulski R. J., Muzyczka N., McKenna R., Agbandje-McKenna M. Structure and Dynamics of Adeno-Associated Virus Serotype 1 VP1-Unique N-Terminal Domain and Its Role in Capsid Trafficking // Journal of Virology. 2013. Vol. 87(9). <https://doi.org/10.1128/jvi.02524-12>
16. Walters R. W., Agbandje-McKenna M., Bowman V. D., Moninger T. O., Olson N. H., Seiler M., Chiorini J. A., Baker T. S., Zabner J. Structure of Adeno-Associated Virus Serotype 5 // Journal of Virology. 2004. Vol. 78(7). P. 3361–3371. <https://doi.org/10.1128/jvi.78.7.3361-3371.2004>
17. Zolotukhin S., Byrne B. J., Mason E., Zolotukhin I., Potter M., Chesnut K., Summerford C., Samulski R. J., Muzyczka N. Recombinant adeno-associated virus purification using novel methods improves infectious titer and yield // Gene Therapy. 1999. Vol. 6. P. 973–985. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/sj.gt.3300938>
18. Zolotukhin S., Potter M., Zolotukhin I., Sakai Y., Loiler S., Fraites T. J., Chiodo V. A., Phillipsberg T., Muzyczka N., Hauswirth W. W., Flotte T. R., Byrne B. J., Snyder R. O. Production and purification of serotype 1, 2, and 5 recombinant adeno-associated viral vectors // Methods. 2002. Vol. 28(2). P. 158–167. [https://doi.org/10.1016/S1046-2023\(02\)00220-7](https://doi.org/10.1016/S1046-2023(02)00220-7)

SUMMARY

ION-EXCHANGE CHROMATOGRAPHY APPLICATION IN A RECOMBINANT ADENO-ASSOCIATED VIRUS PURIFICATION

Kolosova O.S., 1st year master's student

Scientific advisors: **Lomkova E.A.**, PhD (pharmacology), head of the Department of Pharmaceutical development of gene therapy products, JSC «BIOCAD», **Andreeva E.S.**, Research Associate of Product team 2 of the Department of Pharmaceutical development of gene therapy products, JSC «BIOCAD»

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Popov st., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

198515, St. Petersburg, settlement Strelna, Svyazi St., 38, 1, Russian Federation

E-mail: kolosova.olga@spcpcu.ru

As a result of the study, we generalized the data about the ion-exchange chromatography application in the purification of recombinant adeno-associated viruses of different serotypes. In addition, we highlighted the main tendencies and perspectives for this method's development.

Keywords: *innovative medicines, gene therapy drugs, recombinant adeno-associated viruses, rAAV, extraction and purification, ion-exchange chromatography, empty capsids.*

REFERENCES

1. Brument N., Morenweiser R., Blouin V., Toubance E., Raimbaud I., Cherel Y., Folliot S., Gaden F., Boulannger P., Kroner-Lux G., Moullier P., Rolling F., Salvetti A. A versatile and scalable two-step ion-exchange chromatography process for the purification of recombinant adeno-associated virus serotypes-2 and -5 // Molecular Therapy. 2002. Vol. 6(5). P. 678–686. [https://doi.org/10.1016/S1525-0016\(02\)90719-7](https://doi.org/10.1016/S1525-0016(02)90719-7)
2. Camacho F., Cerro R. P., Varas N., Leiva M. J., Toledo J. R., Sánchez O. AAV Purification by anion-exchange chromatography // Bionatura. 2019. Vol. 4(1). P. 771–774. <https://doi.org/10.21931/rb/2019.04.01.4>
3. Davidoff A. M., Ng C. Y., Sleep S., Gray J., Azam S., Zhao Y., McIntosh J. H., Karimipour M., Nathwani A. C. Purification of recombinant adeno-associated virus type 8 vectors by ion exchange chromatography generates clinical grade vector stock // Journal of Virological Methods. 2004. Vol. 121 (2). P. 209–215 <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2004.07.001>
4. Dickerson R., Argento C., Pieracci J., Bakhshayeshi M. Separating Empty and Full Recombinant Adeno-Associated Virus Particles Using Isocratic Anion Exchange Chromatography // Biotechnology Journal. 2021. Vol. 16(1). <https://doi.org/10.1002/biot.202000015>
5. Gao K., Li M., Zhong L., Su Q., Li J., Li S., He R., Zhang Y., Hendricks G., Wang J., Gao G. Empty virions in AAV8 vector preparations reduce transduction efficiency and may cause total viral particle dose-limiting side effects // Molecular Therapy – Methods and Clinical Development. 2014. Vol. 1. P. 9. <https://doi.org/10.1038/mtm.2013.9>
6. Junter G. A., Lebrun L. Cellulose-based virus-retentive filters: a review // Reviews in Environmental Science and Biotechnology. 2017. Vol. 16(3). P. 455–489. <https://doi.org/10.1007/s1157-017-9434-1>
7. Kaludov N., Handelman B., Chiorini J. A. Scalable purification of adeno-associated virus type 2, 4, or 5 using ion-exchange chromatography // Human Gene Therapy. 2002. Vol. 13(10). <https://doi.org/10.1089/104303402320139014>
8. Nass S. A., Mattingly M. A., Woodcock D. A., Burnham B. L., Ardinger J. A., Osmond S. E., Frederick A. M., Scaria A., Cheng S. H., O'Riordan C. R. Universal Method for the Purification of Recombinant AAV Vectors of Differing Serotypes // Molecular Therapy – Methods and Clinical Development. 2018. Vol. 9. P. 33–46. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.12.004>

9. O’Riordan C. R., Lachapelle A. L., Vincent K. A., & Wadsworth S. C. Scaleable chromatographic purification process for recombinant adeno-associated virus (rAAV) // *Journal of Gene Medicine*. 2000. Vol. 2(6). P. 444-454. [https://doi.org/10.1002/1521-2254\(200011/12\)2:6<444::aid-jgm132>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1521-2254(200011/12)2:6<444::aid-jgm132>3.0.co;2-1)
10. Pupo A., Fernández A., Low S. H., François A., Suárez-Amarán L., Samulski R. J. AAV Vectors: The Rubik’s Cube of Human Gene Therapy // *Molecular Therapy*. 2022. Vol. 30(12). P. 3515-3541. <https://doi.org/10.1016/j.YMTHE.2022.09.015>
11. Qu G., Bahr-Davidson J., Prado J., Tai A., Cataniag F., McDonnell J., Zhou J., Hauck B., Luna J., Sommer J. M., Smith P., Zhou S., Colosi P., High K. A., Pierce G. F., Wright J. F. Separation of adeno-associated virus type 2 empty particles from genome containing vectors by anion-exchange column chromatography // *Journal of Virological Methods*. 2007. Vol. 140(1–2). P. 183–192. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2006.11.019>
12. Shore S. Evaluating current manufacturing platforms for recombinant AAV production // *Patheon Whitepaper*. 2021. P. 1–11.
13. Smith R. H., Ding C., Kotin R. M. Serum-free production and column purification of adeno-associated virus type 5 // *Journal of Virological Methods*. 2003. Vol. 114(2). P. 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2003.09.002>
14. Urabe M., Xin K. Q., Obara Y., Nakakura T., Mizukami H., Kume A., Okuda K., Ozawa K. Removal of empty capsids from type 1 adeno-associated virus vector stocks by anion-exchange chromatography potentiates transgene expression // *Molecular Therapy*. 2006. Vol. 13(4). P. 823-828. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2005.11.024>
15. Venkatakrishnan B., Yarbrough J., Domsic J., Bennett A., Bothner B., Kozyreva O. G., Samulski R. J., Muzyczka N., McKenna R., Agbandje-McKenna M. Structure and Dynamics of Adeno-Associated Virus Serotype 1 VP1-Unique N-Terminal Domain and Its Role in Capsid Trafficking // *Journal of Virology*. 2013. Vol. 87(9). <https://doi.org/10.1128/jvi.02524-12>
16. Walters R. W., Agbandje-McKenna M., Bowman V. D., Moninger T. O., Olson N. H., Seiler M., Chiorini J. A., Baker T. S., Zabner J. Structure of Adeno-Associated Virus Serotype 5 // *Journal of Virology*. 2004. Vol. 78(7). P. 3361–3371. <https://doi.org/10.1128/jvi.78.7.3361-3371.2004>
17. Zolotukhin S., Byrne B. J., Mason E., Zolotukhin I., Potter M., Chesnut K., Summerford C., Samulski R. J., Muzyczka N. Recombinant adeno-associated virus purification using novel methods improves infectious titer and yield // *Gene Therapy*. 1999. Vol. 6. P. 973-985. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/sj.gt.3300938>
18. Zolotukhin S., Potter M., Zolotukhin I., Sakai Y., Loiler S., Fraites T. J., Chiodo V. A., Phillipsberg T., Muzyczka N., Hauswirth W. W., Flotte T. R., Byrne B. J., Snyder R. O. Production and purification of serotype 1, 2, and 5 recombinant adeno-associated viral vectors // *Methods*. 2002. Vol. 28(2). P. 158–167. [https://doi.org/10.1016/S1046-2023\(02\)00220-7](https://doi.org/10.1016/S1046-2023(02)00220-7)

УДК 61:615.1

БИОТЕХНОЛОГИЯ В СПХФУ: ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ**Красовицкая И.А.**, ст. преп. (соискатель)

Руководитель: **Котова Н.В.**, к. х. н., доцент кафедры биотехнологии
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: krasovizkaya.irina@pharminnotech.com

В работе представлен анализ различных аспектов деятельности СПХФУ в условиях академической революции. Показано, что внедрение свободных форм образования на уровне бакалавриата и интегрированных PhD программ на уровне магистратуры и аспирантуры, а также создание междисциплинарного научно-образовательного центра перспективно для развития университета.

Ключевые слова: *биотехнология, СПХФУ, бакалавриат, магистратура, обучение, инновации.*

В настоящее время происходит непрерывное реформирование общества, затрагивающее все сферы его деятельности, в том числе образование. Создаются новые ВУЗы, модернизируются существующие, утверждаются новые образовательные стандарты. В соответствии с глобальными трендами трансформации высшего образования выделяют три типа ВУЗов [1]: глобальные исследовательские; ВУЗы, ориентированные на развитие регионов и отраслей; массовые вузы.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет (СПХФУ) следует отнести ко второй группе – так называемые университеты «среднего слоя», отраслевые. Однако, хотя численность одновременно обучающихся студентов в СПХФУ не превышает 2000, по ряду признаков его можно было бы отнести и к группе глобальных исследовательских университетов: ведение исследований по большей части своих образовательных направлений; высокая репутация у абитуриентов; средний балл приема 75+. Таким образом, СПХФУ следует обозначить как «ведущий отраслевой» университет. В то же время СПХФУ относится к категории ВУЗов, находящихся в самой сложной ситуации в условиях академической революции, поскольку они должны соответствовать требованиям массовизации образования и при этом стремятся занимать высокие позиции в глобальной экономике знаний.

Для нашего университета постоянное пребывание в состоянии реформации нормально. СПХФУ был создан немногим более 100 лет назад как первое учебное заведение в России, дающее высшее фармацевтическое образование, и за этот сравнительно недолгий срок претерпел множество реорганизаций.

В эпоху научной революции и глобализации, которую мы сейчас переживаем, возникают новые проблемы, которые затрагивают все аспекты деятельности ВУЗов – образовательные, научные и инновационные. Они не в последнюю очередь актуальны и для разработки программ подготовки, существующих по принципам т. н. болонской системы (бакалавриат, магистратура).

Российская система высшего образования – одна из самых крупных по количеству организаций в мире [1]. В условиях массовизации действующая система «образовательной трубы» (жесткой последовательности сменяющих друг друга дисциплин в учебном плане) не эффективна ввиду динамично изменяющегося рынка труда, в особенности это относится к отрасли фармацевтики и биотехнологии. Необходимость преобразования системы диктуется также изменениями в психолого-социальном портрете студента. Современных студентов характеризует практикоориентированность, «цифровое сознание», и в то же время желание быть разносторонне развитыми, иметь активную жизненную позицию. Не все из них поступают в ВУЗ осознанно [2, 3], и большинство не имеют четкого представления о том, в какой из областей профессии они будут развиваться после выпуска.

ВУЗам необходимо разрабатывать стратегию по привлечению талантливых студентов и работе с неоднородным контингентом в условиях постоянных изменений на рынке труда и требований стейкхолдеров к набору компетенций выпускников [4]. Если первая из этих проблем для СПХФУ сравнительно не велика (в Санкт-Петербург стекаются абитуриенты со всех регионов России, повышая выборку, что, конечно, не решает проблему конкуренции с ВУЗами смежных и аналогичных специальностей), то вторая стоит достаточно остро. Одним из аспектов стратегии университета может быть внедрение форм свободного образования.

Состояние рынка труда в биотехнологической отрасли требует наличия у выпускников ВУЗов широкого набора разнообразных компетенций, при этом запросы работодателей динамично изменяются. Возможными ответами на эти вызовы для университета может стать, во-первых, внедрение форм свободного образования, и во-вторых, создание зон элитного образования и интегрированных PhD программ.

Имитация исследовательской деятельности – масштабная проблема современного научного мира и, в частности, научной деятельности университетов. Всё большее количество агентств, финансирующих исследования, разрабатывают подходы к проверке воспроизводимости их результатов [5]. Совершенствуются наукометрические показатели [6], на основе их оценки составляются рейтинги образовательных организаций. Поскольку от положения в рейтинге зависит обеспеченность ресурсами, необходимы стратегии развития научного сектора для достижения образовательным учреждением статуса исследовательского университета.

В настоящее время наука развивается как сложная система, изучение которой требует синергических решений. Необходимо формирование междисциплинарного подхода к преподаванию. Междисциплинарность – это возможность решать проблемы в атмосфере подлинного творчества группы специалистов различного профиля, которая даёт теоретические и практические результаты, предоставляя их непосредственным участникам процесса творчества, кроме того, ей свойственна динамичность, что отвечает требованиям современного рынка труда [7, 8].

Цель данной работы – оценить положение СПХФУ в условиях академической революции, выявить главные проблемы организации научной и образовательной деятельности СПХФУ в области биотехнологии и сформировать предложения по возможным вариантам решения проблем.

Влияние академической революции на СПХФУ

Интеграция промышленности и образования как следствие академической революции [9] является одним из основных направлений реформирования системы образования в России. Так как СПХФУ – отраслевой ВУЗ, он стремится удовлетворять требования стейкхолдеров – представителей фармацевтического бизнеса, обеспечивая отрасль квалифицированными кадрами как в области фармацевтики, так и в области промышленного производства лекарств. Поскольку производство лекарственных средств – интенсивно развивающееся инновационное наукоёмкое направление, СПХФУ выпускает одновременно и производителей, и потребителей знаний.

На мировую биотехнологическую промышленность оказывает влияние процесс интернационализации: крупные компании представлены мультинациональными корпорациями, использующими знания, полученные в разных частях мира [10]. В то же время биотехнологическая отрасль в России находится в состоянии «возрождения из пепла», с каждым годом появляются новые производства, делаются попытки интеграции в мировой рынок (успешные для ряда компаний), однако по-прежнему собственных производителей субстанций недостаточно для полного покрытия потребностей страны. Таким образом, для отечественного фармбизнеса характерно сочетание всё возрастающих запросов на специалистов и нехватки кадров с таким фактором снижения качества образования, как недостаток баз практики студентов.

Глобализация оказывает влияние как на образовательный процесс, так и на исследовательскую деятельность университета. Мы стремимся всё больше принимать участие в глобальных научных изысканиях. Повсеместное распространение английского языка в научной среде диктует необходимость его освоения студентам и сотрудникам университета для расширения возможностей литературного поиска и публикации результатов исследований в международных изданиях. Вместе с этим неравенство, порожаемое глобализацией [10], является одним из рисков для нас: академическая мобильность может привести к недостатку кадрового ресурса, а также студентов, в том числе иностранных, если мы не будем предоставлять конкурентоспособные образовательные программы и условия работы для сотрудников.

Одним из последствий массовизации является распространение дистанционного образования [10], роль которого многократно возросла в период пандемии коронавируса. Под влиянием этого фактора в СПХФУ была создана электронная информационно-образовательная среда, полностью интегрированная в образовательный процесс, системы электронного документооборота, ведётся работа по созданию массовых открытых онлайн-курсов, основная задача которых –

вывести университет на более массовый уровень предоставления образовательных услуг. Информационные технологии расширяют возможности реформирования высшего образования, но вместе с тем увеличивают конкуренцию, требуют особого подхода и переобучения сотрудников.

С годами всё больше возрастает власть пользователей знаний – потребителей высшего образования – и ориентирование экономики знаний на результат, а не на процесс получения образования, как это было в индустриальную эпоху [11]. К этому следует прибавить уменьшение финансирования со стороны государства, и необходимость постоянного поиска путей получения дохода.

Перспективы введения свободных форм обучения в программы бакалавриата СПХФУ

Основная проблема учебных планов бакалавриата СПХФУ в настоящее время, которую отмечают и преподаватели, и студенты – переполненность общеобразовательными и базовыми дисциплинами в ущерб специальным. Хотя ВУЗ имеет медицинскую, естественнонаучную и техническую направленности, общие дисциплины нужны обязательно, так как именно они способствуют выполнению одной из главных целей высшего образования – формированию цельной разносторонне развитой личности. Однако в условиях образовательной трубы, а также в случае применения *ядерной формы* свободного образования, эти дисциплины переполняют большим объёмом информации, либо увеличивают их количество, что в итоге приводит к перегруженности студентов, непониманию ими смысла наличия этих дисциплин в учебном плане, быстрому «уставанию» и снижению мотивации к обучению в дальнейшем.

Открытая форма свободного образования с полной свободой выбора изучаемых курсов для студента при условии соблюдения лишь правила необходимого их количества естественнонаучному и техническому СПХФУ не подходит категорически, потому что специфика наших дисциплин подразумевает последовательную надстройку специализированных знаний над базовыми (например, биохимию нельзя изучать, пока не изучил неорганическую и органическую химию, биотехнологию нельзя изучать без наличия базы из биохимии и ещё целого ряда дисциплин).

Для СПХФУ оптимально внедрение *системы распределительных требований*, сочетающей в себе качества обеих вышеозначенных форм. Такой формат позволяет регламентировать последовательность изучения дисциплин, сохранить фундаментальное образование, и в то же время внутри регламентируемых направлений предоставить студенту возможность выбора интересующей его области, расширяя таким образом возможности для его саморазвития, приобретения разнообразных компетенций и нивелируя эффект усталости, что повышает в итоге мотивацию к обучению.

Зоны элитного образования и интегрированные PhD программы

При внедрении свободных форм образования возможно создание т. н. «*элитного бакалавриата*» – направления, существующего в рамках учебного плана основного бакалавриата, и предназначенного для создания возможности углублённого обучения для наиболее способных студентов. Примечательно, что в нашем университете уже существует организационная структура, напоминающая по своему устройству элитный бакалавриат – молодёжное научное общество (МНО). Каждый студент СПХФУ может вступить в МНО для выполнения научной работы помимо основных учебных занятий, в систему МНО задействованы все кафедры и научно-образовательные центры университета. Как правило, в научное общество вступают студенты, которые видят своё будущее в научной деятельности, либо просто хотят освоить дополнительные навыки и методы работы, помимо тех, которым обучают в рамках образовательного процесса. Эти студенты отличаются хорошей успеваемостью, самоорганизацией, мотивированностью. Участие в работе МНО обеспечивает индивидуальный подход к студенту, получение навыков написания научных статей и участия в конференциях. МНО можно успешно трансформировать в зону элитного бакалавриата. Это позволит гармонизировать его работу: сформировать чёткие критерии отбора в МНО, регулировать количество принимаемых в него студентов (в настоящее время оно никак не регламентировано, что вызывает сложности в организации работы), выдавать студентам по его завершении официальный документ, который будет подтверждать преимущества его обладателя при приёме на работу по сравнению с другими кандидатами. Набор на программы элитного бакалавриата в СПХФУ следует проводить после 2-го года обучения студентов по программе общего бакалавриата – благодаря этому у них будет больше времени на выбор интересующего направления. Чтобы поступить на эту программу, студент должен будет пройти вступительные испытания в форме тестов и мотивационного эссе. Основные базовые и специальные кафедры университета будут предоставлять студенту курсы с углублённым изучением наук, которые ему интересны, выпускная квалификационная работа будет носить исследовательский характер. По окончании элитного бакалавриата студент получит особый диплом, в котором будет прописано, какие дисциплины и методы он освоил в дополнение к основным дисциплинам бакалавриата. Так как работодатели часто интересуются, владеет ли выпускник теми или иными конкретными методами, то диплом, подтверждающий наличие этих навыков, будет давать преимущество при приёме на работу.

Принципы исследовательского семинара немецкого университета XVII-XIX вв., явившиеся предпосылками к созданию аспирантуры в российских ВУЗах, предполагали творческую работу обучаемых над интересными для них темами и высокую мотивацию вследствие их убеждённости в том, что они приносят пользу потомкам и оставляют след в истории. В современной российской системе образования большая часть этих принципов превратилась в формальность, многие аспиранты не планируют продолжать работу в академической сфере, некоторые поступают ради отсрочки от армии и других прагматических целей, большинство отмечают трудности при подготовке диссертации из-за высокого уровня учебной нагрузки, по-прежнему существует проблема соответствия выпускников аспирантуры требованиям работодателей [12, 13]. Кроме того, бакалавриат в настоящее время перегружен, чему учить после этого в магистратуре и аспирантуре – не ясно. Решением данных проблем было бы реформирование бакалавриата в сторону фундаментального общего образования и создание *интегрированных PhD программ* на уровне магистратуры и аспирантуры.

Специфика направлений подготовки СПХФУ не позволяет сделать бакалавриат полностью общеобразовательным, у выпускников нашего ВУЗа должен быть определённый уровень профессиональной подготовки для работы в биотехноло-

гической отрасли. Однако следует отметить, что обучающиеся в бакалавриате преследуют разные цели. Часть из них практико-ориентированы, желают быстрее получить профессию и поступить на работу в фармкомпанию, для этого им нужны конкурентные преимущества; другие же серьёзно настроены заниматься научными изысканиями. В связи с этим для нас перспективным представляется создание различных форм магистратуры: профессиональная двухгодичная магистратура может быть предложена тем студентам, которые хотят получить углублённые специальные знания и практические навыки для работы в определённой сфере фармбизнеса, для другой категории подойдёт интегрированная PhD программа с более долгим сроком обучения и возможностью защиты диссертации по окончании. При таком устройстве образовательной системы учебная нагрузка становится более равномерной: в бакалавриате студент получает фундаментальное базовое образование (предполагается свободная форма), подобное тому, которое дают в ведущих университетах страны (что способствует поднятию рейтинга ВУЗа), после чего имеет большую свободу выбора дальнейших действий – поступление на работу либо продолжение образования по более выгодной ему программе, получение в ней узкой специализации. В результате выпускники будут обладать разнообразными компетенциями, и в то же время глубокими специальными знаниями, что отвечает требованиям современного рынка труда. Использование такой образовательной системы даёт ответ на вопрос, чему учить в магистратуре и аспирантуре, даёт возможность аспирантам общаться с разными исследователями и учиться у них, способствует преемственности и поднимает уровень науки в стране в целом.

Организовать обучение по интегрированной PhD программе в СПХФУ можно по такому же принципу, как это работает в американских университетах: вступительные испытания в форме экзамена и мотивационного эссе (так как СПХФУ имеет право самостоятельно присуждать учёные степени, мы можем позволить себе самостоятельно устанавливать правила приёма [13]), 3 года обучения в форме исследовательских семинаров, в процессе которых студента обучают правилам ведения научной работы и предоставляют возможность ознакомиться с разными научными направлениями университета, после чего выбрать наиболее для него подходящее, по окончании 3-х лет можно закончить обучение, получив диплом магистра, либо продолжить его написанием диссертации по выбранному направлению.

Подходы к предотвращению имитации исследовательской деятельности

Согласно источнику [14] можно выделить шесть основных характеристик качества исследовательского университета: совместное управление; академическая свобода; отбор по заслугам; значимое человеческое общение; сохранение и передача культуры; статус некоммерческой организации. К сожалению, СПХФУ соответствует этим характеристикам недостаточно: большинство из перечисленного соблюдается не в полной мере. Кроме того, в исследовательском секторе присутствует ряд проблем, склоняющих учёных к имитации исследований. В первую очередь это абсолютизация необходимости соответствия наукометрическим показателям. Аналитическая ценность наукометрии для современного научного мира очевидна, однако применение её к оценке научной работы в коротком интервале времени в корне неверно и приводит к попыткам манипулирования показателями ради повышения позиций в рейтингах [6, 15]. Следует отметить, что данная проблема является глобальной для российского высшего образования, СПХФУ не является уникальным ВУЗом в этом отношении. Естественным следствием является установление жёстких и при этом коротких сроков на выполнение научной работы, что является пагубным для достоверности её результатов – эта проблема наиболее остро стоит, в частности, для естественно-научных ВУЗов и прикладных направлений, поскольку выполнить качественную экспериментальную работу в этих областях за небольшой срок, как правило, невозможно. Всё это приводит к формализации научной работы и уничтожению истинного духа науки как творческой деятельности. Также для нашего университета характерно отсутствие чётко оформленного общего плана обучения студентов принципам научной работы, всё зависит от личных инициатив каждого конкретного преподавателя. Загруженность преподавателей ведением учебного процесса и большими объёмами организаторской деятельности ограничивает во времени процесс научного руководства студентами и ведения собственной научной работы. В результате есть риск перейти из области «провинциальной науки», к которой нас сейчас можно отнести, в категорию «туземной науки», когда количество статей важнее их качества, темы исследований порождаются линейкой грантов, хоздоговоров, нарастает расфокусированность [16, 17], и мы всё больше удаляемся от статуса некоммерческой организации. Помимо этого, в 90-е годы XX века рынок фармацевтики в России сильно пострадал, что не могло не повлиять и на деятельность университета, напрямую с ним связанного. Необходимо совершенствование университета во всех аспектах его деятельности для достижения соответствия его реалиям современности.

Возможные варианты решения проблем, перечисленных выше, могут встретить ряд затруднений, однако все они лежат на поверхности.

1. Привлечение преподавателей к непосредственному участию в создании учебных планов.
2. Отбор кадров путём анализа их исследовательских проектов в соответствии с двумя форматами присутствия исследований в университете: активное участие в мировой исследовательской повестке – научные сотрудники; освоение результатов чужих исследований – преподаватели, занятые в большей степени учебным процессом, чем научной работой.
3. Установление норм и сроков выполнения поставленных научных задач в соответствии с форматом работы сотрудников: для научных сотрудников – поддержание нормированного потока ежегодных публикаций, привлечение внешних грантов, участие во внешних проектах по контрактам; для преподавателей – отсутствие сроков и критериев выполнения научных работ, но ежегодный сбор информации в виде отчётов по научной работе.
4. Введение свободных форм образования позволит развить сектор гуманитарных дисциплин, что приблизит нас к функции сохранения культуры.
5. Создание интегрированной PhD программы позволит сформировать планомерное обучение научных кадров с учётом всех фундаментальных характеристик исследовательского протокола.
6. Проведение межфакультетских семинаров для кооперации научной работы.

Важно помнить, что воздействие на университет как систему обязательно должно быть комплексным, и приведённые решения проблем, связанных с исследованиями, необходимо сочетать с реформами в области образования в части введения его свободных форм в структуру учебного плана.

В самой природе университета заложена исследовательская функция, его деятельность не может быть лишь образовательной. Главная роль университета – научить студентов мыслить, анализировать, осознавать ограничения и задавать вопросы. В связи с этим необходимо выстраивать образовательные программы вокруг научных направлений с реальными задачами, и к работе над программой развития привлекать весь педагогический коллектив. Также имеет смысл создавать коллаборации с другими университетами и стейкхолдерами [6]. Если наш университет пойдёт по пути реформации с учётом всех перечисленных решений, он сможет заслужить репутацию одного из ведущих исследовательских университетов страны.

Возможности создания междисциплинарной структуры в СПХФУ

Одной из главных положительных характеристик СПХФУ является наличие превосходной базы знаний и опытного педагогического состава. На сегодняшний день большинство наших дисциплин выполняют все три основные функции (эпистемологический престиж, инсталляция профессиональных норм деятельности, фундирование организационной структуры университета). Однако введение болонской системы привело к ухудшению качества образования. Прежде стройная система специалитета потеряла баланс, с годами нарастает риск утери дисциплинами первых двух функций, в особенности это относится к общим и базовым предметам. Возврат к специалитету не решит данную проблему, поскольку специалитет подразумевает принцип «образовательной трубы», который не эффективен в современных условиях рынка труда. Исправить ситуацию можно за счёт введения свободных форм образования, переосмысления и актуализации учебных планов. Кроме того, необходимо формирование междисциплинарного подхода к преподаванию.

Формирование междисциплинарного подхода в университете необходимо проводить поэтапно. На первом этапе необходимо восстановить баланс между различными функциями дисциплин, в нашем случае – создать сбалансированный учебный план, используя свободные формы образования, систему элитного бакалавриата, профессиональную магистратуру и интегрированную PhD программу, актуализировать состав дисциплин. После адаптации системы и всех её составляющих, включая сотрудников университета, к новой образовательной форме, можно переходить к введению междисциплинарности, и наиболее перспективным способом может стать создание «Научно-образовательного центра инноваций в фармации». В условиях нашего университета это наиболее удачный вариант, поскольку уже есть практика создания НОЦ, однако они разрозненны, выполняют разные функции и не имеют связи с кафедрами университета. Данный НОЦ будет представлять собой сетевую структуру с наличием общей площадки для проведения научных работ и междисциплинарных мероприятий. Он будет осуществлять образовательную, научную и управленческую функции. Образовательный процесс будет представлен новыми дисциплинами, которые будут созданы в процессе перехода на свободную форму образования, вести их будут преподаватели университета – авторы данных дисциплин. Обучение будет проходить как на кафедрах, входящих в сеть НОЦ, так и на общей площадке. Междисциплинарность возникнет естественным образом, так как в фармацевтической отрасли в настоящее время сформировалось большое количество взаимосвязанных и взаимопроникающих направлений и вопросов, и актуализация учебного плана, которая будет проводиться в процессе введения свободных форм образования, должна предоставить студентам возможность изучать эти направления в рамках как majors, так и minors. В особенности это касается направлений производства лекарств – химической технологии и биотехнологии. Ряд дисциплин будет выстроен вокруг научных направлений – дисциплины для элитного бакалавриата, магистратуры и интегрированной PhD аспирантуры. В одном из предыдущих разделов данной статьи говорилось о том, что для приближения к статусу исследовательского университета СПХФУ необходима реорганизация кадрового состава исследователей с делением их на два вида: научные сотрудники, осуществляющие сугубо научную работу, и преподаватели, концентрирующиеся на педагогической деятельности, на результаты научной работы которых не устанавливаются нормативы. При этом необходимо, чтобы каждая кафедра была обеспечена хотя бы одним научным сотрудником для развития потенциала её направлений. Благодаря созданию «Научно-образовательного центра инноваций в фармации» это станет возможным, кроме того, между подразделениями упростится коммуникация, затруднённая которой является главной проблемой в остальном сильном научном секторе нашего университета. Предлагаемая сетевая структура с централизованным управлением будет подразумевать подчинение всех научных сотрудников университета Научно-образовательному центру. Будут сотрудники на кафедрах, и будет ряд учёных, работающих непосредственно в Центре. Среди них должны быть учёные разных направлений – гуманитарных, технических, естественно-научных, они будут работать над поиском решений глобальных проблем (проекты, связанные с экологической безопасностью [18], биоэтикой, биоинформатикой и другими современными направлениями в области разработки лекарственных средств – мультидисциплинарными исследовательскими задачами), выполнять договорные научные работы (материальное обеспечение университета). Управленческая функция НОЦ будет заключаться не только в управлении наукой, но и создании новых дисциплин, внесении предложений в проектируемые новые учебные планы, привлечении новых преподавателей, постоянном мониторинге инновационных направлений. Предполагается включить в его состав ныне существующий отдел научно-исследовательских работ (ОНИР) для обеспечения функции внутреннего и внешнего мониторинга и документального сопровождения исследовательских работ. Основная площадка НОЦ должна быть оснащена современным лабораторным оборудованием. Желательно, чтобы она располагалась в непосредственной близости от ОНИР и основных научно-образовательных подразделений университета – НОЦ и выпускающих кафедр – для возможности быстрой коммуникации по наиболее важным и актуальным вопросам.

Таким образом, основными целями создания «Научно-образовательного центра инноваций в фармации» являются усиление научного сектора и внедрение принципов междисциплинарности в неразрывной связи с исследовательскими

направлениями университета. Данный Центр будет уникален тем, что решаемые в нём вопросы и реализуемые направления будут относиться к наиболее широкому диапазону наук, он кардинально изменит всю структуру университета – дисциплинарную, исследовательскую и организационную. Поскольку дисциплины, преподаваемые в НОЦ, будут выстроены вокруг научных направлений, создаётся возможность для проектной работы студентов на всех уровнях образования (бакалавриат, магистратура, аспирантура). В рамках работы Центра можно проводить семинары и мастер-классы от фармкомпаний, организовывать экскурсии на производства и в аптеки, проводить обучающие мероприятия по грантовым программам и стартапам, курировать сотрудничество со сторонними организациями и учреждениями. Он мог бы стать визитной карточкой СПХФУ, как стал в своё время департамент риторики для университета Беркли [19].

Заключение. В данной работе рассмотрено влияние процессов глобализации и массовизации образования на деятельность СПХФУ, выявлен ряд проблем, решение которых необходимо для развития университета. Показано, что одним из перспективных решений может стать внедрение свободных форм образования на уровне бакалавриата и интегрированных PhD программ на уровне магистратуры и аспирантуры. Предложен ряд решений для предотвращения имитации научной деятельности, а также вариант структуры междисциплинарного научно-образовательного центра для усиления научного сектора и внедрения принципов междисциплинарности в неразрывной связи с исследовательскими направлениями.

Следует отметить, что для разработки стратегии развития организации необходимо проанализировать её с точки зрения организационной культуры. Кроме того, в настоящее время российские университеты больше не могут опираться на госпланы, как это было ранее во времена Советского Союза, теперь они являются акторами на рынке образовательных услуг, и для них характерны особенности ячеек рыночной экономики, одна из которых – необходимость позиционирования для достижения конкурентоспособности в условиях глобализации и академической мобильности студентов, что невозможно без определения собственной идентичности и формирования бренда. Таким образом, воздействие на университет как систему обязательно должно быть комплексным.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

43.00.00 Общие и комплексные проблемы естественных и точных наук

62.00.00 Биотехнология

ЛИТЕРАТУРА

1. Университеты на перепутье: Высшее образование в России / Д. П. Платонова, Е. С. Абалмасова, С. К. Бекова и др.; под ред. Д. П. Платоновой, Я. И. Кузьминова, И. Д. Фрумина // Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики», Ин-т образования. Москва : Изд. дом Высшей школы экономики, 2019. 318 с.
2. Миалева Е. Чем современные студенты отличаются от прежних поколений // Российская газета URL: <https://rg.ru/2019/06/03/reg-urfo/chem-sovremennye-studenty-otlichaiutsia-ot-prezhnih-pokolenij.html> (Дата обращения: 17.02.2023)
3. Николаева О. Кто такой современный студент? // Молодежный медиахолдинг «Есть talk!». URL: https://talk-on.ru/materials/uchis-kak-nado/Kto_takoy_sovremennyy_student/ (Дата обращения: 17.02.2023)
4. Ильинова Ю. Г., Наркевич И. А., Маркова В. А. Перспективы эффективного использования потенциала отраслевых некоммерческих организаций в системе регулирования фармацевтического рынка // Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика. 2013. № 3. С. 33-38.
5. Iorns E. Research 2.0.2: How research is conducted // Soapboxscience. Available at: <https://blogs.nature.com/soapboxscience/2013/06/13/research-2-0-2-how-research-is-conducted>. (Accessed: 17.02.2023)
6. Iorns E. Research 2.0.3: The future of research communication // Soapboxscience. Available at: <https://blogs.nature.com/soapboxscience/2013/06/14/research-2-0-3-the-future-of-research-communication> (Accessed 19.02.2023)
7. Gibbons M. What kind of university? Research and teaching in the 21st century // Victoria University of Technology, Beanland lecture. 1997. 11 p.
8. Trowler P. GLOBAL: Rethinking academic tribes and territories / University World News. Available at: <https://www.universityworldnews.com/post.php?story=201111819340377> (Accessed: 19.02.2023)
9. Кроу М., Дэбарс У. Модель Нового американского университета // Библиотека журнала «Вопросы образования». Москва : Издательский дом Высшей школы экономики, 2017. 440 с.
10. Альтбах Ф. Дж. Глобальные перспективы высшего образования / пер. с англ. Ю. Каптуревского; под науч. ред. А. Рябова; предисл. М. Юдкевич // Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». Москва : Изд. дом Высшей школы экономики, 2018. 548 с.
11. Levine A., Van Pelt S. The Future of Higher Ed Is Occurring at the Margins // Inside higher ED. Available at: https://www.insidehighered.com/views/2021/10/04/higher-education-should-prepare-five-new-realities-opinion#at_pco=cfd-1.0 (Accessed: 19.02.2023)
12. Бекова С. К., Груздев И. А., Джафарова З. И., Малошонов Н. Г., Терентьев Е. А. Портрет современного российского аспиранта // Современная аналитика образования. 2017. № 7(15). С. 61.
13. Малошонов Н., Терентьев Е. На пути к новой модели аспирантуры: опыт совершенствования аспирантских программ в российских вузах // Вопросы образования. 2019. № 3. С. 8-42
14. Розовски Г. Исследовательские университеты: американская исключительность? // Вопросы образования. 2014. № 2. С. 8-19.
15. Женгра И. Ошибки в оценке науки, или как правильно использовать библиометрию. Новое литературное обозрение, 2018. 184 с.

16. Маршрутная карта трансформации университета. Экспертный доклад // Центр трансформации образования СКОЛКОВО. 2021. 103 с.
17. Соколов М., Титаев К. Провинциальная и туземная наука // Материалы Антропологического форума. 2013. N 19. С. 239-275.
18. Papanikolaki E. Our climate is changing. So should our higher education // UVIC University of Victoria. Available at: <https://www.universityworldnews.com/post.php?story=20220916064745583> (Accessed: 19.02.2023)
19. UC Berkeley, Department of Rhetoric / URL: <https://rhetoric.berkeley.edu/> (Accessed: 19.02.2023)

SUMMARY

BIOTECHNOLOGY IN SPCPU: EVOLUTION PERSPECTIVES AND ORGANIZATIONAL ASPECTS

Krasovitskaya I.A., senior lecturer (applicant)

Supervisor: **Kotova N.V.**, PhD in chemical sciences, associate professor of the biotechnology department

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: krasovizkaya.irina@pharminnotech.com

The paper presents an analysis of various aspects of the SPCPU activities in the context of the academic revolution. It is shown that the implementation of free education forms at the bachelor's level and integrated PhD programs at the master's and postgraduate levels, as well as the creation of an interdisciplinary scientific and educational center is promising for the evolution of the university.

Keywords: *biotechnology, SPCPU, bachelor, master, education, innovation.*

REFERENCES

1. University na pereput'e: Vysshee obrazovanie v Rossii / D. P. Platonova, E. S. Abalmasova, S. K. Bekova i dr.; pod red. D. P. Platonovoi, Ia. I. Kuz'minova, I. D. Frumina // Nats. issled. un-t «Vysshaia shkola ekonomiki», In-t obrazovaniia. Moscow: Izd. dom Vysshei shkoly ekonomiki, 2019. 318 p. (in Russ).
2. Miliaeva E. Chem sovremennye studenty otlichaiutsia ot prezhnikh pokolenii // Rossiiskaia gazeta. Available at: <https://rg.ru/2019/06/03/reg-urfo/chem-sovremennye-studenty-otlichaiutsia-ot-prezhnih-pokolenij.html> (in Russ). (Accessed: 17.02.2023)
3. Nikolaeva O. Kto takoi sovremennyi student? // Molodezhnyi mediakholding «Est' talk!». Available at: https://talk-on.ru/materials/uchis-kak-nado/Kto_takoy_sovremennyy_student/ (in Russ). (Accessed: 17.02.2023)
4. Il'ina Iu. G., Narkevich I. A., Markova V. A. Application prospects of sectorial non-profit organizations' potentials in the regulatory system of the pharmaceutical market // Aktual'nye napravleniia nauchnykh issledovanii XXI veka: teoriia i praktika. 2013. N 3. P. 33-38. (in Russ).
5. Iorns E. Research 2.0.2: How research is conducted // Soapboxscience. Available at: <https://blogs.nature.com/soapboxscience/2013/06/13/research-2-0-2-how-research-is-conducted> (Accessed: 17.02.2023)
6. Iorns E. Research 2.0.3: The future of research communication // Soapboxscience. Available at: <https://blogs.nature.com/soapboxscience/2013/06/14/research-2-0-3-the-future-of-research-communication> (Accessed: 19.02.2023)
7. Gibbons M. What kind of university? Research and teaching in the 21st century // Victoria University of Technology, Beanland lecture. 1997. 11 p.
8. Trowler P. GLOBAL: Rethinking academic tribes and territories / University World News. Available at: <https://www.universityworldnews.com/post.php?story=2011111819340377> (Accessed: 19.02.2023)
9. Krou M., Debars U. Model' Novogo amerikanskogo universiteta // Biblioteka zhurnala «Voprosy obrazovaniia». Moscow: Izdatel'skii dom Vysshei shkoly ekonomiki, 2017. 440 p. (in Russ).
10. Al'tbakh F. Dzh. Global'nye perspektivy vysshego obrazovaniia / per. s angl. Iu. Kapturevskogo; pod nauch. red. A. Riabova; predisl. M. Iudkevich // Nats. issled. un-t «Vysshaia shkola ekonomiki». Moscow : Izd. dom Vysshei shkoly ekonomiki, 2018. 548 p. (in Russ).
11. Levine A., Van Pelt S. The Future of Higher Ed Is Occurring at the Margins // Inside higher ED. Available at: https://www.insidehighered.com/views/2021/10/04/higher-education-should-prepare-five-new-realities-opinion#at_pco=cfd-1.0 (Accessed: 19.02.2023)
12. Bekova S. K., Gruzdev I. A., Dzhafarova Z. I., Maloshonok N. G., Terent'ev E. A. Portret sovremennogo rossiiskogo aspiranta // Sovremennaia analitika obrazovaniia. 2017. N. 7(15). P. 61. (in Russ).
13. Maloshonok N., Terent'ev E. Na puti k novoi modeli aspirantury: opyt sovershenstvovaniia aspirantskikh programm v rossiiskikh vuzakh // Voprosy obrazovaniia. N 3. 2019. P. 8-42. (in Russ).
14. Rozovski G. Issledovatel'skie universitety: amerikanskaia iskluchitel'nost'? // Voprosy obrazovaniia. 2014. N. 2. P. 8-19. (in Russ).
15. Zhengra I. Oshibki v otsenke nauki, ili kak pravil'no ispol'zovat' bibliometriiu. Novoe literaturnoe obozrenie, 2018. 184 p. (in Russ).
16. Marshrutnaia karta transformatsii universiteta. Ekspertnyi doklad // Tsentri transformatsii obrazovaniia SKOLKOVO. 2021. 103 p. (in Russ).

17. Sokolov M., Titaev K. Provintsial'naiia i tuzemnaia nauka // Materialy Antropologicheskogo foruma. 2013. N 19. P. 239-275. (in Russ).
18. Papanikolaki E. Our climate is changing. So should our higher education // UVIC University of Victoria. Available at: <https://www.universityworldnews.com/post.php?story=20220916064745583> (application date: 19.02.2023)
19. UC Berkeley, Department of Rhetoric / URL: <https://rhetoric.berkeley.edu/> (Accessed: 19.02.2023)

УДК 541.49.183:546.562.723:547.854.5.

КОНДУМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АДСОРБЦИИ ИОНОВ КОБАЛЬТА НА МИЦЕЛИИ БАЗИДОМИЦЕТОВ

Крутько Я.С., студ. 2 курса; **Плохова А.К.**, студ. 2 курса; **Перфильева С.А.**, студ. 2 курса
Руководители: **Чухно А.С.**, канд. хим. наук, доцент кафедры физической и коллоидной химии,
Ананьева Е.П., канд. биол. наук, доцент кафедры микробиологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: yana.krutko@spcru.ru

В работе была изучена сорбция ионов кобальта на мицелии *P. ciliatus*. Количество адсорбированных ионов металла определяли по изменению концентрации ионов до и после сорбции. Концентрацию ионов кобальта определяли кондуктометрически. Установлено, что исследуемый мицелий *P. ciliatus* является сорбентом ионов тяжелых металлов.

Ключевые слова: сорбция, десорбция, мицелий *Polyporus ciliatus*, ионы кобальта

Базидиомицеты – высшие грибы с многоклеточным мицелием. К ним относятся около 30 тыс. видов (и микроскопические грибы, и грибы с крупными плодовыми телами). Среди этих грибов есть паразиты растений (например, широко распространенные и очень опасные для сельскохозяйственных растений головневые и ржавчинные грибы), многочисленные почвенные сапрофиты – хорошо всем известные шляпочные грибы (например, шампиньоны, навозники). К базидиомицетам относятся и микоризообразующие шляпочные грибы, которые успешно развиваются только в тесном контакте с корнями древесных растений (например, белый, подберезовик, подосиновик и многие другие лесные грибы).

Мицелий (или грибница) у базидиомицетов – септированный (разделённый на ячейки), и каждая его клетка содержит по два гаплоидных ядра. Обычно ядра расположены рядом посередине клетки, а их пара носит название – дикарион. Возле септы (ячейки) у гифов (грибных нитей) базидиомицетов формируется пряжка (тонкий вырост из одной клетки гриба, который примыкает к другой соседней клетке, но не сливается с ней, и участвует в её делении). В процессе деления клеток их ядра синхронно удваиваются, и образовавшаяся пряжка позволяет оказаться в одной клетке ядрам, сформированным из разных исходных клеток.

Биологическая активность базидиомицетов определяется рядом компонентов их мицелия, среди которых наибольшее значение имеют полисахариды, терпеноиды и иммуномодулирующие белки (лектины), витамины, антибиотические вещества. По сравнению с продуктами химического синтеза, они менее токсичны и более эффективны при профилактике и лечении многих болезней человека и животных. Полисахариды базидиомицетов обладают иммуномодулирующей, противоопухолевой, противовоспалительной активностью. Известны антивирусные, антибактериальные и противогрибковые свойства грибов базидиомицетов. Работа является продолжением серии работ, описанных в статьях [1-5].

Биологически активные вещества содержатся в плодовых телах и в мицелии базидиомицетов, который получают в условиях глубинного культивирования.

В связи с тем, что мицелий грибов в основном состоит из полисахаридов и белков, адсорбционные свойства которых были исследованы в более ранних работах, можно предположить, что мицелий базидиомицетов будет являться хорошим сорбентом ионов тяжелых металлов. В связи с возможностью использования мицелия, как носителя и сорбента лекарственных препаратов необходимо изучать коллоидные свойства мицелия. Данные исследования позволят подобрать правильные условия сорбции, удобную лекарственную форму и нужную форму сорбируемого лекарственного вещества.

Наибольший интерес представляет группа гименомицетов. Это самая большая группа по числу видов среди базидиальных грибов и самая известная. Она объединяет два порядка: порядок пластинчатых, или агариковых (*Agaricales*) грибов и порядок не пластинчатых, или афиллофоровых грибов (*Aphyllophorales*). Исследуемый в работе *Polyporus ciliatus* является представителем этой группы.

Целью данной работы является изучение сорбционных свойств мицелия базидиомицета и возможности применения его в качестве сорбента ионов некоторых тяжелых металлов.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования выступали: культура гриба базидиомицета *Polyporus ciliatus*; сухой мицелий базидиомицета *Polyporus ciliatus*, полученный методом глубинного культивирования в жидкой питательной среде. Штамм базидиомицета *Polyporus ciliatus* был получен из лаборатории микологии БИН РАН.

Представители рода, как и другие виды мерулиевых, вызывают белую гниль различных древесных пород.

Для проведения исследований использовали мицелиальную культуру, выращенную в течение 5-7 суток на суслонном агаре (4%). В качестве посевного материала использовали культуру, выращенную в статических условиях 10-14 дней

в ГПС при температуре 24 °С. Перед внесением посевного материала в колбы для ферментации его встряхивали до образования мелких фрагментов мицелия. Суспензию посевного материала вносили в ферментационные колбы в количестве 7% от объема питательной среды. Культуру выращивали в конических колбах вместимостью 750 мл (объем питательной среды 150 мл) на лабораторной качалке ($n = 220$ об/мин). Культивирование проводили 8 суток при температуре 23-24°С. После ферментации мицелий гриба отделяли фильтрованием на воронке Бюхнера. Полученную биомассу обрабатывали этиловым спиртом для обезвоживания и сушили при комнатной температуре в вытяжном шкафу.

В качестве исследуемых металлов был выбран Co в составе соли CoSO_4 . Концентрация исходного раствора составляла 0,32 моль/л. Для исследования были приготовлены серии стандартных растворов в следующих пропорциях разведений: 1:15 (3,125 мл раствора к 46,875 мл воды) из расчёта на объём 50 мл. В дальнейшем вся работа проводилась именно с этим растворами.

Методика определения количества вещества (ионов металла) основана на кондуктометрическом определении концентрации вещества до и после адсорбции. Для сорбции брали несколько навесок сухого измельчённого мицелия гриба весом по 0,1 г. и добавляли по 50 мл растворов соли различных концентраций. Сорбция велась в течение 15 минут. После адсорбции растворы с мицелием отфильтровывали и проводили кондуктометрическое титрование. Значения адсорбции [6] находили по уравнению:

$$\Gamma = \frac{\Delta C * V}{m}$$

где ΔC – разность исходной концентрации раствора и концентрации сорбированного раствора, моль/л;

V – объём раствора, л;

m – масса навески, г.

Результаты и обсуждение. Рассмотрим полученные результаты. На рис. 1 представлена кондуктограмма ионов кобальта на мицелии базидиомицетов.

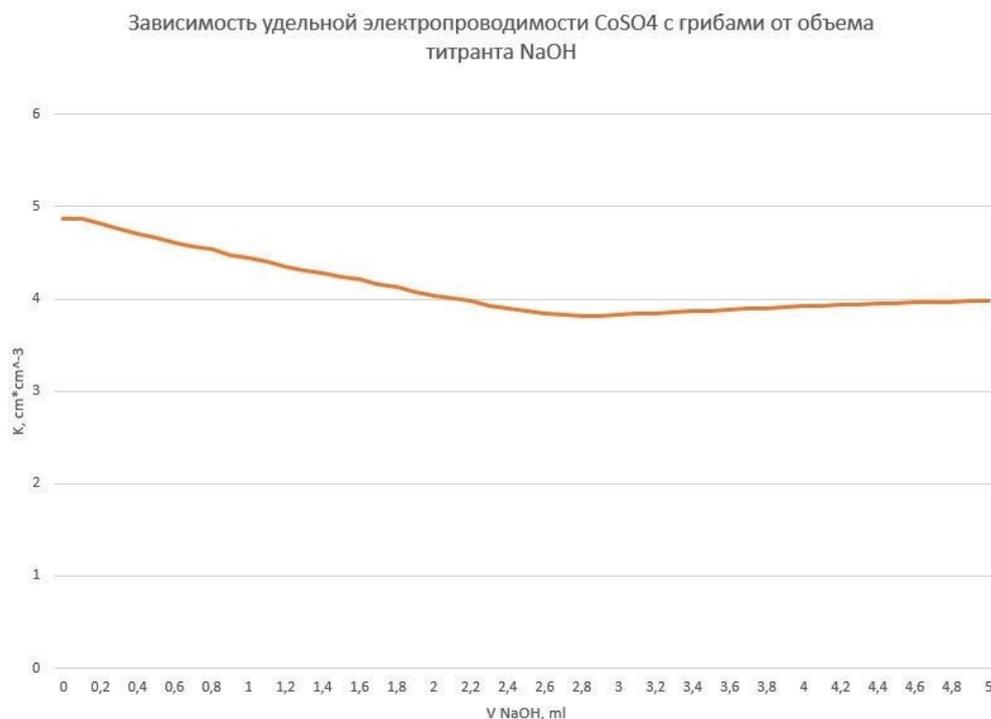


Рисунок 1. Кондуктограмма титрования ионов кобальта на мицелии базидиомицетов

Исходя из представлений о монослойной адсорбции, можно оценить площадь поверхности, приходящейся на один гидратированный ион кобальта, – 5 ангстрем, что согласуется с литературными данными. Таким образом, в исследуемой области концентраций ион меди сорбируется с образованием плотного мономолекулярного слоя. При этом наблюдается визуальное изменение раствора во времени рис. 2.



Рисунок 2. Сравнение оттенков растворов до добавления мицелия гриба (справа и после (посередине до фильтрации, слева после фильтрации))

Заключение

1. Исследуемый мицелий *P. ciliatus* является хорошим сорбентом ионов тяжелых металлов, таких как кобальт.
2. Согласно предыдущим работам, ионы меди в воде незначительно десорбируются из мицелия, ионы кобальта не десорбируются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чухно А. С., Гурина С. В., Банкина А. Н., Ананьева Е. П., Дмитриева И. Б. Изучение электроповерхностных свойств мицелия базидиомицета *Abortiporus biennis* в зависимости от pH. Известия вузов // Прикладная химия и биотехнология. 2014. N 5(10). С. 32-38.
2. Чухно А. С., Гурина С. В., Ананьева Е. П., Банкина А. Н., Бриллиантова Е. Ю., Дмитриева И. Б. Исследование коллоидных свойств мицелия базидиомицетов с целью использования его как носителя БАВ // Бутлеровские сообщения. 2014. Т. 39. N 10. С. 76-82.
3. Чухно А. С., Ананьева Е. П., Гурина С. В., Банкина А. Н., Бриллиантова Е. Ю., Дмитриева И. Б. Влияние солей одно- и двух- зарядных катионов металлов на сорбцию H и OH- ионов на мицелии базидио-мицетов // Бутлеровские сообщения. 2014. Т. 39. N 10. С. 68-75.
4. Чухно А. С., Ананьева Е. П., Бриллиантова Е. Ю., Дмитриева И. Б., Гурина С. В. Исследование электроповерхностных свойств мицелия базидиомицета *Polyporus ciliatus* в зависимости от pH. Известия вузов // Прикладная химия и биотехнология. 2015. N 1(12). С. 30-35.
5. Банкина А. Н., Чухно А. С., Гурина С. В., Дмитриева И. Б., Ананьева Е. П., Бриллиантова Е. Ю., Кергенцев А. А. Изучение сорбции аминокислот и азолов на мицелии базидиомицета *Abortiporus biennis* // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2014. Т. 12. N 12. С. 31-32.
6. Дмитриева И. Б., Назипова А. Р., Эрдни-Гаряев С. Э., Чухно А. С., Герасимов В. И., Мезютин М. Ю., Климкина Е. А., Высоцкая А. А. Взаимодействие фуллеренола с биологически активными веществами в водных растворах // Бутлеровские сообщения. 2015. Т. 43. N 8. С. 52-59.

SUMMARY

CONDUMETRIC DETERMINATION OF COBALT ION ADSORPTION ON THE BASIDIOMYCETES MYCELIUM

Krutko Ya. S., 2nd year student; **Plokhova A. K.**, 2nd year student; **Perfileva S. A.**, 2nd year student

Research supervisor: **Chukhno A.S.**, Ph.D. chem. Sci.,

Associate Professor of the Department of Physical and Colloid Chemistry;

Ananeva E.P., Ph.D. biol. Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., Petersburg, 197376, Russian Federation

Email: yana.krutko@spcpcu.ru

In this work, the sorption of cobalt ions on the mycelium of *P. ciliatus* was studied. The amount of adsorbed metal ions was determined from the change in the concentration of ions before and after sorption. The concentration of cobalt ions was determined conductometrically. It was established that the investigated mycelium of *P. ciliatus* is a sorbent of heavy metal ions.

Keywords: *sorption, desorption, mycelium polyporus ciliatus, cobalt ions.*

REFERENCES

1. Chukhno A. S., Gurina S. V., Bankina A. N., Ananeva E. P., Dmitrieva I. B. Study of the electro-surface properties of the mycelium of the basidiomycete *Abortiporus biennis* depending on pH. *News of universities // Applied chemistry and biotechnology*. 2014. N 5(10). P. 32-38. (in Russ).
2. Chukhno A. S., Gurina S. V., Ananeva E. P., Bankina A. N., Brilliantova E. Yu., Dmitrieva I. B. Study of the colloidal properties of basidiomycete mycelium in order to use it as a carrier of biologically active substances // *Butlerov Communications*. 2014. Vol. 39(10). P. 76-82. (in Russ).
3. Chukhno A. S., Ananeva E. P., Gurina S. V., Bankina A. N., Brilliantova E. Yu., Dmitrieva I. B. Influence of salts of singly and doubly charged metal cations on the sorption of H⁺ and OH⁻ ions on the mycelium of basidiomycetes // *Butlerov Communications*. 2014. Vol. 39(10). P. 68-75. (in Russ).
4. Chukhno A. S., Ananeva E. P., Brilliantova E. Yu., Dmitrieva I. B., Gurina S. V. Study of the electro-surface properties of the mycelium of the basidiomycete *Poliporus ciliatus* depending on pH. *News of universities // Applied chemistry and biotechnology*. 2015. N 1(12). P. 30-35. (in Russ).
5. Bankina A. N., Chukhno A. S., Gurina S. V., Dmitrieva I. B., Ananeva E. P., Brilliantova E. Yu., Kergentsev A. A. Study of the sorption of amino acids and azoles on the mycelium of the basidiomycete *Abortiporus biennis* // *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2014. Vol. 12(12). P. 31-32. (in Russ).
6. Dmitrieva I. B., Nazipova A. R., Erdni-Garyev S. E., Chukhno A. S., Gerasimov V. I., Mezyutin M. Yu., Klimkina E. A., Vysotskaya A. A. Interaction of fullerene with biologically active substances in aqueous solutions // *Butlerov Communications*. 2015. Vol. 43(8). P. 52-59. (in Russ).

УДК 578.76

АКТУАЛИЗАЦИЯ СВЕДЕНИЙ О ВОЗБУДИТЕЛЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ЕЕ ЛЕЧЕНИИ

Луцева Н.Р., студ. 2 курса

Руководитель: **Богданова О.Ю.**, канд. биол. наук, доцент кафедры Микробиологии
(ORCID: 0000-0002-4492-6599, IstinaresearcherID (IRID): 350661810)Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14 литер. А, Российская Федерация

E-mail: natalya.luceva@spcru.ru

В работе проведен анализ актуальной информации о вирусе иммунодефицита человека, применяемых и разрабатываемых препаратах и методах специфической профилактики против ВИЧ-инфекции. В процессе работы осуществлялся поиск информации по ключевым словам в электронных базах данных PubMed, e-library.ru, cyberleninka.ru, researchgate.net в составе опубликованных источников в период 2017–2022 годов без ограничений по языку. Проанализирована серия научных статей, отмечено, что создание специфического лекарства от ВИЧ пока не было достигнуто, но в перспективах находится разработка различных препаратов, уже на сегодняшний день показывающих свою эффективность.

Ключевые слова: *Вирус иммунодефицита человека, геном ВИЧ, диагностика ВИЧ, современные методы лечения, специфическая профилактика ВИЧ-инфекции, клинические рекомендации к лечению.*

На сегодняшний день вирус иммунодефицита человека является одной из наиболее острых проблем мирового здравоохранения. С момента открытия в 1981 г. он унёс жизни более 35 млн человек, а число инфицированных сегодня достигает 37 млн. Скорость распространения и масштабы данного заболевания представляют серьезную опасность для населения не только нашей страны, но и всего мира в целом. В связи с этим встает вопрос о необходимости разработки эффективной терапии и скорейшей разработки эффективной вакцины против ВИЧ-инфекции.

Цель работы: систематизация и актуализация знаний о ВИЧ-инфекции, анализ имеющихся методов терапии, перспективы разработки новых методов лечения и лекарственных препаратов. Задачи работы:

- изучить новые исследования о морфологии ВИЧ, его происхождения;
- проанализировать выявить недостатки современного лечения ВИЧ-инфекции, исследовать перспективные разработки лекарственных препаратов.

ВИЧ (HIV – Human Immunodeficiency Virus) – вирус иммунодефицита человека, вызывающий у людей ВИЧ-инфекцию, которая заканчивается развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД, AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome).

Геном. ВИЧ относится к +РНК-вирусам, содержит две линейные одноцепочечные молекулы ДНК. Особенностью вируса является наличие фермента обратной транскриптазы, обеспечивающей синтез двуцепочечной ДНК на матрице одноцепочечной РНК с последующей интеграцией ДНК в геном хозяйской клетки. Подобно другим ретровирусам, ВИЧ имеет гены 3 структурных белков и 6 регуляторных.

Капсид ВИЧ-1 представляет собой фуллереновый конус, состоящий из квазиэквивалентных гексамеров и пентамеров вирусного белка CA. Обычно квазиэквивалентная сборка субъединиц вирусного капсида контролируется молекулярным переключателем. Randall T. Schirra, Nayara F. B., совместно с другими учеными идентифицировали мотив Thr-Val-Gly-

Gly, который модулирует переключение CA гексамер / пентамер путем сворачивания в спираль 3 10 в пентамере и случайную спираль в гексамере, и путем манипулирования конфигурацией спирали/спирали мотива доказали его функцию молекулярного переключателя. Важно отметить, что переключатель также реконструирует общий сайт связывания факторов хозяина, которые имеют решающее значение для репликации вируса, и нового сверхсильного ингибитора ВИЧ-1 ленакапавира. Это исследование показывает, что критический элемент сборки также модулирует функции пост-сборки и вирусной репликации капсида ВИЧ-1 и дает новое представление о функции и ингибировании капсида [1].

Химики-фармацевтической корпорацией Abbott Laboratories, занимающейся производством медицинского оборудования и медицинских услуг, впервые за 19 лет был обнаружен новый штамм вируса иммунодефицита человека. Об этом заявил Мэри Роджерс, старший автор статьи, в которой сообщается о находке, и руководитель Глобальной программы компании по вирусному эпиднадзору. По его словам, новый штамм, называемый ВИЧ-1 группы М подтипа L, встречается крайне редко и может быть обнаружен с помощью существующей системы скрининга Abbott [2].

С помощью оптического обнаружения ДНК ВИЧ-1 поверхностно-усиленной рамановской спектроскопией (SERS) были подтверждены уже существующие данные о структуре вируса, а также изучены цепи ДНК ВИЧ-1 с учетом специфических полос колебаний функциональных групп, а именно: в случае конъюгата ДНК с наночастицами серебра (AgNPs) можно получить все сигнатуры вируса ВИЧ-1 практически в одном и том же положении с пиковыми искажениями, изменениями пиков и уменьшениями интенсивности. Этот метод, как утверждает один из авторов статьи, может быть использован для идентификации молекулярных структур и химической идентификации биомолекул, которые в дальнейшем могут быть исследованы в качестве биомаркеров для скрининга вирусных частиц ВИЧ-1 всего организма [3].

Жизненный цикл ВИЧ. Как и других ретровирусов, отличительное свойство ВИЧ заключается в способности синтезировать ДНК на матрице РНК с помощью обратной транскриптазы. В связи с этим, вирус имеет особую стратегию генома: РНК – ДНК – иРНК – белок вируса.

Жизненный цикл ВИЧ начинается с прикрепления вируса к мембране клетки хозяина с помощью гликопротеида gp120, который с высокой аффинностью связывается с N концевой частью молекулы CD4. Молекулы CD4 экспрессируются преимущественно Т-хелперами, однако в меньшем количестве они присутствуют также на поверхности макрофагов и дендритных клеток. Недавние исследования показали, что в прикреплении ВИЧ к клетке и его слиянии с клеточной мембраной наряду с молекулами CD4 участвуют корецепторы [4]. Рецепторы хемокинов, в том числе CXCR4 и CCR5, сопряжены с G белками. После прикрепления происходит слияние внешней оболочки вируса с клеточной мембраной при участии гликопротеида gp41, проникновение в клетку и разделение вирусной РНК. В клетке с помощью вирусной обратной транскриптазы на матрице РНК синтезируется двухцепочечная ДНК (провирус), которая затем проникает в клеточное ядро и с помощью другого вирусного фермента – интегразы – встраивается случайным образом в геном клетки хозяина. Там он может находиться в латентной или активной форме, в последнем случае происходят транскрипция и репликация вирусных генов и вируса соответственно. Однако экспрессия вирусного генома зависит не только от вирусных, но и от клеточных факторов. В результате трансляции вирусной мРНК образуются белки, которые затем подвергаются гликозилированию, фосфорилированию, расщеплению, а также связываются с миристиновой кислотой. Вновь синтезированные структурные белки, ферменты и геномная РНК перемещаются к внутренней стороне клеточной мембраны, где и происходит сборка нуклеокапсида ВИЧ. Внешняя оболочка вируса формируется при его отпочковывании из клеточной мембраны клетки хозяина.

Диагностика. Основные методы лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции включают выявление антител к вирусу, вирусных антигенов и выделение вируса в культуре клеток. Основным методом диагностики ВИЧ-инфекции служит определение антител к ВИЧ с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), который всегда должен быть проверен с помощью иммуноблоттинга. Для подтверждения диагноза также используют ПЦР для выявления вирусной ДНК или РНК, метод разветвленной ДНК или ловушечный ИФА на антиген p24, поскольку они позволяют подтвердить диагноз ВИЧ-инфекции на самых ранних стадиях. В диагностике ВИЧ-инфекции широко используют иммунохроматографические экспресс-тесты: Determine HIV 1/2, ИХА-ВИЧ 1/2, Ретро-чекки, Ora Quick Advance. Однако точность экспресс-тестов ниже лабораторных анализов, и их результаты, как и после тестов ИФА, должны быть подтверждены иммуноблоттингом.

Sontaga Manuana, Melendhran Pillay и другие ученые разработали доступный внутренний метод тестирования лекарственной устойчивости ВИЧ-1 для генотипирования всех соответствующих генов pol ВИЧ-1 (т.е. PR, RT и IN) с использованием одностадийной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР) и вложенной ПЦР на образцах остаточной плазмы, который является доступным и подходит для использования при RLS. Из 96 обработанных образцов были получены данные о последовательности для 78 (81%), из которых 75 (96%) имели по крайней мере одну мутацию HIVDR, при этом не наблюдалось серьезных мутаций [5].

После проникновения вируса и обратной транскрипции провирусы ВИЧ-1, которые не могут интегрироваться, эпигенетически подавляются, но основной механизм остается неясным. Ishak D. Irwan, Hal P. Bogerd, Bryan R. Cullen, используя нокаут-скрининг CRISPR / Cas9 по всему геному, идентифицировали комплекс хозяина SMC5 / 6 как необходимый для этого эпигенетического подавления и показали, что блокирование экспрессии этого комплекса или ингибирование его активности сумонирования подавляет возникновение латентных инфекций ВИЧ-1 как в CD4+ Т-клеточных линиях, так и в первичных Т-клетках человека. Из их исследований можно сделать вывод, что увеличение времени между синтезом вирусной ДНК и интеграцией значительно увеличивает количество латентных интегрированных провирусов. Эти данные демонстрируют, что латентность ВИЧ-1 действительно может быть установлена до провирусной интеграции [6].

Современные принципы лечения. Антиретровирусные средства, подавляющие репродукцию вируса – это основа лечения ВИЧ-инфекции. Так как нет определенной тактики антиретровирусного лечения, в каждом случае врач совместно

с больным составляет индивидуальный план лечения. Врач должен регулярно обсуждать с больным преимущества и недостатки разных схем лечения ВИЧ-инфекции, включая самые последние достижения в этой области. Хотя теоретически мишенью антиретровирусных препаратов может быть любой этап жизненного цикла ВИЧ, в настоящее время известны лишь две группы таких препаратов – ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы ВИЧ. Важным достижением в борьбе с ВИЧ стала разработка множества эффективных терапевтических средств, нацеленных на несколько стадий жизненного цикла вируса. К ним относятся ингибиторы проникновения, которые предотвращают связывание вирусного белка gp120 с рецепторами клетки-хозяина и слияние вируса с мембранами клетки-хозяина; нуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, которые предотвращают обратную транскрипцию вирусной РНК-генома в ДНК; ингибиторы интегразы, которые предотвращают интеграцию вирусной РНК-генома в ДНК, продукт вирусной ДНК в геноме хозяина; и ингибиторы протеаз, которые предотвращают расщепление вирусных полипротеинов на их функциональные субъединицы. Однако стоит отметить, что действие многих из этих препаратов, разрешенных для клинического применения, сопровождается возникновением нежелательных побочных эффектов. Например, применение ламивудина (нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы) у ряда пациентов сопровождалось головной болью, тошнотой, кашлем и утомляемостью, а применение ингибиторов протеаз способно спровоцировать развитие сахарного диабета, повысить уровень ЛПНП крови [7-10].

Перспективным направлением в решении проблемы эффективного предотвращения заражения ВИЧ и дальнейшего прогрессирования инфекции может стать использование механизма РНК-интерференции, направленного на подавления экспрессии вирусных или клеточных генов, необходимых для дальнейшего жизненного цикла вируса, в результате нокдауна целевой матричной РНК. Механизм РНК-интерференции заключается в том, что белок-эндонуклеаза разрезает чужеродную двухцепочечную РНК на отдельные фрагменты (рис. 1). Затем происходит связывание мРНК с комплексом белков RISC (RNA-induced silencing complex) с последующим распознаванием и разрушением этой структурой мРНК-мишени (рис). В своей статье Пашков А.Е., один из исследователей, акцентирует внимание на то, что в настоящее время уже существуют официально одобренные препараты против наследственных заболеваний (Patisiran и Givosiran), механизм действия которых построен на явлении РНК-интерференции [11]. Это даёт надежду на создание аналогичных противовирусных препаратов, которые будут использоваться в терапии и профилактике ВИЧ-инфекции.

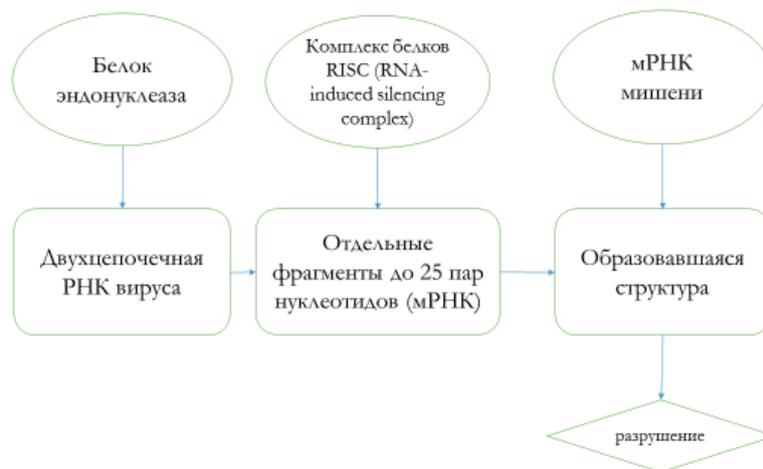


Рисунок 1. Механизм РНК-интерференции

Благодаря исследованию CAPPELLA изучен первый в своем классе ингибитор капсидов, который показал значительную противовирусную активность в исследовании фазы 1b. Это лекарственный препарат Ленакапавир, ставший потенциальной перспективой антиретровирусного препарата длительного действия. У 21 из 24 пациентов (88%) с множественной лекарственной устойчивостью типа 1 (ВИЧ-1) наблюдалось значительное снижение вирусной нагрузки по сравнению с исходным уровнем. Серьезных побочных эффектов, связанных с ленакапавиром, выявлено не было [12-13].

Схемы приема двух препаратов (2DR) могут потенциально снизить долгосрочное кумулятивное воздействие лекарств и снизить связанные с лечением расходы для ВИЧ-1-инфицированных лиц, которым требуется пожизненная терапия. Основное антиретровирусное средство в 2DR должно обладать высокой эффективностью и высоким барьером для резистентности. ViiV Healthcare проводило исследование, в котором сравнивало эффективность действия долутегравир + ламивудин и долутегравир + тенофовир дизопроксил фумарата/эмтрицитабин. В результате с 48-недельными данными, долутегравир + ламивудин продемонстрировали долгосрочную, не уступающую эффективность по сравнению с долутегравиром + тенофовиром без повышенного риска возникновения резистентности к лечению, а также частота побочных эффектов, связанных с приемом лекарств, у него была ниже. Кроме того, обновление 2019 года к руководству Министерства здравоохранения и социальных служб США по лечению ВИЧ-1-инфекции поддерживает использование долутегравира + ламивудина в качестве начального лечения у пациентов, для которых другие препараты либо не могут быть использованы, либо не являются оптимальными [14].

Так как современная АРТ требует строгого пожизненного соблюдения ежедневного приема лекарств, то препараты АРТ длительного действия, которые можно вводить еженедельно или реже, обладают потенциалом для улучшения

приверженности к терапии и позволяют сократить время приема лекарств. Так, Китайскими учеными, в число которых входили Hongwei Zhang, Ronghua Jin и т.д., была разработана и протестирована комбинация ингибитора слияния ВИЧ длительного действия альбурвирта и LPV / r, которая показала высокую эффективность у пациентов с ВИЧ-1. После лечения АВТ и LPV / r в течение 47 дней среднее абсолютное изменение количества клеток CD4 + относительно исходного уровня составило -5 клеток / мкл для группы 160 мг и 52 клеток / мкл для группы 320 мг соответственно [15].

В таблице 1 ниже приведено сравнение перечисленных препаратов и их комбинаций.

Таблица 1 – Сравнение лекарственных препаратов

Название АС АРТ	Механизм действия	дозировка	Побочные эффекты
ленакапавир	Ингибитор капсидов	927 мг подкожно каждые 26 недель, 600 мг перорально ежедневно. В перспективе – стандартное дозирование одной инъекцией раз в полгода.	Головная боль, тошнота, эритема, отек в месте инъекций.
долутеграви́р + ламивудин	Долутеграви́р – ингибитор интегразы Ламивудин – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	долутеграви́ра 50 мг, ламивудин 300 мг один раз в день	Головная боль, диарея, тошнота, депрессия
долутеграви́р + тенофовир дизопроксил фумарат/эмтрициттабин	Ингибиторы обратной транскриптазы	долутеграви́ра 50 мг, тенофовир дизопроксил фумарат 300 мг / эмтрициттабин 200 мг один раз в день	Головная боль, тошнота, диарея, бессонница
альбурвирта и LPV / r	Ингибиторы слияния ВИЧ-1	Альбурвирта внутривенной инфузии в дозах 160 или 320 мг и LPV / r (400/100 мг) два раза в день ежедневно	Повышение уровня триглицеридов, диарея, тошнота, кожная сыпь.

Также важной проблемой оставалось создание эффективных средств доставки лекарственного препарата, способных достичь мишени. И в связи с этим тесное сотрудничество фармакологии и нанотехнологий привело к созданию систем доставки, которые оптимизируют и регулируют распределение лекарств в тканях, повышают биодоступность известных антиретровирусных препаратов, ограничивая таким образом колеблющиеся уровни лекарств и токсичность. Такой подход дает возможность также работать со средствами против ВИЧ, которые в настоящее время трудно доставить (например, нуклеиновые кислоты, мРНК или ДНК-терапия) путем защиты их от деструкции [16].

Заключение. Таким образом, проведя анализ современной литературы и актуализировав информацию, посвященную ВИЧ, можно сделать вывод, что ВИЧ-инфекция по-прежнему остается одной из глобальных проблем здравоохранения во всем мире, так как вакцина против неё до сих пор находится в разработке. Ученые многих стран стараются создать препарат, способный победить вирус или предотвратить его проникновение в клетки организма человека. Одна из причин неэффективности иммунного ответа на ВИЧ – высокая генетическая изменчивость вируса, позволяющая ВИЧ длительно персистировать в организме. Также часть зараженных клеток несет вирус в латентной форме и такие клетки не распознаются специфичными к ВИЧ цитотоксическими лимфоцитами. Так, получение препаратов против ВИЧ-инфекции считается реальным, но их создание осложняется высокой изменчивостью возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

- Schirra R. T., dos Santos N. F. B., Zadrozny K. K. [et al.]. A molecular switch modulates assembly and host factor binding of the HIV-1 capsid // *Nature structural molecular biology*. 2023. Vol. 30. P. 383-390. doi.org/10.1038/s41594-022-00913-5
- Yamaguchi J., Vallari A., McArthur C., Sthresley L., Cloherty G. A., Berg M. G., Rodgers M. A. Brief Report: Complete Genome Sequence of CG-0018a-01 Establishes HIV-1 Subtype L // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2020. Vol. 83(3). P. 319-322. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002246
- Gold nanocubes based optical detection of HIV-1 DNA via surface enhanced Raman spectroscopy / A. Shahzad [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2023. Vol. 226. P. 115242. Doi: 10.1016/j.jpba.2023.115242
- McLaren P. J., Fellay J. HIV-1 and human genetic variation // *Nature Reviews Genetics*. 2021. Vol. 22(10). P. 645–657. doi: 10.1038/s41576-021-00378-0.
- Afordable drug resistance genotyping of HIV-1 reverse transcriptase, protease and integrase genes, for resource limited settings / S. Manyana [et al.] // *AIDS Research and Therapy*. 2023. Vol. 20(9). doi.org/10.1186/s12981-023-00505
- Irwan I. D., Bogerd H. P., Cullen B. R. Epigenetic silencing by the SMC5/6 complex mediates HIV-1 latency // *Nature microbiology*. 2022. Vol. 7. P. 2101-2113. doi.org/10.1038/s41564-022-01264-z
- Анализ и перспективы применения рекомбинантного вируса вакцины, штамм MVA, в качестве вектора при разработке вакцин против заболеваний, вызванных вирусами иммунодефицита человека и обезьян / Л. Ф. Стомба [и др.] // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019. Т. 2. С. 37-44. https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-2-37-44
- Терентьева К. И., Шестова Н. Ф. Вакцины против ВИЧ-инфекции и перспективы их разработки // *Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. 2018. Т. 2. N 4(23). С. 73-76

9. Миллер Р. В., Ягнюков Д. Д., Терах Е. И. Новые нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы для лечения ВИЧ-инфекции // Инновационная наука. 2020. N 6. С. 159-162.
10. Ожмегова Е. Н., Бобкова М. Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции // Вопросы вирусологии. 2022. Т. 67. N 3. С. 193-205
11. Перспектива применения препаратов на основе явления РНК-интерференции против ВИЧ-инфекции / Е. А. Пашков [и др.] // Вопросы вирусологии. 2022. Т. 67. N 4. С. 278-289
12. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection / Sorana Segal-Maurer Hwang [et al.] // The new England journal of medicine. 2022. Vol. 386. P. 1793-1803. DOI: 10.1056/NEJMoa2115542
13. Gupta S. K., Berhe M., Crofoot G., Benson P., Ramgopal M., Sims J., McDonald C., Ruane P., Sanchez W. E., Scribner A., Liu S. Y., VanderVeen L. A., Dvory-Sobol H., Rhee M. S., Baeten J. M., Koenig E. Lenacapavir administered every 26 weeks or daily in combination with oral daily antiretroviral therapy for initial treatment of HIV: a randomised, open-label, active-controlled, phase 2 trial // The Lancet. 2023. Vol. 10(1). P. e15-e23. DOI: 10.1016 / S2352-3018(22)00291-0
14. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment–Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials / P. Cahn [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2020. Vol. 83(3). P. 310-318. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002275
15. Combination of long-acting HIV fusion inhibitor albuvirtide and LPV/r showed potent efficacy in HIV-1 patients / H. Zhang [et al.] // AIDS Research and Therapy. 2016. Vol. 13(8). DOI 10.1186/s12981-016-0091-1
16. Поиск новых антиретровирусных соединений в химическом пространстве «Больших данных» библиотеки SAVI / П. И. Савосина [и др.] // Биомедицинская химия. 2019. Т. 65. N 2. С. 73-79.

SUMMARY

UPDATING INFORMATION ABOUT THE CAUSATIVE AGENTS OF HIV INFECTION AND ITS TREATMENT

Lutseva N.R., 2nd year student of the Faculty of Pharmacy, group FS-3312

Head: **Bogdanova O.Yu.**, PhD. Biol. sci., Associate Professor of the Department of Microbiology

(ORCID: 0000-0002-4492-6599, IstinaresearcherID (IRID): 350661810)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197022, St. Petersburg, Professor Popov str., 14 letters. A, Russian Federation

E-mail: natalya.luceva@spcpcu.ru

The analysis of up-to-date information about the human immunodeficiency virus, used and developed drugs and methods of specific prevention against HIV infection. In the process of work, information was searched by keywords in PubMed electronic databases, e-library.ru, cyberleninka.ru, researchgate.net as part of the published sources in the period 2017-2022 without restrictions on the language. A series of scientific articles was analyzed, it was noted that the creation of a specific HIV drug has not yet been achieved, but the development of various drugs that are already showing their effectiveness is in the future.

Keywords: *Human immunodeficiency virus, HIV genome, HIV diagnosis, modern methods of treatment, specific prevention of HIV infection, clinical recommendations for treatment.*

REFERENCES

- Schirra R. T., dos Santos N. F. B., Zadrozny K. K. et al. A molecular switch modulates assembly and host factor binding of the HIV-1 capsid // Nature structural molecular biology. 2023. Vol. 30. P. 383-390. doi.org/10.1038/s41594-022-00913-5
- Yamaguchi J., Vallari A., McArthur C., Sthresley L., Cloherty G. A., Berg M. G., Rodgers M. A. Brief Report: Complete Genome Sequence of CG-0018a-01 Establishes HIV-1 Subtype L // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2020. Vol. 83(3). P. 319-322. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002246
- Gold nanocubes based optical detection of HIV-1 DNA via surface enhanced Raman spectroscopy / A. Shahzad [et al.] // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2023. Vol. 226. P. 115242. Doi: 10.1016/j.jpba.2023.115242
- McLaren P. J., Fellay J. HIV-1 and human genetic variation // Nature Reviews Genetics. 2021. Vol. 22(10). P. 645–657. doi: 10.1038/s41576-021-00378-0.
- Affordable drug resistance genotyping of HIV-1 reverse transcriptase, protease and integrase genes, for resource limited settings / S. Manyana [et al.] // AIDS Research and Therapy. 2023. Vol. 20(9). doi.org/10.1186/s12981-023-00505
- Irwan I. D., Bogerd H. P., Cullen B. R. Epigenetic silencing by the SMC5/6 complex mediates HIV-1 latency // Nature microbiology. 2022. Vol. 7. P. 2101-2113. doi.org/10.1038/s41564-022-01264-z
- Analysis and prospects for the use of recombinant vaccine virus, strain MVA, as a vector in the development of vaccines against diseases, caused by human and monkey immunodeficiency viruses / L. F. Stovba [et al.] // Problems of Particularly Dangerous Infections. 2019. Vol. 2. P.37-44. (in Russ)
- Terentyeva K. I., Shestova N. F. Vaccines against HIV infection and prospects for their development // Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk region. 2018. Vol. 2(4 (23)) P. 73-76. (in Russ).
- Miller R. V., Yagnyukov D. D., Terakh E. I. New nucleoside reverse transcriptase inhibitors for the treatment of HIV infection // Innovative science. 2020. N 6. P. 159-162. (in Russ)
- Ozhmegova E. N., Bobkova M. R. Drug resistance of HIV: previous and current trends // Questions of virology. 2022. Vol. 67(3). P. 193-205. (in Russ)

11. The prospect of using drugs based on the phenomenon of RNA interference against HIV infection / Pashkov E. A. [et al.] // Questions of virology. 2022. Vol. 67(4). P. 278-289. (in Russ)
12. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection / Sorana Segal-Maurer Hwang [et al.] // The new England journal of medicine. 2022. Vol. 386. P. 1793-1803. DOI: 10.1056/NEJMoa2115542
13. Gupta S. K., Berhe M., Crofoot G., Benson P., Ramgopal M., Sims J., McDonald C., Ruane P., Sanchez W. E., Scribner A., Liu S. Y., VanderVeen L. A., Dvory-Sobol H., Rhee M. S., Baeten J. M., Koenig E. Lenacapavir administered every 26 weeks or daily in combination with oral daily antiretroviral therapy for initial treatment of HIV: a randomised, open-label, active-controlled, phase 2 trial // The Lancet. 2023. Vol. 10(1). P. e15-e23. DOI: 10.1016 / S2352-3018(22)00291-0
14. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials / P. Cahn [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2020. Vol. 83(3). P. 310-318. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002275
15. Combination of long-acting HIV fusion inhibitor albuviridine and LPV/r showed potent efficacy in HIV-1 patients / H. Zhang [et al.] // AIDS Research and Therapy. 2016. Vol. 13(8). DOI 10.1186/s12981-016-0091-1
16. Search for new antiretroviral compounds in the chemical space of the «Big Data» of the SAVI library / P. I. Savosina [et al.] // Biomedical chemistry. 2019. Vol. 65(2). P. 73-79. (in Russ)

УДК 61:615.322

ХАРАКТЕРИСТИКА И АНАЛИЗ МОРФОЛОГО-БИОСИНТЕТИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВЫХ ШТАММОВ АФИЛЛОФОРОИДНЫХ БАЗИДИОМИЦЕТОВ

Максимова В.Ю., студ. 4 курса

Руководители: Ананьева Е.П., к. б. н., доц.,

Псурцева Н.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией биохимии грибов БИН РАН

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

БИН РАН

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 2, литера В

E-mail: Varvara.Maksimova@spcpcu.ru

Были исследованы морфолого-биохимические свойства 31 штамма афиллофороидных грибов, класса *Agaricomycetes*, отдела *Basidiomycota*, собранных и выделенных в чистую культуру на территории Приморского края в 2021 г. Для подтверждения видовой принадлежности и идентификации культур был проведен ПЦР-анализ, с последующим депонированием верифицированных штаммов в банк данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI). На основании сравнительной оценки скорости роста вегетативного мицелия на стандартных питательных средах, а также активности некоторых ферментов были выбраны штаммы, для которых исследовали способность к накоплению биомассы мицелия в процессе глубинного культивирования. При этом были изучены некоторые физиолого-биохимические параметры процесса культивирования. В результате были отобраны три штамма базидиомицетов для углубленного исследования.

Ключевые слова: афиллофороидные базидиомицеты, биосинтетическая активность, ферменты, ПЦР-анализ, лакказы, глубинное культивирование, биомасса мицелия.

Базидиальные грибы обладают мощным биотехнологическим потенциалом. Интерес к изучению лекарственных свойств многих видов афиллофороидных базидиомицетов обусловлен, прежде всего, тем, что они представляют собой источники фармакологически активных веществ широкого спектра действия [1].

Известно, что разложение лигноцеллюлозы реализуется за счет действия уникального комплекса внеклеточных ферментов грибов. Одними из ключевых ферментов этого комплекса являются лакказы, катализирующие окисление фенольных субстратов с сопутствующим восстановлением молекулярного кислорода до воды. Наиболее распространенными и изученными продуцентами лакказ являются грибы базидиомицеты, вызывающие белую гниль. Они отличаются высоким уровнем экспрессии лакказ. [2]. В настоящее время наибольшее применение лакказы нашли применение в целлюлозо-бумажной, текстильной, пищевой промышленности. При этом биотехнологический потенциал этих ферментов раскрыт недостаточно полно, и их применение в области медицины активно привлекает внимание исследователей. Фенольные соединения широко распространены в природе как вторичные метаболиты. Они играют роль в защите организмов от инфекций и влияния негативных условий окружающей среды. Многие продукты ферментативных реакций с участием лакказ являются антимикробными и детоксицирующими агентами. Примером возможного применения лакказ в медицине служит лечение аллергических дерматитов, вызванных контактом с ядовитыми растениями рода *Toxicodendron* [3].

Также лакказы являются потенциальными биокатализаторами при синтезе биологически активных веществ (БАВ). Физико-химические методы, используемые в производстве БАВ, обычно многостадийные, энергоемкие, характеризуются низким выходом целевого продукта и связаны с большим количеством отходов, которые оказывают негативное воздействие на окружающую среду. Биокатализ с помощью ферментов экологически безопасен и уменьшает количество этапов при их синтезе. Это позволяет рассматривать потенциал оксидоредуктаз, в том числе лакказ, для использования при производстве препаратов фармацевтической промышленности [4].

Целью данной работы является выявление биосинтетического потенциала новых штаммов базидномицетов, получение БАВ при глубинном культивировании исследуемых штаммов, в частности, ферментов с лакказной активностью, а также соединений с возможным антиоксидантным и противоопухолевым действием, перспективных для биотехнологических разработок.

Задачами данного исследования являлись:

1. Анализ морфолого-биосинтетических свойств исследуемых штаммов при культивировании на агаризованной среде, сравнительная оценка скорости роста ряда отобранных штаммов на стандартных средах и подбор оптимальной среды для выращивания посевного материала.
2. Верификация исследуемых штаммов с использованием ПЦР-анализа для идентификации и подтверждения их видовой принадлежности.
3. Изучение процесса глубинного культивирования отобранных штаммов.
4. Исследование антимикробной активности отобранных штаммов с использованием тест-культур бактерий.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись штаммы афиллофоронидных базидномицетов, образцы которых были собраны и выделены в культуру в 2021 году в Приморском крае. В работе представлены номера штаммов, введенных в Коллекцию культур базидномицетов Ботанического института им. В. Л. Комарова РАН.

На первом этапе исследования была проведена сравнительная оценка скорости роста (мм/сут) вегетативного мицелия на агаризованной среде сусли (4%) – агар (2%) на чашках Петри 60 мм, а также определение ферментативной активности 31 штамма культур афиллофоронидных базидномицетов. Наибольший интерес представляли штаммы с высокими показателями скорости роста и лакказной активности. В результате этой работы были выявлены наиболее перспективные штаммы для применения технологии глубинного культивирования: LE-BIN 4837 (*Hericium erianceus*), LE-BIN 4812 (*Mycoleptodonoides vassiljevae*), LE-BIN 4826 (*Hapalopsis croceus*), LE-BIN 4823 (*Trametes cervina*), LE-BIN 4836 (*Inonotus hisidus*), LE-BIN 4824 (*Heterobasidion orientale*) [5].

Для подтверждения видовой принадлежности исследуемых штаммов проводили анализ, основанный на использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР-анализ). Проводили секвенирование ITS участка nrDNR. Полученные нуклеотидные последовательности анализировали, используя банк данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI). Полученные сиквенсы верифицированных штаммов были депонированы в международный генетический банк NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Верифицированные штаммы были введены в фонд Коллекции культур базидномицетов БИН РАН (LE-BIN) с использованием трех методов хранения: суб-культура в пробирках на агаризованном солодово-ростковом экстракте (СЭА) и дисковый метод в микропробирках под дистиллированной водой при 4 °С, а также метод криоконсервации в криопробирках в 10% растворе глицерина при -80 °С.

Отобранные 6 штаммов выращивали в чашках Петри 90 мм на трех стандартных коммерческих средах: солодово-ростковый экстракт (4%) – агар (2%), картофельно-декстрозный агар (PDA AppliChem Panreac, Germany; состав среды: агар – 2%, глюкоза – 1%, экстракт картофеля – 0,4%), мальт экстракт (ME, Conda, Spain) 1,5% – агар (Difco) 2% (MEA). Штаммы выращивали при 24±2°С в течение 14 дней или до полного зарастания поверхности субстрата мицелием. В процессе культивирования измеряли линейную скорость роста (мм\сут), описывали макро- и микроморфологические признаки колоний. На рисунке 1 представлен характер роста штамма LE-BIN 4837 (*Hericium erianceus*) на СЭА (с образованием плодового тела), PDA и MEA.



Рисунок 1. Мицелий штамма LE-BIN 4837 (*Hericium erianceus*) на разных питательных средах

Согласно литературным данным, многие афиллофоронидные базидномицеты обладают антимикробной активностью [6]. Для исследования антимикробной активности выбранных штаммов базидномицетов в качестве тест-микроорганизмов использовали бактерии видов *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. Готовили взвесь бактерий в соответствии со стандартом мутности, соответствующему содержанию 10⁹ клеток в 1 мл, которую использовали для засева чашек Петри с мясо-пептонным агаром (МПА). Затем на поверхность бактериального газона методом аппликации вносили мицелиальные диски, вырезанные из краевой зоны 14-дневной колонии. Чашки инкубировали в термостате при 24-25°С в течение 24 и 48 часов.

Для глубинного культивирования были выбраны штаммы LE-BIN 4837 (*Hericium erianceus*), LE-BIN 4812 (*Mycoleptodonoides vassiljevae*), LE-BIN 4826 (*Hapalopsis croceus*). Посевной материал выращивали в стерильных (1 атм, 30 мин) колбах объемом 500 мл, содержащих фарфоровые бусы и 100 мл солодового экстракта (рН 5,6-6,0), в течение 12 дней при 24 ± 2 °С. Выросшую пленку мицелия разбивали при помощи бус путем интенсивного вращения колб до образования однородной суспензии мицелия. Колбы объемом 250 мл, содержащие 50 мл жидкой глюкозопептонной среды следующего

состава(г/л): пептон – 3, глюкоза – 10, $MgSO_4$ – 0,5, $CaCl_2$ – 0,05, KH_2PO_4 – 0,6, K_2HPO_4 – 0,4, $ZnSO_4$ – 0,01, $FeSO_4$ – 0,005, pH = 5,6 – 6,0 стерилизовали (ГК-100) 30 мин при 1 атм. Посевную суспензию вносили в асептических условиях(10% от объема питательной среды). Культивирование проводили на круговом шейкере-инкубаторе BioSan ES-20 при 180 об/мин и 25 °С в течение 8 дней, в течение всего периода культивирования визуальнo контролируя культуры на контаминацию. После съема образцов культуральные жидкости фильтровали через бумажный фильтр на вакуумной установке для фильтрования. В отобранном культуральном фильтрате определяли pH (Hanna pH 211) и уровень потребления глюкозы глюкозо-оксидазным методом с помощью коммерческого набора «КлиниТест-Глюкоза». Биомассу мицелия промывали дистиллированной водой и высушивали в течение 2-3 суток при $22 \pm 2^\circ C$. Выход мицелия определяли весовым методом (Ohaus Adventurer).

Результаты и обсуждение. Результаты средней скорости роста исследуемых штаммов на трех стандартных средах представлены на рисунке 2. Выявлено, что наиболее высокие показатели скорости роста наблюдались на среде СЭА. На основе полученных результатов солодово-ростковый экстракт был выбран для выращивания посевного материала.

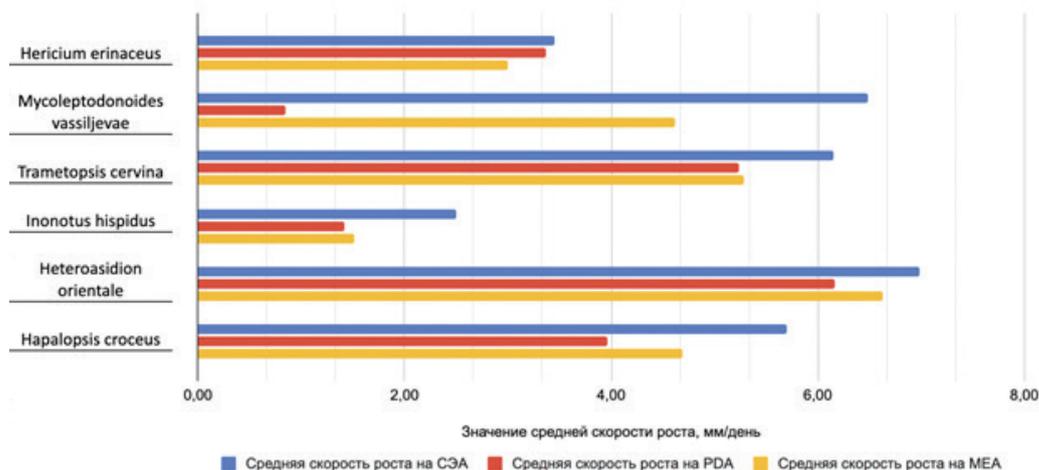


Рисунок 2. Значения средней скорости роста отобранных штаммов на трех стандартных средах

Одним из наиболее значимых метаболитов, образуемых базидиомицетами, является лакказа. Качественный анализ определения лакказной активности экспресс-методом показал, что штаммы LE-BIN 4837 (*Hericium erianaceus*), LE-BIN 4812 (*Mycoleptodonoides vassiljevae*), LE-BIN 4826 (*Hapalopsis croceus*) обладают наиболее выраженной активностью этого фермента. В ходе дальнейшего глубинного культивирования планируется сравнительное изучение динамики образования фермента в процессе роста базидиальных грибов на жидкой питательной глюкозо-пептонной среде.

В результате исследования антимикробной активности не наблюдали подавление роста исследуемых тест-микроорганизмов вокруг мицелиальных дисков. Таким образом, на данном этапе не была обнаружена антимикробная активность у штаммов LE-BIN 4837 (*Hericium erianaceus*), LE-BIN 4812 (*Mycoleptodonoides vassiljevae*), LE-BIN 4826 (*Hapalopsis croceus*).

Метод глубинного культивирования базидиомицетов обладает целым рядом преимуществ по сравнению с поверхностным выращиванием. Этот процесс является более экономичным за счет сокращения срока ферментации и повышенного выхода готового продукта. На рисунке 3 представлен образец культуральной жидкости (КЖ) на примере штамма LE-BIN 4812 *Mycoleptodonoides vassiljevae*. Со 2 дня культивирования в КЖ начинали формироваться пеллеты, которые к 8 дню достигали диаметра 3-4 мм. К концу культивирования КЖ приобретала более интенсивный желтоватый оттенок и характерный цветочно-парфюмерный аромат.

Результаты культивирования показали, что pH нативного раствора у штамма LE-BIN 4837 *Hericium erianaceus* незначительно снизился (5,15) по сравнению с исходным значением, тогда как у штаммов LE-BIN 4812 *Mycoleptodonoides vassiljevae* и LE-BIN 4826 *Hapalopsis croceus* значения pH составляли 3,15 и 3,09 соответственно. При этом у штамма LE-BIN 4837 *Hericium erianaceus* наблюдали самый низкий выход биомассы (рисунок 4). Наибольший выход биомассы был выявлен у штамма LE-BIN 4812 *Mycoleptodonoides vassiljevae* (3,59 г/л).



Рисунок 3. Культуральная жидкость штамма LE-BIN 4812 *Mycoleptodonoides vassiljevae*

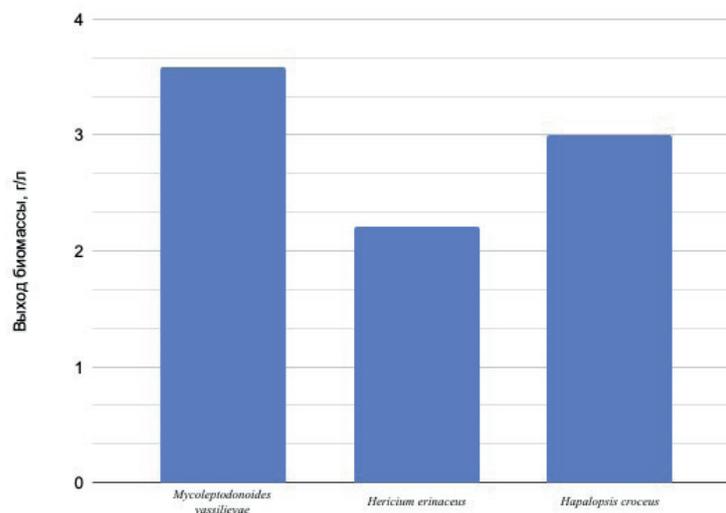


Рисунок 4. Выход биомассы мицелия на 8 сутки гаубинного культивирования исследуемых штаммов базидиомицетов

Заключение. Таким образом, получены морфологические и биосинтетические характеристики новых штаммов афиллофороидных базидиомицетов и проведена их верификация с использованием молекулярных методов. Была установлена оптимальная питательная среда для выращивания посевного материала. Из шести первоначально отобранных штаммов были выявлены три наиболее перспективных для будущих биотехнологических разработок, отличающиеся наибольшей скоростью роста при различных способах культивирования и высоким уровнем лакказной активности: *Hericium erianaceus* (LE-BIN 4837), *Mycoleptodonoides vassiljevae* (LE-BIN 4812), *Hapalopsis croceus* (LE-BIN 4826).

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.13.63 Культивирование высших грибов

ЛИТЕРАТУРА

1. Zjawiony J. K. Biologically active compounds from Aphyllophorales (polypore) fungi // Journal of natural products. 2004. Vol. 67(2). P. 300-310.
2. Have T. R., Teunissen P. J. M. Oxidative mechanisms involved in lignin degradation by white-rot fungi // Chem. Rev. 2001. Vol. 101(11). P. 3397–3413.
3. Cheong S. H. et al. Polymerized urushiol of the commercially available Rhus product in Korea // Ann. Dermatol. 2010. Vol. 22(1). P. 16–20.
4. Uradhyay P., Shrivastava R., Agrawal P. K. Bioprospecting and biotechnological applications of fungal laccase // 3 Biotech. 2016. Vol. 6(1). P. 15.
5. Максимова В. Ю., Чернышенко В. С. Исследование культурально-морфологических особенностей и выявление биосинтетического потенциала новых штаммов базидиальных грибов // Молодая фармация – потенциал будущего : Сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 2022 года. Санкт-Петербург, 2022. С. 526-530.
6. Antimicrobials from Mushrooms for Assuring Food Safety / H. S. Shen [et al.] // Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2017. Vol. 16(2). P. 316–329.

SUMMARY

STUDYING OF CULTURAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND DETECTION OF THE BIOSYNTHETIC POTENTIAL OF NEW BASIDIAL FUNGI STRAINS

Maksimova V.Y., 4th year undergraduate students

Academic advise: **Ananeva E.P.**, Candidate of Biological Sciences, senior lecturer

Psyrtsseva N.V., Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher,

The Head of the Laboratory of Fungal Biochemistry BIN RAS

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

BIN RAN

St. Petersburg, st. Prof. Popova, 2B, Russian Federation

E-mail: Varvara.Maksimova@spcpcu.ru

Morphological and physiological properties of 31 strains of Aphyllophoroid fungi, Agaricomycetes class, Basidiomycota division, collected and isolated into pure culture on the area of Primorsky Krai in 2021 were studied. To confirm the species

affiliation and identification of cultures, PCR analysis was carried out, followed by depositing of verified strains in the data bank of the National Center for Biotechnological Information (NCBI). Based on a comparative assessment of the growth rate of vegetative mycelium on standard nutrient media, as well as the activity of some enzymes, strains were selected and studied for the ability to accumulate mycelium biomass during submerged cultivation. At the same time, some physiological and biochemical parameters of the cultivation process were registered. As a result, three basidiomycete were selected for further study.

Keywords: *aphylloporoid, basidiomycetes, biosynthetic activity, enzymes, PCR, laccase, cultivation.*

REFERENCES

1. Zjawiony J. K. Biologically active compounds from Aphylloporales (polypore) fungi // Journal of natural products. 2004. Vol. 67(2). P. 300-310.
2. Have T. R., Teunissen P. J. M. Oxidative mechanisms involved in lignin degradation by white-rot fungi // Chem. Rev. 2001. Vol. 101(11). P. 3397–3413.
3. Cheong S. H. et al. Polymerized urushiol of the commercially available Rhus product in Korea // Ann. Dermatol. 2010. Vol. 22(1). P. 16–20.
4. Upadhyay P., Shrivastava R., Agrawal P. K. Bioprospecting and biotechnological applications of fungal laccase // 3 Biotech. 2016. Vol. 6(1). P. 15.
5. Maksimova V. Yu., Chernyshenko V. S. Study of cultural and morphological features and identification of the biosynthetic potential of new strains of basidiomycetes // Young pharmacy – the potential of the future: Collection of materials of the XII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation, St. Petersburg, 14 March – 18, 2022. St. Petersburg, 2022. P. 526-530. (in Russ)
6. Antimicrobials from Mushrooms for Assuring Food Safety / H. S. Shen [et al.] // Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2017. Vol. 16(2). P. 316–329.

УДК 61:615.1

ВЛИЯНИЕ НОВОЙ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ *RHAPONTICUM CARTHAMOIDES* НА НАБОР МАССЫ ЦЫПЛЯТ БРОЙЛЕРОВ ПРИ НАПОЛЬНОМ И КЛЕТОЧНОМ СОДЕРЖАНИИ

Мальшева К.О., соискатель, Кашина Т.А., студ. 4 курса, Шутова А.А., студ. 4 курса,

Коба А.Д., студ. 4 курса, Сунцова О.Д., студ. 4 курса, Борисов И.Д., студ. 2 курса

Руководители: Зыкова С.С., доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии,

Солодников С.Ю., кандидат медицинских наук, доцент кафедры ЭМнТ

Пермская государственная фармацевтическая академия

614990, Пермь, ул. Екатерининская, д. 101, Российская Федерация

Пермский национальный исследовательский политехнический университет

614990, Пермь, ул. Комсомольский проспект, д. 29, Российская Федерация

E-mail: malksen96@gmail.com

В работе изучено влияние новой биологически активной добавки на основе Левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides*) и белкового компонента, полученного из вермикултуры (*Eisenia andrei*), на общее состояние и набор массы цыплят бройлеров при клеточном и напольном выращивании. Установлено, что прибавка массы тела цыплят более существенная при клеточном в сравнении с напольным выращиванием. В тесте «Открытое поле» установлено, что добавка стимулирует двигательную активность.

Ключевые слова: *биологически активная добавка, Левзея сафлоровидная, вермикултура, цыплята бройлеры, тест «Открытое поле».*

Эффективность бройлерного птицеводства практически напрямую зависит от правильно подобранного корма и рационального содержания птиц при выкармливании. В настоящее время существуют 2 основные модели выкармливания цыплят бройлеров – клеточное содержание и свободный выгул в вольерах. В первой модели птенцы ограничены в движении размерами клетки и вследствие птица менее подвижна. Во второй модели птица имеет большую степень свободы, но при этом снижены нормы привеса. Так при свободном выгуле норма массы птицы на 35 день откорма составляет 1882 грамм, а при клеточном содержании 1981 грамм. Следовательно, при кормлении птицы следует выбирать корма, стимулирующие двигательную активность птицы – клеточное выращивание. А при свободном содержании необходимо увеличивать белковую компоненту корма за счёт правильно подобранного содержания аминокислот.

Целью исследования послужило изучение новой биологически активной добавки, состоящей из Левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides*) и белкового компонента, полученного из вермикултуры (*Eisenia andrei*). Согласно литературным данным Левзея сафлоровидная обладает анаболическими, адаптогенными, антимикробными свойствами [1]. Белок, полученный из вермикултуры, по содержанию незаменимых аминокислот соответствует кормам для птицы, которые рекомендованы комиссиями ФАО и ВОЗ, особенно с точки зрения содержания лизина и комбинаций метионин + цистин и фенилаланин + тирозин, которые являются важными компонентами животных кормов, стимулирующие массу тела и скорость ее набора. [2].

Задачи:

1. изучить влияние новой биологически активной добавки на эмоциональное состояние, поведенческие реакции и двигательную активность цыплят бройлеров;
2. оценить влияние добавки на общее состояние цыплят бройлеров в процессе откорма;
3. оценить влияние на набор массы тела птиц, получавших добавку при клеточном и свободном типах содержания.

Материалы и методы. Оценка влияния новой биологически активной добавки на двигательную активность, эмоциональное состояние и поведенческие реакции проводилось с помощью метода «Открытое поле» на белых крысах обоего пола линии SD. Животные находились на стандартном рационе питания с использованием полнорационного гранулированного сухого корма для грызунов фирмы «Золотой початок», вода в свободном доступе. При содержании животных соблюдался 12 часовой режим день/ночь. Температура воздуха в помещении 20-22 °С, влажность 60-65 %. Опыты на животных проводились в соответствии с утвержденным протоколом с соблюдением правил гуманного обращения с животными [3].

Добавка вводилась в течение 14 дней в виде индивидуальных гранул, которые давались животным натошак перед основным кормлением. Гранулы состояли из порошка левзеи, червей и крахмала. Каждая гранула содержала дозу кормовой добавки 1200 мг/кг. Масса гранулы и количество добавки рассчитывались индивидуально для каждого животного. При проведении исследования каждое животное помещалось в клетку индивидуального содержания.

Не менее чем за 60 минут до тестирования животных помещали в тихое, слабо освещенное помещение. После окончания подготовительного периода животных помещали в центр арены. В течение 5 минут регистрировались горизонтальная и вертикальная двигательная активность, груминг, обнюхивание отверстий, дефекация, отклонения в моторной сфере (шаткость походки, тремор и т.п.). Исходя из полученных данных о различных видах активности животных, судили об их локомоторной активности, а также об исследовательских способностях и степени страха.

Горизонтальная двигательная активность (ГДА) животных в открытом поле включает пробежки по разным траекториям, вплоть до кружения вокруг одного места. Основным критерием для идентификации данной формы поведения является участие в перемещении животного всех четырех лап через границы секторов. За единицу перемещения принимали один пересеченный сектор. Регистрировали ГДА отдельно на периферии, в 2/3 и в центре арены. Вертикальная двигательная активность (ВДА) животных в открытом поле представлена двумя видами стоек: задние лапы животного остаются на полу арены, а передние упираются в стенку поля или остаются на весу.

Груминг животных в открытом поле условно разделяли на две категории: короткий и длительный. Короткий груминг характеризовался 1-2 быстрыми круговыми движениями лап вокруг носа и небольшой области около него, а длительный – умыванием области глаз, заведением лап за уши и переходом на умывание всей головы, лап, боков, туловища, аногенитальной области, хвоста. Число актов короткого и длительного груминга обсчитывали раздельно.

Обследование отверстий фиксировали как обнюхивание краев отверстий или засовывание головы внутрь отверстий «по глаза». Количество актов дефекаций и мочеиспусканий использовали как критерии изменения эмоционального состояния животного. Замирания также использовали для характеристики активности животного в поле. Данный показатель также использовали как свидетельство об изменении устойчивости животного к стрессу, а также о проявлении исследовательской деятельности или страха у животного в новой среде.

Длительное нахождение в центре арены оценивалось как свидетельство о высокой степени страха и низкой исследовательской активности. Повышенная двигательная активность и увеличение частоты стоек оценивалось как свидетельство о высокой степени локомоторной и исследовательской активности и\или низкой степени страха [4].

В экспериментах использованы цыплята-бройлеры в возрасте 8 дней. Цыплята были вакцинированы по схеме, принятой на птицефабриках. Источник животных: АО «Птицефабрика Пермская» (Пермский край п. Сытва).

Для проведения эксперимента при клеточном типе выращивания было выделено отдельное помещение, снабженное приточно-вытяжной вентиляцией, центральным отоплением и искусственным освещением. Помещение регулярно обрабатывалось ультрафиолетовым излучением. В помещении содержания цыплят поддерживались следующие условия: температура окружающего воздуха 32-34°C; относительная влажность 50-70%; естественная смена световых периодов; 100% вентиляция без рециркуляции со сменой воздуха 8 объемов помещения в час. Цыплята содержались: 9 дней в брудере для цыплят Базис 90-БР-1 престиж, далее цыплята были переведены в клетки для выращивания бройлеров «ПРОФЕССИОНАЛ 3-12», ПРЕСТИЖ. Содержание цыплят исключало возможность контаминации корма и воды, способных повлиять на результаты исследования. При напольном выращивании условия содержания птицы совпадали с условиями содержания в клетках.

Новую биологически активную добавку вносили по 10 г (в соотношении 1 часть левзеи на 5 частей порошка вермиккультуры) на 1 кг корма. Корм добавляли в кормушки исходя из норм, соответствующих возрасту птицы, принятых на птицефабриках.

Общее состояние цыплят бройлеров оценивали по следующим показателям: двигательная активность, состояние слизистых и перьевого покрова.

Изучение набора массы цыплят бройлеров проводилось гравиметрическим методом с использованием весов Scout-Pro (ОНАУС). Взвешивание проводилось на 7 и 14 день вскармливания.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программы GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, Inc., USA). Для оценки статистической значимости различий применялся t-критерий для множественных сравнений. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. При изучении влияния новой биологически активной добавки на двигательную активность и эмоциональное состояние белых крыс установлено, что при 14 дневном введении добавки в дозе 1200 мг/кг стати-

стически достоверно увеличивается двигательная активность и уменьшается исследовательская активность, что говорит об уменьшении стресса (таблица 1). Наблюдаемые изменения в поведении определяются специфическим действием адаптогена Левзеи сафлоровидной.

Таблица 1 – Результаты эксперимента «Открытое поле»

№	Показатель	Контроль	Опыт
1	ГДА 1 (периферия)	57,2±7,5	64,0±8,7
2	ГДА 2 (2/3)	3,5±2,1	10,8±1,9*
3	ГДА 3 (центр)	0,3±2,1	2,2±0,5*
4	Кол-во исследуемых отверстий	13,8±2,1	7,2±0,9*
5	Кол-во стоек (с опорой)	10,3±2,2	10,7±2,6
6	Кол-во стоек (без опоры)	3,8±2,5	7,7±2,0
7	Кол-во актов груминга (короткий)	0,2±0,2	0,2±0,2
8	Кол-во актов груминга (длинный)	0,7±0,7	0,0±0,0
9	Кол-во дефекаций	0	0
10	Кол-во мочеиспусканий	0	0
11	Замирания	17,2±2,3	12,8±3,4

*p≤0,05

При оценке общего состояния цыплят бройлеров не было обнаружено изменений в состоянии слизистых оболочек и перьевом покрове. Двигательная активность в ходе наблюдений цыплят существенно не изменилась при обоих типах содержания. Внешний вид цыплят соответствовал возрасту.

При изучении влияния новой биологически активной добавки на набор массы цыплят бройлеров установлено, что при напольном содержании прибавка в весе на 7 день кормления составила 33 г, на 14 день – 40 г по сравнению с нормой. Прибавка в весе с 7 по 14 дни кормления составила 287 г, при норме 280 г.

При клеточном содержании прибавка в весе на 7 день кормления составила 12 г, на 14 день – 117 г по сравнению с нормой. Прибавка в весе с 7 по 14 дни кормления составила 457 г, при норме 352 г (таблица 2).

Таблица 2 – Влияние биологически активной добавки на набор массы цыплят бройлеров при напольном и клеточном выращивании

	Напольное выращивание		Клеточное выращивание	
	Норма*	Опыт	Норма*	Опыт
Масса птицы на 7 день кормления, г (возраст птицы 14 дней)	477	510±33	430	442,8±11,99
Масса птицы на 14 день кормления, г (возраст птицы 20 дней)	757	797±40	782	899,6±18,71

*за норму были приняты показатели массы тела, соответствующие возрасту цыплят, принятые на Чайковской птицефабрике – напольное содержание и Пермской птицефабрике – клеточное содержание

Заключение. Установлено, что новая биологически активная добавка не влияет на общее состояние цыплят бройлеров при напольном и клеточном содержании. При использовании добавки в кормлении цыплят установлено, что на 7 день после начала вскармливания при напольном содержании прибавка в весе составила 33 г, а при клеточном 12 г; на 14 день ситуация изменилась и прибавка в весе при напольном содержании составила 40 г, а при клеточном 117 г. Можно предположить, что более значительная прибавка в весе птиц при клеточном содержании связана с повышением двигательной активности, так как при 14 дневном введении добавки белым крысам в тесте «Открытое поле» было установлено статистически достоверное увеличение двигательной активности. Однако влияние биологически активной добавки при многодневном введении остается неясным и требует углубленного изучения.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.00 Фармакология

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимофеев Н. П. Левзея сафлоровидная: проблемы интродукции и перспективы использования в качестве биологически активных добавок // Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты. Сборник научных трудов. 2001. Т. 5. № 5. С. 108-134.
2. Титов И. Н., Усоев В. М. Вермикультура как возобновляемый источник животного белка из органических отходов // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2012. № 2(18). С. 74–80.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств : часть первая. Москва: Издательство Грифф и К, 2012. 944 с.

4. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide / N. Sestakova [at al.] // Interdisciplinary Toxicology. 2013. Vol. 6(3). P. 126–135. doi: 10.2478/intox-2013-0020

SUMMARY

INFLUENCE OF A NEW BIOLOGICALLY ACTIVE SUPPLEMENT BASED ON *RHAPONTICUM CARTHAMOIDES* ON THE WEIGHT GAIN OF BROILER CHICKENS IN THE FLOOR AND CAGE MAINTENANCE

Malysheva K.O., applicant, **Kashina T.A.**, 4th year student, **Shutova A.A.**, 4th year student, **Koba A.D.**, 4th year student, **Suntsova O.D.**, 4th year student, **Borisov I.D.**, 2nd year student
Supervisors: **Zykova S.S.**, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology, **Solodnikov S.Yu.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of EMT

Perm State Pharmaceutical Academy
614990, Perm, st. Ekaterininskaya, 101, Russian Federation
Perm National Research Polytechnic University
614990, Perm, st. Komsomolsky prospect, 29, Russian Federation
E-mail: malksen96@gmail.com

In the work, the influence of a new biologically active additive based on *Leuzea safflower* (*Rhaponticum carthamoides*) and protein obtained from vermiculture (*Eisenia andrei*) on the general condition and weight gain of broiler chickens in cage and floor cultivation was studied. It has been established that the weight gain of chickens is more significant in cage culture compared to floor culture. In the Open Field test, it was found that the supplement stimulates motor activity.

Keywords: dietary supplement, *Leuzea safflower*, vermiculture, broiler chickens, Open Field test.

REFERENCES

1. Timofeev N. P. Levzeyya safflorovidnaya: problemy introduktsii i perspektivy ispolzovaniya v kachestve biologicheskii aktivnykh dobavok // Netraditsionnye prirodnye resursy, innovatsionnye tekhnologii i produkty. Sbornik nauchnykh trudov. 2001. Vol. 5(5). P. 108–134. (in Russ)
2. Titov I. N., Usoev V. M. Vermikultura kak vozobnovlyаемый источник животного белка из органических отходов // Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya. 2012. N 2(18). P. 74–80. (in Russ).
3. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv : chast pervaya. Moskva : Izdatelstvo Grif i K, 2012. 944 p. (in Russ).
4. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide / N. Sestakova [at al.] // Interdisciplinary Toxicology. 2013. Vol. 6(3). P. 126–135. doi: 10.2478/intox-2013-0020

УДК 61:615.1

ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ СТАДИЙ ПОЛУЧЕНИЯ КОКАРБОКСИЛАЗЫ

Матюхова М.В., студ. 4 курса, **Бутенко А.А.**, студ. 4 курса, **Красовицкая И.А.**, ст. преп.

Руководитель: **Котова Н.В.**, к. х. н., доцент кафедры биотехнологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: margarita.matyuhova@spcru.ru

В работе представлены результаты исследований по совершенствованию отечественной технологии получения кокарбоксилазы в рамках двух ключевых направлений: совершенствование стадии сорбционного разделения продуктов реакции химического фосфорилирования тиамин и поиск путей альтернативного синтеза кокарбоксилазы.

Ключевые слова: кокарбоксилаза, тиаминдифосфат, тиаминпирофосфат, тиаминпирофосфокиназа, сорбция, экстрагирование

Кокарбоксилаза (тиаминдифосфат, ТДФ, тиаминпирофосфат, ТПФ) с химической точки зрения является органическим гетероциклическим соединением, в структуру которого входят два кольца – пиридиновое и тиазоловое, соединенные метиленовой связью (рис. 1) и представляет собой биологически активную форму витамина В₁.

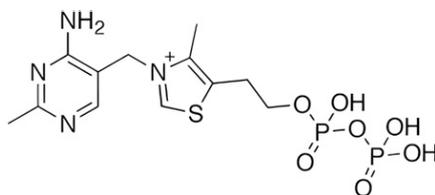


Рисунок 1. Формула кокарбоксилазы (ТДФ, ТПФ)

При недостатке данного вещества в организме развивается ряд заболеваний, связанных с нарушением углеводного обмена: печеночная и почечная недостаточность, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, невралгии. Некоторые из перечисленных болезней включены в перечень социально значимых заболеваний России, что указывает на актуальность поиска путей их лечения. Применение кокарбоксилазы в качестве препарата комплексной терапии является одним из решений проблемы.

Тиаминпирофосфат, наряду с тиаминмонофосфатом и тиаминтрифосфатом, образуется в организме в печени, почках, мозге, сердечной мышце при помощи фермента тиаминпирофосфокиназы путем фосфорилирования тиамин при участии АТФ [1]:



ТПФ является одной из составных частей пировуватдегидрогеназного и -кетоглутаратдегидрогеназного ферментных комплексов, которые катализируют окислительное декарбокслирование пировиноградной и α -кетоглутаровой кислот. Также ТПФ участвует в транскетолазной реакции пентозофосфатного пути при переносе гидроксильных групп от кетосахаров на альдосахара [1]. Все эти реакции занимают ключевое место в обмене углеводов, поэтому важно поддерживать содержание кокарбоксилазы в организмы на необходимом уровне.

Помимо прочего, кокарбоксилаза относится к группе неспецифических активаторов метаболизма: кроме активного участия в углеводном обмене в составе ферментных систем, участие кокарбоксилазы в пентозном цикле опосредованно способствует синтезу нуклеиновых кислот, белков и липидов, а также восстановительных эквивалентов пентозофосфатного пути, необходимых для удовлетворения пластических нужд миокарда, в котором, на фоне раздражающих факторов, уровень витаминов В-комплекса частично снижен [2]. Стоит также отметить то, что кокарбоксилаза улучшает усвоение глюкозы, трофику нервной ткани, способствует нормализации функций сердечно-сосудистой системы, а ее антиоксидантное действие связано со способностью блокировать гликирование белка.

По своим физико-химическим свойствам ТПФ представляет собой белое твердое вещество, которое легко растворимо в воде и нерастворимо в органических растворителях. Молярная масса ТПФ равна 425,3 г/моль, а значение показателя константы кислотности для вещества – $pK_a=9,7$.

Под действием ультрафиолета UVA (область 315-400 нм) и интенсивного видимого света ($\lambda > 400$ нм) в присутствии фотосенсибилизатора рибофлавина (витамин В₂) происходит окисление тиамин и тиаминдифосфата в водных растворах, в крови, а также в клеточных структурах глаза, вследствие чего их содержание уменьшается. В аэробных условиях этот процесс протекает под действием синглетного кислорода. Удаление кислорода сульфитом вызывает ингибирование окисления тиамин более чем на 90%. Добавление в водный раствор азида натрия также практически полностью ингибирует окисление тиамин или тиаминдифосфата.

Таким образом, на молекулу тиаминпирофосфата оказывают отрицательное влияние длинноволновой ультрафиолет и интенсивный видимый свет, которые способны не только окислять ТПФ и тем самым повреждать белковые клеточные структуры, но и вызывать инактивацию тиамин-зависимых ферментов [3].

Пиритиамин, антагонист тиамин, может блокировать фосфорилирование тиамин до ТПФ, тем самым создавая дефицит внутри клетки кофермента ТПФ за счет сильного ингибирующего действия на тиаминдифосфокиназу. При этом транспорт тиамин в клетку непосредственно не блокируется, но может нарушаться из-за снижения мембранного градиента концентрации тиамин при ингибировании его внутриклеточного превращения в ТПФ [4].

В соответствии с традиционной технологией, применяемой на отечественных предприятиях более 50 лет, тиаминдифосфат получают в виде препарата кокарбоксилазы гидрохлорида. Отечественная технология основана на химическом фосфорилировании тиамин (рис. 2) с последующим разделением образующейся смеси его моно-, ди- и трифосфорных эфиров (ТМФ, ТДФ, ТТФ) хроматографическим методом на макропористом сульфокатионите КУ-23 [5].

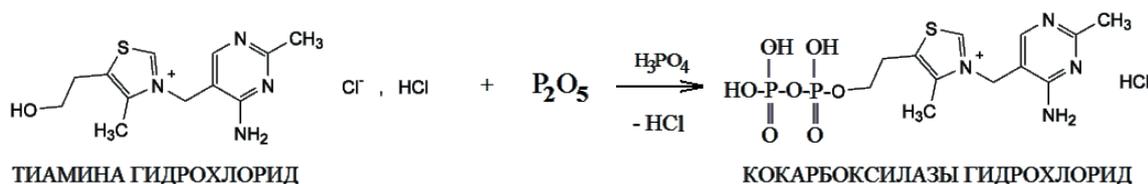


Рисунок 2. Схема синтеза кокарбоксилазы гидрохлорида из тиамин гидрохлорида

Однако данная технология имеет ряд существенных недостатков, к которым можно отнести:

- низкий выход целевого продукта;
- трудности с поставками сорбента КУ-23, производящегося на территории Украины;
- применении едких токсичных веществ при фосфорилировании (фосфорный ангидрид).

Таким образом, необходимость нивелировать существующие недостатки обуславливает цель исследования – совершенствование отечественной технологии получения кокарбоксилазы.

Достижение поставленной исследовательской цели возможно посредством решения следующих задач:

- 1) разработка сорбционно-хроматографического метода разделения эфиров тиамин, образующихся в результате химического фосфорилирования;
- 2) поиск альтернативных путей синтеза кокарбоксилазы, в том числе с помощью процессов биокатализа.

Материалы и методы. Для решения первой задачи в качестве объекта исследования использовали сульфокатиониты Amberlite HPR1100, Macronet MN-500, KV-2-20 и хелатный сорбент Purolite S950. Раствор, содержащий смесь эфиров тиамин после фосфорилирования, был предоставлен компанией «ДЕКО». Использовалась лабораторная колонка 1,5 x 10 см, раствор для промывки – 1н. HCl, элюент – NaCl в Трис-HCl буферном растворе в градиенте концентраций 0,01-0,05 М, скорость пропускания раствора через колонку 1,5 мл/мин.

Для решения второй задачи в качестве объекта исследования использовали дрожжи *Saccharomyces pastorianus*. Экстракт дрожжевого белка получали в течение 24 ч при +4°C с помощью водного раствора, содержащего глицерин, ЭДТА, Na₂HPO₄, (NH₄)₂SO₄. Отделение биомассы дрожжей от экстракта проводили на центрифуге UniCen MR, а также на лабораторном нутч-филт্রে.

Общую концентрацию белка в растворах определяли по методу Лоури на спектрофотометре UVmini-1240 CE (Shimadzu corporation, Япония).

Результаты и обсуждение. Первое направление исследований связано с изучением процесса сорбционного разделения смеси тиамин и его эфиров в динамических условиях. Данное направление предусматривает анализ результатов исследований по подбору сорбента для разработки соответствующего метода разделения, которые были получены ранее на кафедре биотехнологии СПХФУ. В соответствии с ними было установлено, что по ряду характеристик перспективными для разработки сорбционно-хроматографического метода выделения кокарбоксилазы являются сорбенты Purolite S950, Macronet MN-500, Amberlite HPR1100 и KV-2-20 [6].

Исследован процесс сорбции тиамин и его фосфорных эфиров в динамических условиях при пропускании через колонку заводской смеси, полученной в результате химического фосфорилирования тиамин. Показано, что при условиях, описанных в разделе «Материалы и методы», отделение тиамин от продуктов фосфорилирования возможно, однако разделения эфиров тиамин (ТМФ, ТДФ и ТТФ) на колонке не произошло. В дальнейших экспериментах планируется подбор состава подвижной фазы и скорости пропускания раствора через колонку.

Второе направление исследований связано с полной заменой стадии химического синтеза при получении ТПФ. В клетках прокариот и эукариот тиамин преобразуется в тиаминпирофосфат при участии фермента тиаминпирофосфокиназы. Перспективным может быть применение тиаминпирофосфокиназы для фосфорилирования тиамин и замены традиционного химического процесса на более экологичный и безопасный биокатализ.

В данной работе в качестве источника тиаминпирофосфокиназы использовали дрожжи *Saccharomyces pastorianus*. Проведён процесс экстрагирования белка из дрожжей и подобраны условия отделения биомассы клеток от экстракта. Показано, что наибольший выход общего белка достигается при проведении экстракции в течение 24 ч. В дальнейшем планируется разработка полной схемы выделения и очистки тиаминпирофосфокиназы для создания эффективного биокатализатора.

Заключение

1. Исследован процесс динамической сорбции тиамин и его фосфорных эфиров (ТМФ, ТДФ, ТТФ) на сорбентах Purolite S950, Macronet MN-500, Amberlite HPR1100 и KV-2-20 из смеси, полученной в результате химического фосфорилирования тиамин. Показано, что отделение тиамин от продуктов реакции возможно, для разделения фосфорных эфиров требуется подбор условий проведения хроматографии.

2. Для получения фермента тиаминпирофосфокиназы проведена экстракция белка из дрожжей *Saccharomyces pastorianus* и подобраны условия отделения дрожжевой биомассы от экстракта. В дальнейшем планируется разработка полной схемы выделения и очистки данного фермента для создания современной экологичной технологии кокарбоксилазы.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов

62.13.47 Биотехнологическое получение витаминов и коферментов

ЛИТЕРАТУРА

1. Дефицит тиамин и его коррекция при критических состояниях / В. В. Ломиворотов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017. Т. 14. N 5. С. 73-81. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-73-81
2. Показатели обмена витамина В1 при стрессе / И. П. Черникович [и др.] // Журнал ГрГМУ. 2006. N 1. С. 32-36.
3. Фотосенсибилизированное рибофлавином окисление тиамин и тиаминдифосфата в водных растворах при воздействии ультрафиолета и видимого излучения / И. И. Степура [и др.] // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем. 2020. С. 58.
4. Механизмы некоферментного действия тиамин: белковые мишени и медицинское значение / В.А. Алешин [и др.] // Биохимия. 2019. Т. 84. N 8. С. 1051-1075.
5. Способ получения фосфорных эфиров тиамин / А. И. Леонтьева, Х. М. Махамов, В. М. Поляченко, А. М. Юркович, Э. Г. Ядгаров. Патент №2041229 Российская Федерация, МПК C07F 9/00. Заявл. 30.09.1992. Оpubл. 09.08.1995
6. Пятизбынцев Т. А., Красовицкая И. А., Котова Н. В. Равновесные и кинетические параметры процесса сорбции кокарбоксилазы на сорбентах различной структуры // Биотехнология: состояние и перспективы развития : Материалы международного форума, Москва, 28–30 октября 2020 года. Т. 18. Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Экспо-биохим-технологии», 2020. С. 73-74.

SUMMARY

OPPORTUNITIES OF IMPROVING THE INDIVIDUAL STAGES OF COCARBOXYLASE PRODUCTION

Matyuhova M.V., 4th year student, Butenko A.A., 4th year student, Krasovitskaya I.A., Senior Lecturer.

Supervisor: Kotova N.V., Candidate of chemical sciences, Associate Professor of the Department of Biotechnology.

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: margarita.matyuhova@spcpu.ru

The paper presents the results of research on improving the domestic technology of cocarboxylase production in two key areas: improvement of the sorption separation stage of thiamine chemical phosphorylation reaction products and the search for alternative synthesis of cocarboxylase.

Keywords: *cocarboxylase, thiamine diphosphate, thiamine pyrophosphate, thiamine pyrophosphokinase, sorption, extraction*

REFERENCES

1. Thiamine deficiency and its management in critical states / V. V. Lomivorotov [et al.] // Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2017. Vol. 14(5). P. 73-81. doi:10.21292/2078-5658-2017-14-5-73-81. (in Russ)
2. Indicators of vitamin B1 metabolism under stress / I. P. Chernikevich [et al.] // GrSMU Journal. 2006. N 1. P. 32-36. (in Russ)
3. Riboflavin-photosensitized thiamine oxidation in aqueous solutions on exposure to ultraviolet and visible light / I. I. Stepuro [et al.] // Molecular, membrane and cellular foundations of biosystems' functioning. 2020. P. 58. (in Russ)
4. Mechanisms of non-coenzyme action of thiamine: protein targets and medical significance / V.A. Aleshin [et al.] // Biochemistry. 2019. Vol. 84(8). P. 829-850. (in Russ)
5. Method of obtaining thiamine phosphoric esters / L. I. Leontieva, H. M. Makhkamov, V. M. Polyachenko, A. M. Yurkevich, E. G. Yadgarov. Patent N 2041229 Russian Federation, I МПК C07F 9/00. statement 30.09.1992. published 09.08.1995. (in Russ)
6. Pyatizbyantsev T. A., Krasovitskaya I. A., Kotova N. V. Equilibrium and kinetic parameters of the process of sorption of cocarboxylase on sorbents of various structures. Vol. 18. Moscow: Limited Liability Company «Expo-Biochem-Technologies», 2020. P. 73-74. (in Russ)

УДК 60:606

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ МИКРОЗЕЛЕНИ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА BRASSICA НА СИНТЕЗ СУЛЬФОРАФАНА

Мироненков А.И., маг. 1 года обучения

Руководитель: Юшкова Е.В., кандидат технических наук, доцент кафедры биотехнологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: mironenkov.albert@sppu.ru

В работе были использованы семена брокколи сорта Rapini. Для получения ростков микрозелени была сконструированная специальная установка, для проращивания молодых побегов в контролируемых условиях.

Ключевые слова: *сульфорафан, микрозелень, брокколи, ферментация, глюкозинолаты, растительная биомасса.*

Люди, в большом количестве употребляющие овощи из семейства крестоцветных, реже болеют раком. Многочисленные наблюдения ученых подтверждают это, по меньшей мере, в отношении рака груди, легких, предстательной железы, желудка и толстого кишечника. Противораковое действие крестоцветным обеспечивают находящиеся в них специфических биохимические субстанции. Сульфорафан – один из таких фитонутриентов. Проведено уже около двух тысяч исследований. Продукты, способные обеспечить нас сульфорафаном, уже давно, прочно и заслуженно заняли свои позиции в категории «суперфудов». Молодые проростки брокколи и цветной капусты наиболее богаты сульфорафаном, точнее сказать, его прекурсором глюкорафанином. В список пищевых источников сульфорафана входят капуста всех видов, включая брокколи, кейл, цветную, кочанную, брюссельскую, кольраби, пак чой, пекинскую, брокколи рабе (рапини), листовую (collards), савойскую, а также руккола, кресс-салат, горчица, редис, редька, репа и её зелень, хрен [1].

Цель исследования – получение растительной биомассы брокколи с максимальным содержанием прекурсоров сульфорафана. Для поставленной цели были определены следующие задачи: изучение механизмов образования сульфорафана, поиск оптимальных условий культивирования микрозелени Brassica и разработка конструктивного решения установки для наработки растительной биомассы.

Материалы и методы. Материалом для исследования служила растительная биомасса – микрозелень Brassica. Методом исследования являлось моделирование процессов ферментации растительной биомассы [2].

Результаты и обсуждение. Были изучены биохимические процессы, дающие понимание механизма получения сульфорафана. Разработано конструктивное решение установки для получения биомассы микрозелени сорта Rapini,

как источника глюкорафанина, и определения оптимальных условий выращивания, для максимизации изначального содержания целевых веществ в клетках растительного сырья [3].

Для выявления условий оптимальной наработки растительной биомассы была произведена сборка установки с функциями, позволяющими регулировать условия выращивания микрозелени: времени и интенсивности освещенности, температуры, влажности и периодичности полива [4].

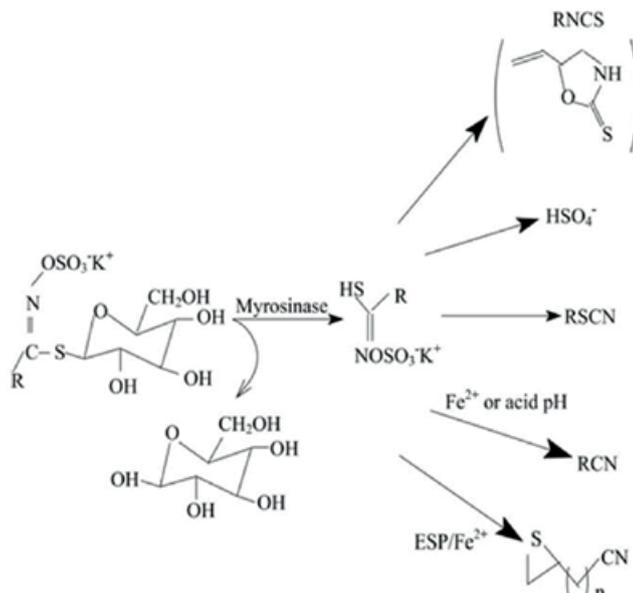


Рисунок 1. Процесс гидролиза глюкорафанина под действием мирозиназы

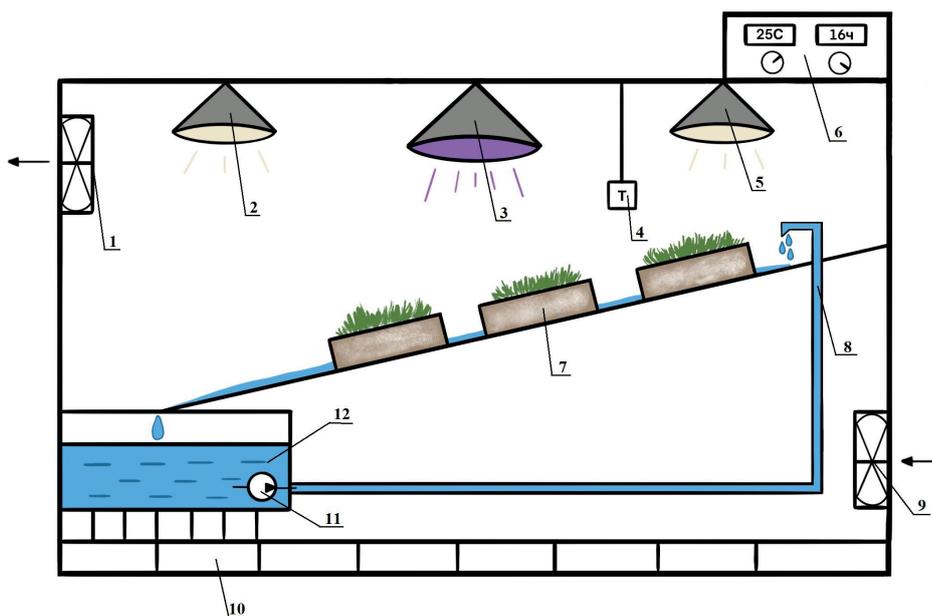


Рисунок 2. Установка для наработки растительной биомассы микрозелени Brassica

Установка состоит из следующих элементов (нумерация в соответствии с представлением на рисунке 2): 1) вытяжная вентиляция; 2 и 5) Led-лампы комбинированного освещения, 3) RBLed лампа, 4) датчик температуры и влажности, 6) панель управления, 7) лотки с растениями, 8) система полива, 9) приточная вентиляция, 10) ТЭН, 11) насос для полива, 12) емкость с питательной средой.

При сборке установки использовались Led лампы с длиной волны 380-470 нм и 650-750 нм, а также с целью возможности сравнения были установлены Led-лампы с комбинированным диапазоном длин волн [5].

Заключение. Изучен механизм получения сульфорафана, подобраны оптимальные условия выращивания, а также сконструирована установка для наработки растительной биомассы – микрозелени Brassica. Данная установка позволяет получать растительный материал при контролируемых условиях с заданными параметрами выращивания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Potential efficacy of broccoli sprouts as a unique supplement for management of type 2 diabetes and its complications // J Med Food. 2013. Vol.16. N 5. P.375-382. DOI: 10.1089/jmf.2012.2559.

2. Cai Y. X., Augustin M. A., Jegasothy H., Wang J. H., Terefe N. S. Mild heat combined with lactic acid fermentation: a novel approach for enhancing sulforaphane yield in broccoli puree // *Food Funct.* 2020. Vol. 11. N 1 .P. 779-786. DOI: 10.1039/c9fo02089f.
3. Wang G. C., Farnham M., Jeffery E. H. Impact of thermal processing on sulforaphane yield from broccoli (*Brassica oleracea* L. ssp. *italica*) // *J Agric Food Chem.* 2012. Vol. 60. N 27. P. 6743-8. DOI: 10.1021/jf2050284.
4. Yanaka A., Fahey J. W., Fukumoto A., Nakayama M., Inoue S., Zhang S., Tauchi M., Suzuki H., Hyodo I., Yamamoto M. Dietary sulforaphane-rich broccoli sprouts reduce colonization and attenuate gastritis in *Helicobacter pylori*-infected mice and humans // *Cancer Prev Res (Phila).* 2009. Vol. 2. N 4. 353-60. DOI: 10.1158/1940-6207.
5. Yan Xue Cai, Ji Hui Wang, Catherine McAuley, Mary Ann Augustin, Netsanet Shiferaw Terefe. Fermentation for enhancing the bioconversion of glucoraphanin into sulforaphane and improve the functional attributes of broccoli puree // *Journal of Functional Foods.* 2019. Vol. 61. P. 103461. DOI: 10.1016/j.jff.2019.103461

SUMMARY

STUDY OF THE INFLUENCE OF CULTIVATION CONDITIONS OF MICROGREEN PLANTS OF THE BRASSICA FAMILY ON THE SYNTHESIS OF SULFORAPHANE

Mironenkov A.I., master 1th year of study

Scientific adviser: Yushkova E.V., PhD, of Technical Sciences Associate Professor of the Department of Biotechnology
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: mironenkov.albert@sppu.ru

In a number of compounds with antitumor, antioxidant and antibacterial properties, researchers isolated sulforaphane, an organosulfur compound of the isothiocyanate group. The purpose of the study was to search for the conditions for cultivating Brassica microgreens and to develop a technology for fermenting plant biomass to increase the yield of the target product (sulforaphane). The research material was plant biomass – microgreen Brassica. The research method was the modeling of plant biomass fermentation processes. A technique for analyzing the content of glucosinolates in plant biomass is presented, as well as a plant for the production of plant biomass is designed, which makes it possible to obtain plant material under controlled conditions with specified growing parameters.

Keywords: *sulforaphane, microgreens, broccoli, fermentation, glucosinolates, plant biomass.*

REFERENCES

1. Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Potential efficacy of broccoli sprouts as a unique supplement for management of type 2 diabetes and its complications // *J Med Food.* 2013. Vol.16. N 5. P.375-382. DOI: 10.1089/jmf.2012.2559.
2. Cai Y. X., Augustin M. A., Jegasothy H., Wang J. H., Terefe N. S. Mild heat combined with lactic acid fermentation: a novel approach for enhancing sulforaphane yield in broccoli puree // *Food Funct.* 2020. Vol. 11. N 1 .P. 779-786. DOI: 10.1039/c9fo02089f.
3. Wang G. C., Farnham M., Jeffery E. H. Impact of thermal processing on sulforaphane yield from broccoli (*Brassica oleracea* L. ssp. *italica*) // *J Agric Food Chem.* 2012. Vol. 60. N 27. P. 6743-8. DOI: 10.1021/jf2050284.
4. Yanaka A., Fahey J. W., Fukumoto A., Nakayama M., Inoue S., Zhang S., Tauchi M., Suzuki H., Hyodo I., Yamamoto M. Dietary sulforaphane-rich broccoli sprouts reduce colonization and attenuate gastritis in *Helicobacter pylori*-infected mice and humans // *Cancer Prev Res (Phila).* 2009. Vol. 2. N 4. 353-60. DOI: 10.1158/1940-6207.
5. Yan Xue Cai, Ji Hui Wang, Catherine McAuley, Mary Ann Augustin, Netsanet Shiferaw Terefe. Fermentation for enhancing the bioconversion of glucoraphanin into sulforaphane and improve the functional attributes of broccoli puree // *Journal of Functional Foods.* 2019. Vol. 61. P. 103461. DOI: 10.1016/j.jff.2019.103461

УДК 577.112.083

ВЛИЯНИЕ ЛИДЕРНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ OST1 *S. CEREVISIAE* НА УРОВЕНЬ СЕКРЕЦИИ РЕКОМБИНАНТНОГО РОСТОВОГО ФАКТОРА PDGF-BB В МЕТИЛОТРОФНЫХ ДРОЖЖАХ *P. PASTORIS*

Мистерова А.-А.В., асп. 2 курса (ORCID: 0000-0002-7665-3003)

Научный руководитель: Герасимов А.С., к.б.н., доцент (ORCID: 0000-0002-3897-0622)

Вятский государственный университет
Московская ул., 36, Киров, 610000, Россия

E-mail: usr21438@vyatsu.ru

Одной из стратегий увеличения секреции гетерологических белков в дрожжевых продуцентах является подбор лидерного пептида для каждого конкретного белка. В данной работе проанализировано влияние замены широко используемой лидерной последовательности пре- α MF *S. cerevisiae* на секрецию фактора роста тромбоцитов человека rhPDGF-BB из клеток дрожжей *P. pastoris*. Произведена сборка нового экспрессионного вектора, содержащего вместо пре- α MF N-концевую по-

следовательность гена α -субъединицы олигосахарилтрансферазного комплекса pre-OST1 *S. cerevisiae*. Показано, что замена pre- α MF на pre-OST1 не приводит к значительному улучшению секреции rhPDGF-BB из клеток *P. pastoris*.

Ключевые слова: *Pichia pastoris*, рекомбинантные белки, сигнальный пептид, ростовые факторы, фактор роста тромбоцитов человека.

На сегодняшний день дрожжи *P. pastoris* прочно завоевали позицию эффективного продуцента гетерологичных биофармацевтических субстанций, промышленных ферментных препаратов и многих других продуктов биотехнологии. Они сочетают в себе множество преимуществ, среди которых: быстрый рост на средах определенного химического состава, достижение высокой плотности при культивировании, возможность эффективной секреции рекомбинантного белка из клетки, высокие титры рекомбинантных белков, малое количество собственных секретируемых белков, а также безопасность в работе. Тем не менее, при всех существующих преимуществах этих дрожжей как биотехнологической платформы для достижения максимальной продуктивности в случае каждого отдельного процесса требуется всесторонняя оптимизация. Оптимизация проводится как на молекулярном уровне в ходе инженерии продуцента и оптимизации генетических конструкций, так и на уровне параметров процесса культивирования: тщательного подбора питательных сред, подпиток и режимов культивирования. Часто сверхэкспрессия гетерологичного рекомбинантного белка не ведет к увеличению секреции целевого белка в культуральную жидкость, поскольку происходит перегрузка сигнальных путей дрожжевой клетки неправильно фолдированным белком. Вследствие этого активируются механизмы ответа на клеточный стресс (так называемый UPR – Unfolded protein response), в ходе чего большое количество неправильно фолдированного целевого белка деградирует внутри клетки [1].

Для секреции белков в культуральную жидкость необходима так называемая лидерная последовательность, которая в случае дрожжей *S. cerevisiae* представляет собой N-концевой пептид длиной 18-24 а.к. При экспрессии в *P. pastoris* наиболее широко применяется лидерный пептид α -фактора (феромона) *S. cerevisiae* (α MF), состоящий из пре-пептида длиной 19 а.к. на N-конце, регулирующего транслокацию белка в эндоплазматический ретикулум, и следующего за ним про-пептида длиной 66 а.к., направляющего белок в транспортные везикулы комплекса Гольджи. При этом пре-пептид отщепляется в эндоплазматическом ретикулуме, а про-пептид – в комплексе Гольджи. Недостаток использования сигнала α MF состоит в том, что небольшие белки, способные эффективно фолдироваться в цитозоле дрожжевой клетки, могут не попасть в секреторные пути клетки, так как не смогут пересечь мембрану эндоплазматического ретикулума, что в отдельных случаях приводит к значительному снижению секреции таких белков.

В современной промышленной биотехнологии подбор лидерных пептидов для оптимизации секреции является важной частью стратегии оптимизации технологического процесса. Сообщают, что у дрожжей *S. cerevisiae* найдено как минимум 7 сигнальных пептидов, которые более эффективны, чем α MF, при секреции α -амилазы [2]. Тромбоцитарный фактор роста человека PDGF-BB является ценным цитокином, представляющим ценность для отечественной регенеративной медицины, поэтому разработка технологии его получения видится важной и актуальной задачей. В недавних работах было показано положительное влияние применения сигнальной последовательности α -субъединицы олигосахарилтрансферазного комплекса OST1 *S. cerevisiae* в гибриде с про-пептидом α MF на секрецию небольших олигомерных белков. Олигосахарилтрансферазный комплекс *S. cerevisiae* – это ферментный комплекс, располагающийся в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме дрожжевой клетки и катализирующий перенос полисахаридных цепей на остатки аспарагина в сайтах N-гликозилирования синтезируемых белков [3]. Сообщается, что применение лидерной последовательности pre-OST1 позволило увеличить секрецию красного флуоресцентного белка E2-Crimson (*Discosoma sp*) в 20 раз, а промышленно значимой липазы BTL2 *Bacillus thermocatenulatus* – в 10 раз [4]. Оба белка представляют собой олигомерные структуры молекулярной массой ок. 25 и 43 кДа. PDGF-BB является димерным белком небольшой молекулярной массы 24,8 кДа, вследствие чего было сделано предположение о том, что замена стандартного сигнала транслокации pre- α MF на новый сигнал pre-OST1 также позволит увеличить секрецию rhPDGF-BB дрожжевым продуцентом. Цель данной работы состояла в конструировании нового вектора для экспрессии rhPDGF-BB с гибридным сигнальным пептидом pre-OST1-pro- α MF, а также в изучении влияния смены сигнального пептида на секрецию rhPDGF-BB в культуральную жидкость продуцента *P. pastoris*.

Материалы и методы. В ходе работы для геной инженерии использовались ферменты и реактивы производства Thermo Fisher Scientific, США. Для наработки плазмидной ДНК использовался штамм *E. coli* XL1-Blue (Invitrogen, США). Экспрессия rhPDGF-BB осуществлялась с помощью экспрессионного вектора pVR2PDGF (Герасимов А.С. и др.), аналогичного коммерческому вектору pPICZ α (Invitrogen, США). Исходный вектор pVR2PDGF содержал последовательность промотора pAOX1, α -пре-пропептида *S. cerevisiae* (α MF), и синтетического гена PDGF-B человека, оптимизированного по кодонному составу. Сигнальный пептид pre-OST1 был клонирован из экспрессионного вектора pre-Ost1-alpha(I)-E2-Crimson. Вектор pre-Ost1-alpha(I)-E2-Crimson любезно предоставлен Pau Ferrer & Benjamin Glick (Addgene #117661). Вектор pre-Ost1-alpha(I)-E2-Crimson подвергли расщеплению по уникальным сайтам рестрикции в две стадии: на первой стадии 2,5 мкг вектора гидролизировали 25 ед MssI при 4°C в течение 16 часов; на второй стадии добавляли 25 ед XhoI и проводили реакцию при 37°C в течение 1 ч. Результат гидролиза контролировали с помощью электрофореза в 1,5% агарозном геле. Целевой фрагмент длиной 780 п.н., содержащий сигнальный пептид pre-OST1, выделяли из геля и очищали с помощью набора MinElute Gel Extraction Kit (QIAGEN, Германия). Параллельно по такой же методике проводили двухступенчатую рестрикцию вектора pVR2PDGF эндонуклеазами MssI и XhoI, чтобы удалить из него последовательность α MF. Полученный вектор-основу длиной ок. 4700 п.н. отделяли от фрагмента в ходе электрофореза в 1% агарозного геле, далее выделяли его из геля и также очищали с помощью набора MinElute Gel Extraction Kit (QIAGEN, Германия). Лигирование проводили с помощью T4 ДНК-лигазы при 4°C в течение 16 часов, соотношение вектор : фрагмент составляло 1 : 1,5. Лигазной смесью трансформировали клетки *E. coli* XL1-Blue

и выращивали в течение 24 ч. Контроль полноты протекания лигирования проводили с помощью электрофореза в 1% агарозном геле. Выделение и очистку полученного гибридного вектора проводили осаждением ПЭГ-6000 и NaCl по Schmitz с соавторами [5]. Полученный гибридный вектор содержал последовательность промотора AOX1, синтетический ген hPDGF-B и сигнальную последовательность, состоящую из пре-пептида OST1 и про-пептида α MF. Для подтверждения правильности сборки гибридного вектора проводили рестриктивное картирование с помощью эндонуклеазы BamHI. Известно, что вектор pVR2PDGF содержит 2 сайта расщепления BamHI, один из которых находится внутри последовательности пре-пропептида α MF, при этом вектор pPICZ α содержит 1 сайт расщепления BamHI. Таким образом, в гибридном векторе в последовательности OST1-pro- α MF отсутствует сайт BamHI. Визуализацию результатов реакции проводили с помощью электрофореза в 1% агарозном геле, при этом рестрикция гибридного вектора давала только одну полосу, а исходного вектора pVR2PDGF – две полосы. Полученный гибридный вектор использовали для получения штамма-производителя rhPDGF-BB. Для этого методом электропорации по Sambrook с соавторами трансформировали компетентные клетки штамма *P. pastoris* X33 [6]. Отбор трансформантов проводили на чашках с питательной средой YPD с концентрацией селективного агента зеоцина 200 мкг/мл. В ходе этой стадии было отобрано 72 трансформанта. Наличие вставки целевого гена в дрожжевых клетках проводили методом ПЦР-скрининга. В качестве положительного контроля использовали исходный вектор для трансформации. Результаты контролировали методом электрофореза в 2% агарозном геле. Высококопийные клоны далее проверяли на степень экспрессии целевого белка rhPDGF-BB. Для этого выращивали клоны в шейкере-инкубаторе в пробирках в 5 мл среды BMGY, содержащей 3% глицерина, при 30°C в течение 24 ч. Полученную биомассу осаждали центрифугированием при 1500 \times g, 5 мин, и суспендировали в 1 мл среды BMMY с содержанием метанола 3%. Клоны высевали в 24-луночный планшет System Duetz (Kuhner AG, Швейцария) и культивировали 72 ч, добавляя по 3% метанола каждые 12 часов. Вместе с клонами, экспрессирующими rhPDGF-BB с гибридным сигнальным пептидом, высевали штамм *P. pastoris* X-33 и штамм, экспрессирующий rhPDGF-BB с пре-пропептидом α MF. Образцы культуральной жидкости анализировали методом электрофореза в ПААГ в невосстанавливающих условиях. Концентрацию rhPDGF-BB в образцах культуральной жидкости определяли методом денситометрии с построением калибровочного графика по стандартным образцам rhPDGF-BB.

Результаты и обсуждение. Нуклеотидная последовательность, кодирующая сигнальный пептид pre-OST1 *S. cerevisiae*, составляет всего 66 п.н., поэтому достаточно трудно амплифицировать эту последовательность и клонировать вместо сигнального пептида α MF. Более того, в данной области вектора не содержится уникальных сайтов рестрикции. По этим причинам решено было клонировать последовательность сигнального пептида OST1 в составе последовательности промотора AOX1 и про-пептида α MF. В таком случае удобно проводить расщепление по уникальным сайтам MssI и XhoI (рис. 1). Хотя сайт MssI расщепляет вектор внутри последовательности промотора pAOX1, при клонировании фрагмента, содержащего последовательность pre-OST1, полная последовательность промотора восстанавливается, поскольку вектора pVR2PDGF и pPICZ α являются аналогичными векторами, и последовательность pAOX1 в обоих векторах одинаковая. Таким образом, факт экспрессии rhPDGF-BB в штамме, полученном с помощью гибридного вектора, также косвенно будет подтверждать правильную сборку гибридного вектора. При проведении рестриктивного картирования гибридного вектора и вектора pVR2PDGF на электрофореграмме наблюдалась 1 полоса в районе 6000 п.н. в случае гибридного вектора и 2 полосы в районе 1000 п.н. и 4500 п.н. в случае оригинального вектора pVR2PDGF. Эти данные согласуются с теоретическими предположениями.

После трансформации клеток *P. pastoris* X33 было отобрано 72 клона для дальнейшей селекции. Эти клоны проверяли методом ПЦР-скрининга на наличие вставки целевого гена. После этого этапа 6 высококопийных клонов отобрали для проверки степени экспрессии целевого белка rhPDGF-BB. При окраске электрофореграммы выяснилось, что rhPDGF-BB присутствует в культуральной жидкости всех исследованных клонов, в культуральной жидкости нетрансформированного штамма он отсутствовал. При этом разница в титрах целевого белка между штаммом с пре-пропептидом α MF и штаммами с сигнальным пептидом pre-OST1-pro- α MF оказалась небольшой. Тогда как титр rhPDGF-BB в культуральной жидкости оригинального штамма-производителя оценивается в 105 мг/л, средний титр rhPDGF-BB у штаммов с гибридным сигнальным пептидом оценивается в 91 мг/л, что в среднем на 15% меньше (Рис.3). Таким образом, можно заключить, что в случае rhPDGF-BB смена широко используемой лидерной последовательности pre- α MF на лидерную последовательность pre-OST1 не привела к увеличению секреции целевого белка в культуральную жидкость.

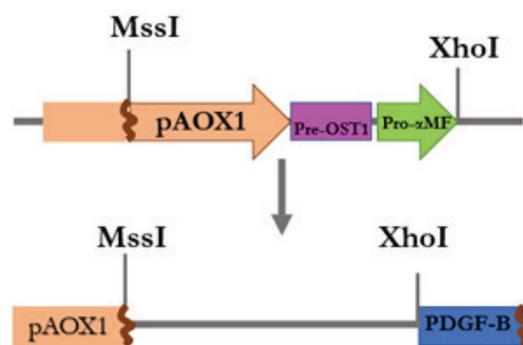


Рисунок 1. Схема клонирования последовательности сигнального пептида pre-OST1 в вектор pVR2PDGF, содержащий рекомбинантный ген субъединицы В фактора роста тромбоцитов человека

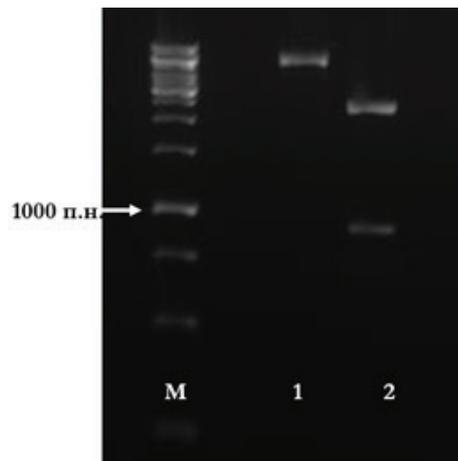


Рисунок 2. Подтверждение правильности сборки гибридного вектора pVR2PDGF-OST1 методом рестриктового картирования: М – маркер молекулярных масс ДНК, 1 – гибридный вектор pVR2PDGF-OST1, 2 – исходный вектор pVR2PDGF

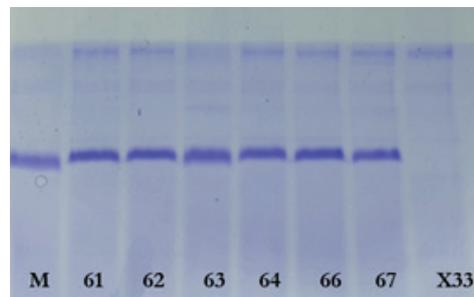


Рисунок 3. Оценка уровня секреции rhPDGF-BB клонами *P. pastoris* X33, экспрессирующими rhPDGF-BB с использованием гибридного сигнального пептида pre-OST1-pro- α MF, в сравнении с оригинальным штаммом-продуцентом, секретирующим rhPDGF-BB с сигнальным пре-пропептидом α MF. М – культуральная жидкость оригинального штамма-продуцента; цифрами указаны номера клонов, несущих гибридный вектор pVR2PDGF-OST1, X33 – нетрансформированный штамм

Заключение. Одна из стратегий снижения нагрузки на сигнальные пути и увеличения секреции активного рекомбинантного белка в клетках дрожжей заключается в подборе сигнального пептида для конкретного целевого белка. В ходе работы был сконструирован новый экспрессионный вектор pVR2PDGF-OST1, содержащий последовательность гибридного сигнала pre-OST1-pro- α MF для секреции рекомбинантного фактора роста человека rhPDGF-BB. На основе сконструированного вектора был получен штамм-продуцент rhPDGF-BB с гибридным сигнальным пептидом. Выяснилось, что смена широко используемого N-концевого лидерного пептида pre- α MF на лидерный пептид α -субъединицы олигосахарилтрансферазного комплекса *S. cerevisiae* pre-OST1 не привела к значительному увеличению секреции rhPDGF-BB в культуральную жидкость *P. pastoris* X33.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.15.27 Генетическая инженерия
62.13.39 Биотехнологическое получение пептидов
62.99.31 Белковая инженерия

ЛИТЕРАТУРА

- Ingram Z., Patkar A., Oh D., Zhang K. K., Chung C., Lin-Cereghino J., Lin-Cereghino G. P. Overcoming Obstacles in Protein Expression in the Yeast *Pichia pastoris*: Interviews of Leaders in the *Pichia* Field. // Pacific Journal of Health. 2021. Vol. 4. N 1. P. 2. DOI: 10.56031/2576-215x.1010
- Xue S., Liu X., Pan Y., Xiao C., Feng Y., Zheng L., Zhao M., Huang, M. Comprehensive Analysis of Signal Peptides in *Saccharomyces cerevisiae* Reveals Features for Efficient Secretion // Advanced Science. 2022. Vol. 10. N 2. P. 2203433. DOI:10.1002/advs.202203433
- Silberstein S., Collins P. G., Kelleher D. J., Rapiejko P. J., Gilmore R. The alpha subunit of the *Saccharomyces cerevisiae* oligosaccharyltransferase complex is essential for vegetative growth of yeast and is homologous to mammalian ribophorin I // Journal of Cell Biology. 1995. Vol. 128. N 4. P. 525–536. DOI:10.1083/jcb.128.4.525
- Barrero J. J., Casler J. C., Valero F., Ferrer P., Glick B. S. An improved secretion signal enhances the secretion of model proteins from *Pichia pastoris* // Microbial Cell Factories. 2018. Vol. 17. N 1. DOI: 10.1186/s12934-018-1009-5

5. Schmitz A., Riesner D. Purification of nucleic acids by selective precipitation with polyethylene glycol 6000 // Analytical Biochemistry. 2006. Vol. 354. N 2. P. 311–313. DOI: 10.1016/j.ab.2006.03.014
6. Sambrook J., Green M. R. Molecular cloning: a laboratory manual. 4th ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2012. P. 1890-1890

SUMMARY

CHANGING α MF LEADER SEQUENCE OF *S. CEREVISIAE* TO OST1 LEADER SEQUENCE DOES NOT IMPROVE SECRETION OF RECOMBINANT HUMAN PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR rhPDGF-BB IN METHYLOTROPHIC YEAST *P. PASTORIS*

Misterova Anna-Anastasiia, the 2nd year PhD candidate (ORCID: 0000-0002-7665-3003)

PhD Advisor: Gerasimov A.S., PhD (biology), associate professor (ORCID: 0000-0002-3897-0622)

Vyatka State University

Moskovskaia St., 36, Kirov, 610000, Russia

E-mail: zeraxtas@gmail.com

One of the strategies commonly employed to improve recombinant protein secretion in yeast is to use different secretion signals for each individual protein of interest. Here, we made an attempt to study if replacing the widely used *S. cerevisiae* pre- α MF N-terminal leader sequence will increase secretion of human platelet-derived growth factor rhPDGF-BB in *P. pastoris* yeast cells. A new expression vector was constructed containing the N-terminal sequence OST1 – α -subunit of the *S. cerevisiae* oligosaccharyltransferase complex. It was shown that the replacement of pre- α MF by pre-OST1 did not cause significant improvement of rhPDGF-BB secretion from *P. pastoris* cells.

Keywords: *Pichia pastoris*, recombinant proteins, signal peptide, growth factors, human platelet-derived growth factor.

REFERENCES

- Ingram Z., Patkar A., Oh D., Zhang K. K., Chung C., Lin-Cereghino J., Lin-Cereghino G. P. Overcoming Obstacles in Protein Expression in the Yeast *Pichia pastoris*: Interviews of Leaders in the *Pichia* Field. // Pacific Journal of Health. 2021. Vol. 4. N 1. P. 2. DOI: 10.56031/2576-215x.1010
- Xue S., Liu X., Pan Y., Xiao C., Feng Y., Zheng L., Zhao M., Huang, M. Comprehensive Analysis of Signal Peptides in *Saccharomyces cerevisiae* Reveals Features for Efficient Secretion // Advanced Science. 2022. Vol. 10. N 2. P. 2203433. DOI:10.1002/advs.202203433
- Silberstein S., Collins P. G., Kelleher D. J., Rapiejko P. J., Gilmore R. The alpha subunit of the *Saccharomyces cerevisiae* oligosaccharyltransferase complex is essential for vegetative growth of yeast and is homologous to mammalian ribophorin I // Journal of Cell Biology. 1995. Vol. 128. N 4. P. 525–536. DOI:10.1083/jcb.128.4.525
- Barrero J. J., Casler J. C., Valero F., Ferrer P., Glick B. S. An improved secretion signal enhances the secretion of model proteins from *Pichia pastoris* // Microbial Cell Factories. 2018. Vol. 17. N 1. DOI: 10.1186/s12934-018-1009-5
- Schmitz A., Riesner D. Purification of nucleic acids by selective precipitation with polyethylene glycol 6000 // Analytical Biochemistry. 2006. Vol. 354. N 2. P. 311–313. DOI: 10.1016/j.ab.2006.03.014
- Sambrook J., Green M. R. Molecular cloning: a laboratory manual. 4th ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2012. P. 1890-1890

УДК 63:632.937

**ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
КОЛЛЕКЦИОННОГО ШТАММА *STREPTOMYCES SP. 022* ВИЗР**

Москвина О.А., студ. 4 курса

Руководители: Бойкова И.В.¹, к.б.н., ведущий научный сотрудник; Некрасова Е.В.², старший преподаватель

¹Всероссийский НИИ защиты растений

ФГБНУ ВИЗР, 196608, Санкт-Петербург, г. Пушкин, ш. Подбельского, д. 3, Российская Федерация

²Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: olga.moskvina@specpu.ru

В статье представлены исследования коллекционного штамма *Streptomyces sp. 022* ВИЗР с целью выявления антагонистической активности.

Ключевые слова: микроорганизмы, антагонисты, актиномицеты, стрептомицеты, фитопатогены, бактерицидная активность, инсектицидная активность, фунгицидная активность, антагонистическая активность.

Актиномицеты – продуценты разнообразных по химическому строению биологически активных соединений, обладающих антибактериальным, противогрибковым и противоопухолевым действием [1]. По данным исследований распростра-

ненности и видового разнообразия актиномицетов, культуры рода *Streptomyces* составляют 80–95% от всех актиномицетов, населяющих почву, а среди известных биоактивных микробных вторичных метаболитов подавляющее большинство продуцируются актиномицетами, 80% которых относятся к роду *Streptomyces* [2]. Данные микроорганизмы представляют собой огромную ценность в связи с биологическими свойствами. В большинстве коллекций микроорганизмов для сохранения их свойств используют методы длительного хранения, однако, в процессе хранения может наблюдаться дифференциация колоний, что, в свою очередь, может привести к сохранению колоний, не обладающих нужными свойствами [1].

Цель работы: выявление бактерицидной активности против условно-патогенных бактерий, фунгицидной активности против фитопатогенных грибов и инсектицидной активности против насекомых коллекционного штамма актиномицета рода *Streptomyces*.

Задачи работы:

- 1) Провести поддерживающий отбор штамма и получить моноклоновые изоляты.
- 2) Оценить фунгицидную активность моноклонов в отношении фитопатогенных грибов и отобрать наиболее активные для дальнейшей работы.
- 3) Получить культуральную жидкость, нативный раствор и экстракт мицелия штамма и определить их антагонистическую активность в отношении фитопатогенных грибов и бактерий, а также инсектицидную активность против сосущих насекомых.

Материалы и методы. Материалом для исследования служил штамм *Streptomyces sp. 022 ВИЗР* из «Государственной коллекции энтомопатогенных и фитопатогенных микроорганизмов и их антагонистов» ФГБНУ ВИЗР, заложенный на хранение в 1961 году.

В качестве тест-культур использовали условно-патогенные бактерии: *Pseudomonas syringae* P.V. maculicula Van Hall, *Pseudomonas syringae* P.V. tomato Van Hall, *Escherichia coli* Migula, *Clavibacter michiganensis* (Smith) Davis et al, фитопатогенные грибы: *Fusarium graminearum* Schwabe; *Foxysporium* Schltdl., *F.sp. sporotrichioides* Sherb., *F.culmorum* (W.G. Sm.) Sacc., *Bipolaris sorokiniana* Sacc., *Sphaeropsis malorum* Peck., *Cochliobolus sativus* (S. Ito & Kurib.) Drechsler ex Dastu, *Colletotrichum lagenarium* (Berk. & Mont.) Arx, *Alternaria solani* Sorauer, *Sclerotinia sclerotiorum* (Lib.) de Bary, насекомое *Megoura viciae* Buckton.

Посев и последующее культивирование актиномицета проводили на агаризованной питательной среде 19/6 при температуре 27°C в течение 48 часов. Для получения изолятов использовали метод моноклонового посева на плотной питательной среде 19/6. Проверку антагонистической активности проводили с помощью метода наложения петли. Далее для получения культуральной жидкости использовали жидкую питательную среду №5 и фрагмент плотной питательной среды размером 1см² с активным вариантом стрептомицета. Биологическую активность культуральной жидкости проверяли методом диффузии в агар [3]. Затем при помощи центрифугирования отделяли мицелий от нативного раствора. После разделения проводили экстракцию мицелия с использованием 96% этанола с его последующим удалением на роторном испарителе. Полученный сухой экстракт мицелия растворяли в воде с использованием неонала (ПАВ) в определенных соотношениях для получения необходимых концентраций. Бактерицидную и фунгицидную активность нативного раствора и разведенного экстракта мицелия проверяли также методом диффузии в агар [3]. Инсектицидную активность экстракта мицелия проверяли контактным методом [3].

Результаты и обсуждение. Результаты проверки фунгицидной активности клонов стрептомицета представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Фунгицидная активность вариантов *Streptomyces sp. 022 ВИЗР* в отношении фитопатогенного гриба *Alternaria solani*

№	№ клона	Антагонистическая активность, диаметр отсутствия роста тест-культуры, мм
1	1	Отсутствие активности
2	2	Отсутствие активности
3	3	4,0±0,2
4	4	4,0±0,3
5	5	Отсутствие активности
6	6	Отсутствие активности
7	7	Отсутствие активности
8	8	Отсутствие активности
9	9	Подавление роста воздушного мицелия
10	10	4,0±0,1
11	11	3,0±0,3
12	12	Подавление роста воздушного мицелия
13	13	Отсутствие активности
14	14	5,0±0,2
15	15	4,0±0,2
16	16	Отсутствие активности

№	№ клона	Антагонистическая активность, диаметр отсутствия роста тест-культуры, мм
17	17	Отсутствие активности
18	18	Отсутствие активности
19	19	3,0±0,1
20	20	Отсутствие активности

По данным таблицы 1 видно, что *Streptomyces sp. 022 ВИЗР* проявлял низкую фунгицидную активность. Установлено, что большинство вариантов вовсе не проявили антагонистическую активность, наблюдался сплошной рост гриба. Для дальнейших исследований были отобраны клоны 3, 4, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 19.

На следующем этапе провели культивирование отобранных клонов в жидкой питательной среде. Затем проверили антагонистическую активность культуральной жидкости в отношении фитопатогенных грибов и бактерий методом диффузии в агар. Результаты опыта приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Антагонистическая активность культуральной жидкости *Streptomyces sp. 022 ВИЗР* в отношении фитопатогенных грибов и бактерий

№	№ клона	Антагонистическая активность, диаметр отсутствия роста тест-культуры, мм			
		<i>A. solani</i>	<i>F. graminearum</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. michiganensis</i>
1	3	15±0,3	-	-	-
2	4	12±0,5	15±0,5	12±0,5	15±0,6
3	9	15±0,3	-	-	15±0,4
4	10	15±0,4	15±0,4	12±0,7	12±0,8
5	11	15±0,3	15±0,4	-	12±0,7
6	12	-	12±0,6	-	12±0,9
7	14	15±0,4	20±0,5	15±0,4	15±0,3
8	15	-	15±0,3	12±0,8	15±0,4
9	19	15±0,3	15±0,4	12±0,5	12±0,6

Полученные результаты свидетельствуют о том, что культуральная жидкость, наработанная на основе отобранных клонов, обладает антагонистической активностью в отношении испытанных тест-микроорганизмов. Наибольшую чувствительность к образцам культуральной жидкости проявили *F. graminearum* и *C. michiganensis*.

Результаты исследования биологических свойств нативного раствора и экстракта мицелия представлены в таблице 3 и таблице 4.

Таблица 3 – Антагонистическая активность нативного раствора и экстракта мицелия *Streptomyces sp. 022 ВИЗР* в отношении фитопатогенных грибов и бактерий

№	Тест-культура	Антагонистическая активность, диаметр отсутствия роста тест-культуры, мм			
		Нативный раствор	Спиртовой экстракт мицелия, %		
			0,125	0,25	0,5
1	<i>A. solani</i>	-	15±0,3	15±0,6	20±0,7
2	<i>B. sorokiniana</i>	-	-	-	-
3	<i>C. sativus</i>	-	-	-	-
4	<i>C. lagenarium</i>	-	-	-	-
5	<i>F. culmorum</i>	-	-	-	-
6	<i>F. sporotrichioides</i>	-	-	-	-
7	<i>F. graminearum</i>	-	-	-	-
8	<i>S. malorum</i>	-	-	-	-
9	<i>S. sclerotiorum</i>	-	-	-	-
10	<i>C. michiganensis</i>	-	-	15±0,8	20±0,4
11	<i>E. coli</i>	-	-	-	-
12	<i>P. syringae P.V. maculicula</i>	-	15±0,4	14±0,3	16±0,6
13	<i>P. syringae P.V. tomato</i>	-	-	-	-

Из полученных данных можно сделать вывод о том, что действующее вещество содержится в спиртовом экстракте мицелия. Антагонистическая активность в нативном растворе не была обнаружена, наблюдали сплошной рост тест-культур. Спиртовой экстракт проявил наибольшее действие в отношении гриба *A. solani* и бактерии *P. syringae P.V. maculicula*.

Таблица 4 – Инсектицидная активность спиртового экстракта мицелия *Streptomyces sp. 022 ВИЗР* в отношении насекомого-вредителя *виковой тли*

№	Образец	Концентрация экстракта, %	Количество тли в опыте, шт	Инсектицидная активность, гибель виковой тли, %				
				2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч
1	Спиртовой экстракт мицелия	0,5	60	81,6	90	90	90	100
2		0,25	60	96,6	98,3	100	100	100
3		0,125	60	36,6	55	61,6	81,6	100
4	Контроль	0	60	0	0	0	0	0

По данным таблицы 4 видно, что *Streptomyces sp. 022 ВИЗР* проявил высокую инсектицидную активность в отношении насекомого-вредителя *Megoura viciae*. Гибель тли через 4 часа после обработки препаратом в каждой концентрации составляла более 50%, через 24 часа – 100%.

Заключение. Проведенные исследования позволяют сделать заключение о том, что действующее вещество коллекционного штамма *Streptomyces sp. 022 ВИЗР* содержится в мицелии. Также данная культура обладает высокой инсектицидной активностью, что позволит в перспективе использовать штамм для разработки на его основе нового биопрепарата для защиты сельскохозяйственных культур от вредных членистоногих.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синёва О. Н., Иванкова Т. Д., Терехова Л. П. Низкотемпературное хранение актиномицетов – представителей рода *Streptomyces* // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64. N 3-4. С. 3-8. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10011.
2. Бойкова И. В. Вторичные метаболиты актиномицетов – основа для создания новых инсектицидных биопрепаратов // Вестник защиты растений. 2016. Т. 3. N 89. С. 30-32.
3. Белыхова В. В., Бойкова И. В., Новикова И. И., Колодязная В. А. Результаты изучения биологической активности антибиотиков немедицинского назначения с целью поиска экологически безопасных пестицидов для защиты растений // Экологическая химия. 2018. Т. 27. N 6. С. 291–300.

SUMMARY

STUDY OF BIOLOGICAL PROPERTIES OF THE COLLECTION STRAIN *STREPTOMYCES SP. 022 VISR*

Moskvina O.A., 4th year student

Advisor: Boikova I.V.¹, Candidate of Biological Sciences, Leading researcher

Nekrasova E.V.², Senior lecturer of the Department of Biotechnology of SPCPU

¹FGBNU «VIZR»

St. Petersburg, Pushkin, sh. Podbelskogo st., 3, 196608, Russian Federation

²St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

St. Petersburg, 14, Prof. Popova St., 197376, Russian Federation

E-mail: olga.moskvina@spcpu.ru

The article presents studies of the collection strain *Streptomyces sp.022 VISR* in order to identify antagonistic activity.

Keywords: *microorganisms, antagonists, actinomycetes, streptomyces, phytopathogens, bactericidal activity, insecticidal activity, fungicidal activity, antagonistic activity.*

REFERENCES

1. Sinyova O. N., Ivankova T. D., Terekhova L. P. Low temperature storage of actinomycetes – members of the genus *Streptomyces* // Antibiotics and chemotherapy. 2019. Vol. 64. N 3-4. P. 3-8. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10011 (in Russ)
2. Boikova I. V. Secondary metabolites of actinomycetes are the basis for the creation of new insecticidal biological products // Bulletin of Plant Protection. 2016. Vol. 3. N 89. P. 30-32. (in Russ).
3. Belakhov V. V., Boikova I. V., Novikova I. I., Kolodyaznaya V. A. Results of investigation of biological activity of non-medical application antibiotics with purpose of the search of ecologically safety pesticides for plant protection // Environmental chemistry. 2018. Vol. 27. N 6. P. 291–300. (in Russ)

УДК 61:615.1

МОЛОЧНАЯ СЫВОРОТКА, КАК ИСТОЧНИК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ БЕЛКОВ

Мышкина О.А., асп. 1 курса

Руководитель: Котова Н.В., доцент кафедры биотехнологии, к.х.н.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14

E-mail: myshkina.Olga@mail.ru

В статье представлен обзор биологических свойств основных белков α -лактоальбумина и β -лактоглобулина, которые находятся в молочной сыворотке. Цель исследования: анализ биологических свойств основных белков молочной сыворотки α -лактоальбумина, β -лактоглобулина. В результате работы было выяснено, что данные белки обладают защитной, антимикробной, иммуномодуляторной, регуляторной, антилипидемической функциями, а также улучшают пищеварение. Данные соединения могут быть использованы в качестве основы для получения лечебно-профилактических продуктов, благодаря высокой биологической ценности и могут быть использованы для производства продуктов детского и диетического питания.

Ключевые слова: *молочная сыворотка, α -лактоальбумин, β -лактоглобулин, молоко, молочные продукты, биологически активные белки.*

Молочная сыворотка представляет собой ценный вторичный продукт, образующийся в процессе переработки молока. В сыворотку переходит около 60% сухих веществ молока, в том числе 30% белков, ввиду этого она обладает высокой биологической и пищевой ценностью. Молочная сыворотка содержит легко усваиваемые белки, включающие жизненно-важные незаменимые аминокислоты, не вырабатываемые организмом. Единственно, возможное их попадание в организм – с пищей [1].

Ввиду этого интересным представляется анализ биологически активных свойств основных белков молочной сыворотки. В работе была поставлена цель: анализ биологических свойств основных белков молочной сыворотки α -лактоальбумина, β -лактоглобулина.

Наиболее ценными компонентами молочной сыворотки являются биоактивные белки, такие как α -лактоальбумин, β -лактоглобулин, а также иммуноглобулины, лактоферрин, лактопероксидаза [2]. Биоактивные белки представляют собой короткие цепочки аминокислотных мономеров, связанных в основном пептидными связями и образуемых биологическим путём. В основном это небольшие молекулы белков синтезируются в клетках в виде больших молекул, которые далее расщепляются и модифицируются в клетке образуя активные соединения [3].

Известно, что молочные белки обладают высоким пищевым качеством, которое основано на их незаменимом аминокислотном составе. Активные белки обладают широким спектром биологической активности, включая насыщение, антимикробную функцию, связывание минералов и антилипидемические свойства. Пептиды, которые зашифрованы в первичных аминокислотных последовательностях белков, высвобождаются вместе с аминокислотами во время пищеварения, все чаще признаются биологически активными белковыми метаболитами, которые могут оказывать благотворное воздействие на здоровье человека [4].

Белок α -лактоальбумин. На долю α -лактоальбумина приходится приблизительно 22% от общего белка и 36% от сывороточного белка в молоке. α -лактоальбумин представляет собой водорастворимый белок, состоящий из 129 аминокислот и отличающийся высоким содержанием триптофана, лизина, цистеина и аминокислот с разветвленной цепью.

Помимо высокого качества белка, поддерживающего рост и развитие, α -лактоальбумин проявляет разнообразную биологическую активность, связанную со сном, настроением, функцией желудочно-кишечного тракта, усвоением минеральных веществ и иммунитетом. Нет единого мнения о точном механизме активности, но большинство исследований указывают на уникальный аминокислотный состав, в частности, на концентрации триптофана и цистеина в его составе [5].

Белок α -лактоальбумин, наряду с другими сывороточными белками, включая лактоферрин и иммуноглобулины, оказывает различное физиологическое влияние на функцию желудочно-кишечного тракта, включая развитие клеток, подвижность и антимикробную активность [5]. Активность может быть связана с выработкой триптофана и серотонина, цистеина как прямого предшественника для выработки антиоксиданта глутатиона или с пептидами, такими как пентапептиды, соединенные дисульфидным мостиком, или глицил-лейцил-фенилаланина, образующегося при переваривании трипсина в тонком кишечнике [6]. Было показано, что эти пептиды обладают антибактериальной активностью в системах животных и изолированных клеток, однако физиологическое значение этих пептидов в желудочно-кишечном тракте человека остается в значительной степени неизвестным [7].

Белок β -лактоглобулин. Белок β -лактоглобулин – является преобладающим сывороточным белком в молоке жвачных животных [8]. В коровьем молоке β -лактоглобулин составляет примерно 10% от общего количества молочного белка и примерно 58% сывороточных белков. β -лактоглобулин представляет собой небольшую пептидную цепь, содержащую 162 аминокислоты. Он содержится в коровьем молоке в виде димера с молекулярной массой 36 кДа и обладает высокой растворимостью и прозрачностью в широком диапазоне pH от 3 до 7. Кроме того он обладает превосходными желеобразующими и пенообразующими свойствами, что делает его полезным для применения в пищевых продуктах [9].

Ввиду того, что белок отсутствует в грудном молоке, существуют данные по поводу аллергии на β -лактоглобулин [10]. Последние исследования выявили широкий спектр потенциальных ролей β -лактоглобулинов в молоке, включая усиление транспорта и усвоения гидрофобных лигандов, например, ретинола и длинноцепочечных жирных кислот, регуляцию ферментов и развитие пассивного иммунитета у новорожденных [9].

Многие биологические свойства β -лактоглобулина, получены из пептидов, продуцируемых ферментативным гидролизом и изучены в изолированных клеточных системах [11]. Эти биологические свойства включают ингибирование ангиотензинпревращающего фермента (ингибитор АПФ), антимикробную активность и ингибирование адгезии патогенов [9].

Было показано, что различные пептиды, полученные в результате протеолитического расщепления β -лактоглобулина, ингибируют АПФ. Интактный β -лактоглобулин обладает минимальной ингибирующей активностью против АПФ, однако пептиды, полученные в результате переваривания с пепсином, трипсином или химотрипсином, обладают высокой активностью. Опять же, большинство этих исследований демонстрируют ингибирование АПФ с использованием систем *in vivo* или *in vitro*. Возможно, наиболее многообещающим пептидом, ингибирующим АПФ, является тетрапептид, называемый « β -лактозин В», который, как было показано, обладает антигипертензивным [12].

Белок β -лактоглобулин играет роль в молекулярном транспорте. β -лактоглобулин может связывать различные липиды, включая ретинол, длинноцепочечные жирные кислоты и витамин D. Было высказано предположение, что связывание β -лактоглобулинов с липидами может способствовать переносу липидов в молоко и усвоению ретинола и жирных кислот в кишечнике новорожденного [13].

Заключение. Молочная сыворотка – это ценный источник α -лактальбумина и β -лактоглобулина, биологически активных белков. Цель работы достигнута, был проведен анализ основных свойств α -лактальбумина и β -лактоглобулина. Данные белки проявляют широкий спектр свойств, в основном они играют важную физиологическую функцию в организме, это и молекулярный транспорт, улучшение процессов пищеварения, усвоение минеральных веществ, иммунорегуляторные и антимикробные функции [14]. Ввиду высокой пищевой ценности данные соединения могут использоваться в профилактическом и лечебном питании [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Сафонов М. С. Молочная сыворотка: спрятанное сокровище // Бизнес Пищевых Ингредиентов. 2010. Т.5. С. 49.
2. Серкова А. Н. Сорбционно-хроматографическое выделение и очистка биологически активных белков молочной сыворотки // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. Т. 2-1. С. 46-53.
3. Functional dairy products as a source of bioactive peptides and probiotics: current trends and future prospective / Md. Ali Aslam [et al.] // Journal of Food Science and Technology. 2022. Vol. 59. N 4. P. 1263–1279. doi: 10.1007/s13197-021-05091-8
4. Bioactive peptides in milk and dairy products: a review / Y. W. Park [et al.] // Food Science of Animal Resources. 2015. Vol. 35. P. 831–840. doi:10.5851/kosfa.2015.35.6.831
5. Applications for α -lactalbumin in human nutrition / D. K. Layman [et al.] // Nutrition Reviews. 2018. Vol. 76. N 6. P. 444–460. doi: 10.1093/nutrit/nuy004
6. Isolation and identification of three bactericidal domains in the bovine alpha-lactalbumin molecule / A. Pellegrini [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta. 1999. Vol. 1426. P. 439–448. doi :10.1016/s0304-4165(98)00165-2
7. Invited review: physiological properties of bioactive peptides obtained from whey proteins / A. R. Madureira [et al.] // Journal of Dairy Science. 2010. Vol. 93. N 2. P. 437–455. doi :10.3168/jds.2009-2566
8. Nutritional aspects of milk proteins / L. Hambræus [et al.] // Advanced Dairy Chemistry. 2003. Vol. 1. P. 605–645. doi:10.1007/978-1-4419-8602-3_18
9. Bioactivity of b-lactoglobulin and a-lactalbumin – technological implications for processing / E. W. Dereck [et al.] // International Dairy Journal. 2006. Vol. 16. P. 1229–1240. doi: 10.1016/j.idairyj.2006.06.001
10. Cattle with a precise, zygote-mediated deletion safely eliminate the major milk allergen beta-lactoglobulin / J. Wei [et al.] // Scientific Reports. 2018. Vol. 8. P. 766. doi: 10.1038/s41598-018-25654-8
11. Bovine milk proteins as the source of bioactive peptides influencing the consumers' immune system – a review / M. Szwajkowska [et al.] // Animal Science Papers and Reports. 2011. Vol. 29. N4. P. 269-280.
12. Structural analysis of a new antihypertensive peptide (b-lactosin B) isolated from a commercial whey product / M. Murakami [et al.] // Journal of Dairy Science. 2004. Vol. 87. N 7. P. 1967–1974. doi: 10.3168/jds.s0022-0302(04)70013-2
13. Invited review: β -lactoglobulin: binding properties, structure, and function / G. Kontopidis // Journal of Dairy Science. 2004. Vol. 87. N 4. P. 785–796. doi: 10.3168/jds.s0022-0302(04)73222-1
14. Рытченкова О. В. Выделение лактоферрина и лактопероксидазы из молочной сыворотки // Экология и промышленность России. 2011. N. 11. С. 48–51.
15. Strategies of producing bioactive peptides from milk proteins to functionalize fermented milk products / Z. Hafeez // Food Research International. 2014. Vol. 63. P. 71-80. doi: 10.1016/j.foodres.2014.06.002

SUMMARY

MILK WHEY AS A SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE PROTEINS

Myshkina O.A., 1st year student

Supervisor: Kotova N.V., Ph.D., Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: myshkina.Olga@mail.ru

The article presents the properties of the main biologically active compounds of α -lactoalbumin, β -lactoglobulin, which are found in whey. The purpose of the study: to analyze the biological properties of the main whey proteins α -lactoalbumin, β -lactoglobulin. As a result of the work, it was found that the data are contained in the protective, antimicrobial, immunomodulatory, regulatory, antilipidic functions, and also improve digestion. These compounds were used as the basis for therapeutic and prophylactic products, due to their high biological value, and were used for the production of children's and dietary foods.

Keywords: *milk whey, α -lactoalbumin, β -lactoglobulin, milk, dairy products, biologically active proteins.*

REFERENCES

1. Safonov M. S. Whey: a hidden treasure // Food Ingredients Business. 2010. Vol. 5. P. 49. (in Russ).
2. Serkova A. N. Sorption-chromatographic isolation and purification of biologically active whey proteins // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2017. Vol. 2-1. P. 46-53. (in Russ).
3. Functional dairy products as a source of bioactive peptides and probiotics: current trends and future prospective / Md. Ali Aslam [et al.] // Journal of Food Science and Technology. 2022. Vol. 59. N 4. P. 1263–1279. doi: 10.1007/s13197-021-05091-8
4. Bioactive peptides in milk and dairy products: a review / Y. W. Park [et al.] // Food Science of Animal Resources. 2015. Vol. 35. P. 831–840. doi:10.5851/kosfa.2015.35.6.831
5. Applications for α -lactalbumin in human nutrition / D. K. Layman [et al.] // Nutrition Reviews. 2018. Vol. 76. N 6. P. 444–460. doi: 10.1093/nutrit/nuy004
6. Isolation and identification of three bactericidal domains in the bovine alpha-lactalbumin molecule / A. Pellegrini [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta. 1999. Vol. 1426. P. 439–448. doi :10.1016/s0304-4165(98)00165-2
7. Invited review: physiological properties of bioactive peptides obtained from whey proteins / A. R. Madureira [et al.] // Journal of Dairy Science. 2010. Vol. 93. N 2. P. 437–455. doi :10.3168/jds.2009-2566
8. Nutritional aspects of milk proteins / L. Hambreus [et al.] // Advanced Dairy Chemistry. 2003. Vol. 1. P. 605–645. doi:10.1007/978-1-4419-8602-3_18
9. Bioactivity of β -lactoglobulin and α -lactalbumin – technological implications for processing / E. W. Dereck [et al.] // International Dairy Journal. 2006. Vol. 16. P. 1229–1240. doi: 10.1016/j.idairyj.2006.06.001
10. Cattle with a precise, zygote-mediated deletion safely eliminate the major milk allergen beta-lactoglobulin / J. Wei [et al.] // Scientific Reports. 2018. Vol. 8. P. 766. doi: 10.1038/s41598-018-25654-8
11. Bovine milk proteins as the source of bioactive peptides influencing the consumers' immune system – a review / M. Szwajkowska [et al.] // Animal Science Papers and Reports. 2011. Vol. 29. N 4. P. 269-280.
12. Structural analysis of a new antihypertensive peptide (β -lactosin B) isolated from a commercial whey product / M. Murakami [et al.] // Journal of Dairy Science. 2004. Vol. 87. N 7. P. 1967–1974. doi: 10.3168/jds.s0022-0302(04)70013-2
13. Invited review: β -lactoglobulin: binding properties, structure, and function / G. Kontopidis // Journal of Dairy Science. 2004. Vol. 87. N 4. P. 785–796. doi: 10.3168/jds.s0022-0302(04)73222-1
14. Rytchenkova O. V. Isolation of lactoferrin and lactoperoxidase from whey // Ecology and Industry of Russia. 2011. Vol. 11. P. 48–51. (in Russ).
15. Strategies of producing bioactive peptides from milk proteins to functionalize fermented milk products / Z. Hafeez // Food Research International. 2014. Vol. 63. P. 71-80. doi:10.1016/j.foodres.2014.06.002

УДК 615.332

**РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ ГЛИКОЛИТИЧЕСКОГО ПУТИ УТИЛИЗАЦИИ ГЛЮКОЗЫ
В БИОСИНТЕЗЕ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ**

Палагина М.А., студ. 4 курса, Хайруллина С.Н., студ. 4 курса,
Симакова М.С., маг. 1 года обучения, Кожушная А.В., студ. 3 курса
Руководитель: Топкова О.В., канд. биол. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: mariya.palagina@spcpu.ru

Изучено влияние солей трикарбоновых кислот на биосинтез антибиотиков продуцентами *Streptomyces levoris*, штамм 78, и *Streptomyces imbricatus*, штамм 9М. Показана зависимость антибиотикообразования от наличия в питательной среде цитрата, сукцината натрия.

Ключевые слова: регуляция биосинтеза, леворин, имбрицин, янтарная кислота, лимонная кислота, антибиотики.

Проблемы поиска продуцентов новых противогрибковых антибиотиков и их получения различными методами до сих пор актуальны, так как потребность в антифунгальных препаратах, пригодных для медицинского применения, все еще высока. К природным противогрибковым антибиотикам в основном относят полиеновые и неполиеновые макролиды, в основном синтезируемые актиномицетами.

Механизм действия полиеновых макролидных антибиотиков изучен лучше и заключается в нарушении проницаемости цитоплазматической мембраны. Неполиеновые макролиды используются реже, и они менее изучены.

Главной особенностью строения молекул макролидных антибиотиков, которая позволяет отнести их в отдельную группу, является наличие макролактонного кольца, связанного с углеводными остатками [1].

Биосинтез макролидных антибиотиков условно делят на три этапа:

- 1) образование ацетил-КоА и других предшественников;
- 2) карбоксилирование ацетил-КоА и пропионил-КоА с образованием малонил-КоА и метилмалонил-КоА соответственно, конденсация предшественников и циклизация поликетидной цепи;
- 3) дальнейшая трансформация макролидного кольца.

Известно, что макролактонное кольцо образуется путем последовательной конденсации ацетатных и пропионатных единиц, образующихся при окислении глюкозы до ацетил-КоА и β -окислении жирных кислот.

Так как выделенные из природных источников микроорганизмы обладают сравнительно низкой антибиотической активностью, их нерационально использовать для масштабного производства. Для повышения биосинтетической активности продуцентов в основном используются следующие способы:

- 1) получение новых штаммов продуцента, которые будут обладать повышенной активностью;
- 2) подбор благоприятных условий культивирования для максимального образования антибиотиков [2].

В нашей работе были использованы такие актиномицеты, как *Streptomyces levoris*, штамм 78, и *Streptomyces imbricatus*, штамм 9М, полученные ранее путем индуцированного мутагенеза. Таким образом, подбор условий культивирования является наиболее рациональным способом повышения биосинтетической активности данных продуцентов. Для успешного решения задач, связанных со сверхсинтезом антибиотика, необходимо получить информацию о механике синтеза молекулы и ферментативных систем, участвующих в синтезе. Данные ферменты могут быть разделены на три группы:

- 1) образующие промежуточные продукты метаболизма (являющиеся исходными для антибиотика, например, ацетил-КоА);
- 2) катализирующие формирование первичных предшественников (например, малонат, метилмалонат);
- 3) участвующие в формировании первичных метаболитов, которые далее включаются в синтез вторичных метаболитов [3].

Ранее уже проводились исследования метаболизма *Streptomyces levoris* и *Streptomyces imbricatus*, в результате чего были выявлены зависимости активности различных ферментов гликолитического, пентозофосфатного путей (ПФП) и цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) от времени культивирования. Помимо этого, было изучено влияние различных факторов на биологическую активность продуцентов. Проведены исследования по изучению влияния физических факторов (аэрации), присутствия некоторых неорганических веществ (солей натрия, фосфора) и органических эндогенных соединений в питательной среде [4].

Известно, что макролактонное кольцо синтезируется с участием метаболитов гликолитического пути утилизации глюкозы [5], поэтому в продолжение работы по поиску наиболее благоприятных условий культивирования продуцентов было решено изучить влияние их солей на биосинтетическую активность *Streptomyces levoris* и *Streptomyces imbricatus*.

Целью работы было изучение роли метаболитов гликолитического пути утилизации глюкозы для усовершенствования культивирования продуцентов.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

- исследовать влияние на антибиотикообразование солей трикарбоновых кислот;
- объяснить причины изменения интенсивности биосинтеза.

Материалы и методы. В работе использовали продуцент макролидного полиенового антибиотика леворина *Streptomyces levoris*, штамм 78 (ВНИИТИАФ) и макролидного неполиенового антибиотика имбрицина *Streptomyces imbricatus*, штамм 9М (ВНИИТИАФ). Культивирование проводили в колбах вместимостью 750 мл с 50 мл ферментационной среды для *Str. levoris* и с 30 мл ферментационной среды для *Str. imbricatus* в шейкере-инкубаторе ES-20/60 (Biosan, Латвия) при $28 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 120 и 96 часов соответственно. Состав ферментационной среды для *Str. levoris* (в г/л): глюкоза – 10, соевая мука – 10, кукурузная мука – 20, NaCl – 5, CaCO_3 – 1, pH среды 7,0-7,2. Состав ферментационной среды для *Str. imbricatus* (в г/л): глюкоза – 50, соевая мука – 20, кукурузная мука – 40, pH среды 7,2-7,4 (pH-метр STARTER 300 (Ohaus, США)). Объем посевного материала составлял 10% от объема среды в обоих случаях. Посевным материалом служил 48-часовой вегетативный мицелий, выращенный в колбах вместимостью 750 мл с 100 мл соево-глюкозной среды при $28 \pm 1^\circ\text{C}$. Состав посевной среды (в г/л): глюкоза – 10, соевая мука – 10, NaCl – 5, CaCO_3 – 1, pH среды естественный. Леворин из культуральной жидкости выделяли методом экстракции диметилформамидом (1:9) в течение 15 минут. Имбрицин из культуральной жидкости выделяли методом экстракции изопропанолом 65% (2:5) в течение 30 минут. Содержание леворина и имбрицина в экстракте определяли спектрофотометрически.

Результаты и обсуждение. В ферментационную среду исследуемых штаммов вносили сукцинат кальция, цитрат натрия в количестве 0,5%, 1,0%, 1,5%, 2,0% для определения их влияния на антибиотикообразование леворина и имбрицина. В качестве контроля для *Str. levoris* и *Str. imbricatus* были использованы стандартные питательные среды.

При наличии в питательной среде сукцината кальция наблюдали увеличение биосинтеза леворина на 15-70 % по отношению к контролю (рис. 2). Наибольший эффект наблюдали при концентрации сукцината 2 % (массо-объемных). Биосинтез леворина увеличивался на 70% по сравнению с контрольными условиями. Можно предположить, что экзогенный сукцинат увеличивает синтез АТФ, который обеспечивает энергией биохимические реакции.

В присутствии в питательной среде цитрата натрия наблюдали увеличение биосинтеза имбрицина до 140% по отношению к контролю (рис. 1) при концентрации соли в среде 1,5% (массо-объемных). Это может быть связано с тем, что цитрат активирует ключевую реакцию синтеза жирных кислот – карбоксилирование ацетил-коА, кроме того цитрат обладает буферными свойствами, что способствует поддержанию оптимального значения pH в процессе культивирования.

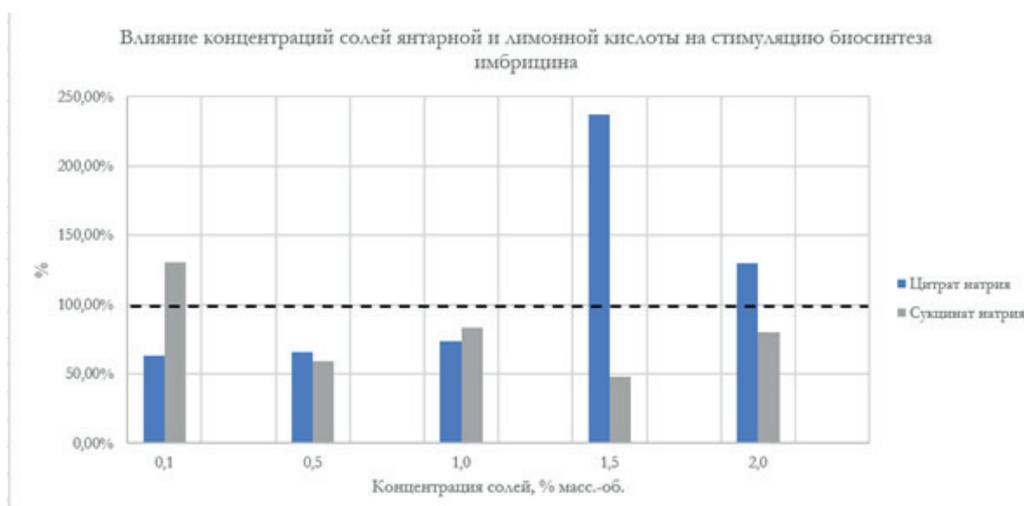


Рисунок 1. Влияние концентраций солей янтарной и лимонной кислоты на биосинтез имбрицина

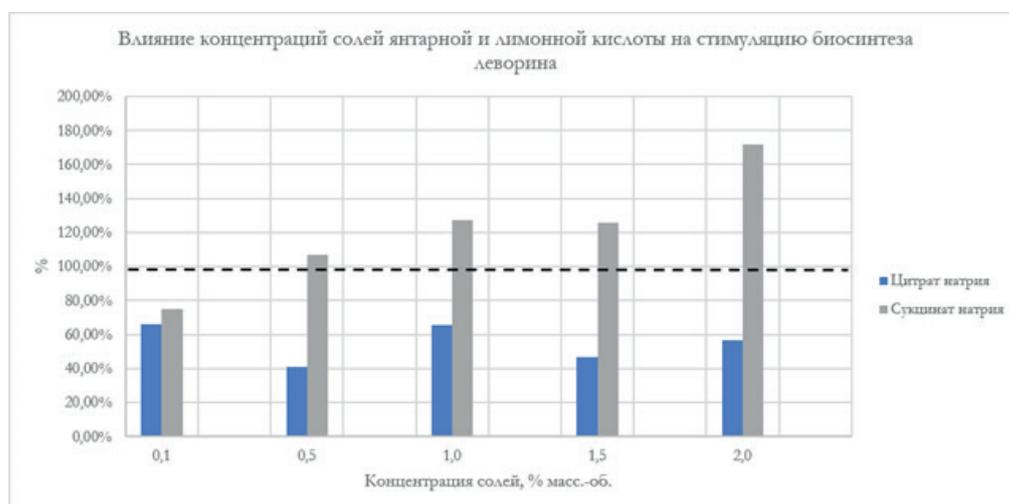


Рисунок 2. Влияние концентраций солей янтарной и лимонной кислоты на биосинтез леворина

Заключение. В ходе работы было исследовано влияние концентраций цитрата и сукцината натрия на выход антибиотиков, обсуждается механизм, посредством которого данные соли регулируют процесс биосинтеза рассматриваемых антибиотиков. Приведены графики влияния концентраций солей янтарной и лимонной кислоты на интенсивность антибиотикообразования.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 62.13.35 Биотехнологическое получение антибиотиков
34.27.19 Рост и культивирование микроорганизмов
31.27.19 Биохимия микроорганизмов

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветаутина А. А., Никитина Е. Т. Противогрибковые полиеновые антибиотики. Алма-Ата: Наука КазССР, 1980. 248 с.
2. Топкова О. В., Яковлева Е. П., Колодяжная В. А. Рост и развитие продуцента имбрицина в условиях ауторегуляции биосинтеза антибиотика // Международная научно-методическая конференция «Сандеровские чтения», посвященная памяти выдающегося отечественного ученого в области технологии лекарств Юрия Карловича Сандера 03-04 февраля 2012 года: сборник научных трудов. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФА, 2012. С. 54.
3. Безбородов А. М. Биохимические основы регуляции синтеза антибиотиков // Механизмы биосинтеза антибиотиков. Москва: Наука, 1986. С. 34-45.
4. Хайруллина С. Н., Палагина М. А. Перспективные области применения продуктов биосинтеза *Streptomyces levoris* и *Streptomyces imbricatus* и основные аспекты регуляции их биосинтеза // Молодая фармация-потенциал будущего: сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 апреля 2022 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2022. С. 636-640.
5. Сухаревич М. Э., Медведева Н. Г., Борисова О. Г., Рыбальченко О. В. Влияние аэрации и редокс-потенциала среды на биосинтез антибиотика имбрицина // Материалы 4-ой Международной конференции «СПИД, рак и родственные проблемы». Санкт-Петербург, 1996. С.104.

SUMMARY

THE ROLE OF METABOLITES OF THE GLYCOLYTIC PATHWAY OF GLUCOSE UTILIZATION IN THE BIOSYNTHESIS OF MACROLIDE ANTIBIOTICS

Palagina M.A., 4th year student, **Khairullina S.N.**, 4th year student,
Simakova M.S., 1st year master, **Kozhushnaya A.V.**, 3^d year student

Scientific advisers: Topkova O.V., Ph.D (biology), associate prof., department of biotechnology
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: mariya.palagina@spcpu.ru

The effect of salts of tricarboxylic acids on the biosynthesis of antibiotics by producers *Streptomyces levoris*, strain 78, and *Streptomyces imbricatus*, strain 9M was studied. Dependences of antibiotic formation in the presence of sodium citrate, sodium succinate in the nutrient medium are derived.

Keywords: regulation of biosynthesis, levorin, imbricin, succinic acid, citric acid, antibiotics.

REFERENCES

1. Vetlugina L. A., Nikitina E. T. Antifungal polyene antibiotics. Alma-Ata: Science KazSSR, 1980. 248 p. (in Russ)
2. Topkova O. V., Jakovleva E. P., Kolodjaznaja V. A. Rost i razvitie producenta imbricina v usloviyah autoreguljicii biosinteza antibiotika // Mezhdunarodnaja nauchno-metodicheskaja konferencija «Sanderovskie chtenija», posvjashhennaja pamjati vydajushhegosja otechestvennogo uchenogo v ob-lasti tehnologii lekarstv Jurija Karlovicha Sanderera 03-04 fevralja 2012 goda: sbornik nauchnyh trudov. Saint-Petersburg: Izd-vo SPHFA, 2012. P. 54. (in Russ)
3. Bezborodov A. M. Biohimicheskie osnovy reguljicii sinteza antibiotikov // Mekhanizmy biosinteza antibiotikov. Moscow: Nauka, 1986. P. 34-45. (in Russ)
4. Khairullina S. N., Palagina M. A. Promising applications of *Streptomyces levoris* and *Streptomyces imbricatus* biosynthesis products and the main aspects of their biosynthesis regulation // Young pharmacy-potential of the future: Collection of materials of the XII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation, Saint-Petersburg, 14 march – 18 april 2022. Saint-Petersburg: Publishing house SPCPU, 2022. P. 636-640. (in Russ)
5. Sukharevich M. E., Medvedeva N. G., Borisova O. G., Rybal'chenko O. V. Vliianie aeratsii i redoks-potentsiala sredy na biosintez antibiotika imbritsina // Materialy 4-oi Mezhdunarodnoi konferentsii «SPID, rak i rodstvennye problemy». Sankt-Peterburg, 1996. p. 104 (in Russ)

ИЗУЧЕНИЕ ВЫДЕЛЕНИЯ КОМПЛЕКСА ФЕРМЕНТОВ ИЗ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ *ASPERGILLUS ORYZAE* НА СОРБЕНТАХ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЫ

Пинясова Е.А., студ. 4 курса

Научный руководитель: **Котова Н.В.**, к.х.н., доцент кафедры биотехнологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14**E-mail:** ekaterina.pinyasova@spcru.ru

В работе представлены результаты экспериментов по изучению равновесных параметров сорбции комплекса ферментов из нативного раствора плесневого гриба *Aspergillus oryzae* на сорбентах различного типа. Показано, что процесс сорбции комплекса ферментов на катионите WK100 проходит с большой емкостью сорбции и высокой избирательностью.

Ключевые слова: нативный раствор, *Aspergillus oryzae*, фермент, сорбция, сорбент, изотерма.

В настоящее время производство ферментов и ферментных препаратов является перспективным и развивающимся направлением промышленной биотехнологии.

Ферменты – это вещества белковой природы, которые отвечают за ускорение различных химических реакций, протекающих в живом организме. Широкое применение энзимов можно объяснить количеством разнообразных свойств, которыми они обладают, такими как высокая специфичность, активность, нетоксичность. [1]

Ферменты имеют широкое применение в различных областях, таких как:

1. Медицина. Протеолитические и амилолитические ферменты используются при расстройстве пищеварения, также применяются в хирургии при лечении гнойных заболеваний, мягких тканей, костей.

2. Пищевая промышленность. Комплекс используется для улучшения свойств готовой продукции, применяется в хлебопечении, в пивоварении, в переработке мясной и рыбной продукции

3. Сельское хозяйство. Ферменты используются для приготовления кормов, а также для улучшения усвоения компонентов корма животными.

4. Бытовая химия. Энзимы применяются для получения моющих средств. Также используются для усиления эффективности в составе стирального порошка.

5. Легкая промышленность. Широко применяются в текстильной и кожевенной промышленности для изготовления высококачественного изделия. [2]

Для получения биологически активных веществ используются органы и ткани животных, растений, специальные штаммы микроорганизмов. Выделение ферментов из источников растительного и животного сырья – процесс, требующий большого количества как трудовых, так и материальных затрат, поэтому в качестве более простого и экономичного источника получения ферментов используют микроорганизмы. Среди микроорганизмов особое место занимают плесневые грибы, а именно – *Aspergillus oryzae* [2]. Данный гриб широко распространен в природе; основное место его обитания – почва. Аспергиллы являются аэробами и оптимальной температурой для большинства служит 25-30°C. *Aspergillus oryzae* образуют комплекс ферментов, имеющий ценное промышленное значение.

В технологии получения биологически активных веществ микробиологическим синтезом можно выделить два основных этапа. Первый этап – это ферментация, процесс культивирования микроорганизма-продуцента в определённых условиях и образование целевого продукта. Второй этап – выделение целевого продукта и его химическая очистка.

Целью работы является изучение равновесных параметров сорбции комплекса ферментов из нативного раствора *Aspergillus oryzae* на сорбентах различной структуры.

Задачи работы:

- наработка культуральной жидкости *Asp. Oryzae*;
- изучение процесса сорбции комплекса ферментов в статических условиях;
- построение изотерм сорбции и расчет коэффициента распределения.

Материалы и методы. При культивировании *Aspergillus oryzae* использовали глубинный метод ферментации в колбах Эрленмейера при непрерывном перемешивании в течение 72 часов, соблюдая оптимальные условия выращивания – температуру 28±1 °C.

Глубинным культивированием называют такой процесс, при котором клетки микроорганизма равномерно распределяются по всему объёму жидкости, данный способ является наиболее распространённым.

В качестве питательной среды была применима жидкая питательная среда, с содержанием в ней всех необходимых для роста данного гриба компонентов.

Для биосинтеза *Aspergillus oryzae* источником углерода служит глюкоза и крахмал, из минеральных источников азота используется серноокислый аммоний, а в качестве органического источника азота применяется соевая мука.

Была проведена наработка культуральной жидкости гриба *Aspergillus oryzae*, активности ферментов в которой составляют: α-амилаза – 4296,5±24 АЕ/мл, кислая протеаза – 113,8±10 мкАУ/мл, липаза – 64,6±11,8 мА.

Была проведена подготовка сорбентов к работе. Для этого навески сухих сорбентов на сутки заливали 0,2н NaOH, после чего щелочь сливали, сорбенты промывали очищенной водой до нейтрального значения pH и помещали в рас-

твор 0,2н HCl на сутки. Далее промывали сорбенты водой до pH=6,0. После этого сорбенты уравнивали в течение 1 часа фосфатно-цитратным буфером со значениями pH= 4,0. Данное значение pH было выбрано, исходя из опыта, проведенного ранее. Далее катиониты отфильтровали и высушили. Ранее были подобраны оптимальные условия проведения процесса сорбции данных ферментах на катионитах WK100, С-115Е, КБ-4П-2, а именно pH=4.

В работе были использованы следующие сорбенты:

WK-100- слабокислый катионит (функциональные группы COO-) фирмы Diaion

С-115Е- слабокислый катионит (функциональные группы SO₃H-) фирмы Purolite

КБ-4П-2- карбоксильный катионит гелевой структуры (функциональные группы COO-) [4]

Характеристика сорбентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика используемых сорбентов

Сорбент	Средний радиус зерна	Структура	Внешний вид	Функциональные группы
С-115Е	0,4	Макропористая	Сферические, светло-серого цвета	SO ₃ H
WK100	0,4	Макропористая	Сферические, белого цвета	COO ⁻
КБ-4П-2	0,315-1,6	Гелевая	Сферические, от белого до желтого цвета	COO ⁻

Изначально определили концентрацию белка в исходном нативном растворе по методу Лоури, данный метод заключается в образовании окрашенных продуктов, интенсивность окраски которых определяется спектрофотометрически при длине волны 750 нм.

Метод определения амилолитической активности основан на количественном определении прогидролизованного крахмала в результате его гидролиза ферментами амилолитического комплекса до декстринов различной молекулярной массы в стандартных условиях (температура 30°C, значение pH 4,7 – для грибных альфа-амилаз, продолжительность гидролиза 10 мин).

Протеолитическую активность определяли по методу Ансона с использованием в качестве субстрата раствор бычьего гемоглобина.

Методика определения липолитической активности основана на титриметрическом определении количества жирных кислот, которые образуются при гидролизе субстрата – подсолнечного масла ферментом в составе анализируемого нативного раствора.

Сорбцию нативного раствора проводили во флаконах на 10 мл, использовались образцы нативного раствора в объеме 7 мл, навеска сорбента 0,014г, из расчета 2 мг в 1 мл раствора. Процесс сорбции проводился при постоянном перемешивании на шейкере CERTOMAT МОП (n=200 об/мин) в течение 24 часов. Значение pH=4 выбрали, исходя из опыта, приведенного ранее. Для изучения равновесных параметров сорбции исходный раствор готовили в разных концентрациях (без разведения, разведение водой очищенной 1:1; 1:2; 1:3; 1:4). Сорбцию проводили в статических условиях. После проведения процесса определяли остаточную концентрацию белка в растворе по методу Лоури.[3]

Далее рассчитывали емкость сорбции по формуле (1).

$$m = \frac{C_{исх} - C_{равн}}{n_{cc}} * V_{пр}, \frac{мг}{г} \quad (1)$$

C_{исх} – концентрация ферментов в исходном растворе, мг/мл,

C_{равн} – концентрация ферментов в растворе после сорбции, мг/мл

V_{пр} – объем пробы,

n_{cc} – навеска сухого сорбента.

Результаты и обсуждение. На основании экспериментальных данных и расчета емкости сорбции были построены изотермы сорбции, которые представляют собой зависимость равновесных концентраций веществ в сорбенте от равновесной концентрации вещества в растворе (рис. 1-3) [5]. Также были рассчитаны коэффициенты распределения Kd (мг/мл).

Экспериментальные данные для построения изотерм приведены в таблице 2, где C_{ост} – остаточная концентрация белка в растворе, мг/мл; m – емкость сорбции, мл/г.

Таблица 2 – Экспериментальные данные при проведении сорбции в статических условия

Сорбент	C _{ост} , мг/мл	m, мл/г
WK100	2,3±0,4	1100±10
	3,7±0,02	975±14
	5,1±0,01	700±12
	6,0±0,05	550±10

Сорбент	$C_{ост}$, мг/мл	m , мг/г
С-115Е	$2,2 \pm 0,05$	130 ± 12
	$3,9 \pm 0,04$	225 ± 17
	$5,4 \pm 0,01$	280 ± 15
	$7 \pm 0,06$	330 ± 10
КБ-4П-2	$1,5 \pm 0,04$	170 ± 12
	$2,3 \pm 0,06$	281 ± 10
	$3,6 \pm 0,01$	570 ± 10
	$6 \pm 0,02$	710 ± 17

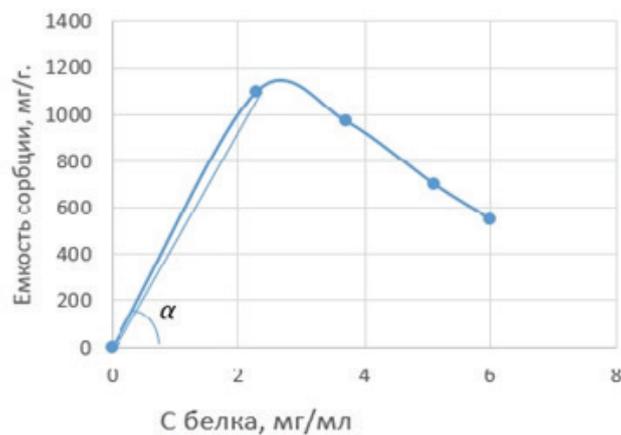


Рисунок 1. Изотерма сорбции ферментного комплекса на катионите WK-100

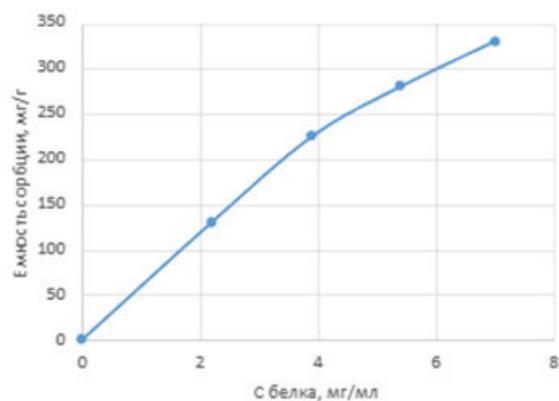


Рисунок 2. Изотерма сорбции ферментного комплекса на катионите С-115Е

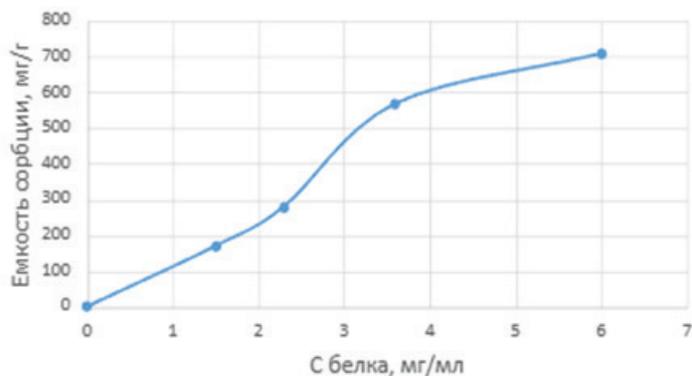


Рисунок 3. Изотерма сорбции ферментного комплекса на катионите КБ-4П-2

В таблице 3 представлены значения коэффициентов распределения на различных сорбентах.

Таблица 3 – Значение емкости сорбции и коэффициента распределения на различных сорбентах

Сорбент	K_d , мл/г	m, ЕД/г
WK100	181	1100±14
C-115E	47	330±12
КБ-4П-2	118	710±10

По результатам опыта можно сделать вывод, что сорбция ферментов на катионите C-115E имеет вид модели Ленгмюра. Данный вид изотермы характеризуется тем, то каждая молекула сорбируется на отдельном сорбционном центре, молекулы расположены близко друг к другу.

Сорбция комплекса ферментов на сорбенте КБ-4П-2 описывается кооперативной изотермой. В данном случае процесс сорбции первых молекул затруднен, но первые молекулы способствуют сорбированию последующих, после чего происходит мгновенная сорбция – кооперативный эффект. Показано, что процесс сорбции ферментов на катионите WK100 проходит с большой избирательностью, о чем свидетельствует высокий коэффициент распределения, который в 2-3 раза превышает полученные значения на катионитах C-115E, КБ-4П-2. Таким образом, высокая избирательность и емкость сорбции ферментов на сорбенте WK100 дает возможность считать его перспективным для дальнейшего изучения.

Заключение. Подобраны оптимальные условия проведения процесса сорбции комплекса ферментов на сорбентах катионитах C-115E, WK100 и КБ-4П-2. Показано, что процесс сорбции комплекса ферментов на катионите WK100 проходит с большой емкостью сорбции и высокой избирательностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пархоменко И. М. Ферменты // Фонд знаний «Ломоносов». URL: <http://www.lomonosov-fund.ru/enc/ru/encyclopedia:0129425:article> (Дата обращения: 14.02.2023)
2. Головина Л. А. Разработка сорбционно-хроматографического метода выделения ферментов (кислая протеаза, липаза, α -амилаза) из культуральной жидкости *Aspergillus oryzae* // Молодая Фармация – Потенциал Будущего 2022: сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 2022 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2022. Т. 1. С. 615-619.
3. Хлынина Н. Г., Алексейко И. С. Изучение сорбционных свойств сорбентов в статических условиях // Вестник КрасГАУ. 2008. N 1. С.92-99
4. ГОСТ 20298-74. Смолы ионообменные. Катиониты. Технические условия. Взамен ГОСТ 13505-68, ГОСТ 5.1428-72. Введ. С 01.01.76. по 01.01.96. Москва: ИПК Изд-во стандартов, 2003. 15 с.
5. Холодаева С. В., Пятизбынцев Т. А., Изучение процесса сорбции кокарбоксилызы в статических условиях на сорбентах различного типа // Молодая Фармация – Потенциал Будущего 2022 : сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 2022 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2022. Т. 1. С. 589-596.

SUMMARY

STUDY THE ISOLATION OF AN ENZYME COMPLEX FROM THE NATIVE SOLUTION OF *ASPERGILLUS ORYZAE* ON SORBENTS OF VARIOUS STRUCTURES

Pinyasova E.A., 4th year student

Academic advise: **Kotova N.V.**, Ph.D (chemistry), associate prof., department of biotechnology, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popova, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: ekaterina.pinyasova@spcpu.ru

The paper presents the results of experiments to study the equilibrium parameters of the sorption of an enzyme complex from a native solution of the mold fungus *Aspergillus oryzae* on sorbents of various types. Identified that WK100, C-115E, KB-4P-2 cationites can be proposed for the development of a sorption-chromatographic method for isolation and purification of an enzyme complex.

Keywords: *native solution, Aspergillus oryzae, enzyme, sorption, sorbent, isotherm.*

REFERENCES

1. Parkhomenko I. M. Fermenty // Fond znaniy «Lomonosov». Available at: <http://www.lomonosov-fund.ru/enc/ru/encyclopedia:0129425:article> (In Russ) (Accessed: 14.02.2023)
2. Golovina L. A., Development of a sorption-chromatographic method for the isolation of enzymes (acid protease, lipase, α -amylase) from *Aspergillus oryzae* native solution // Young pharmacy-potential of the future: Collection of materials of the XII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation, Saint-Petersburg, 14 march – 18 april 2022, Saint-Petersburg: SPCPU, 2022. Vol. 1. P. 615-619. (In Russ)
3. Khlynina N. G., Alekseko I. S. Study of sorption properties of sorbents under static conditions // Bulletin of KrasGAU. 2008. N 1. P. 92-99. (In Russ)

4. GOST 20298-74. Ion-exchange resins. Cationites. Technical conditions. – Instead of GOST 13505-68, GOST 5.1428- 72. Introduction. From 01.01.76. to 01.01.96. The State Committee of Standards of the Council of Ministers of the USSR from 21.11.74. Moscow: StangartGOST, 2003. 15 p. (In Russ)

5. Kholodaeva S. V., Pyatizbyantsev T. A., Studying the process of cocarboxylase sorption under static conditions on sorbents of various types // Young pharmacy-potential of the future: Collection of materials of the XII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation, Saint-Petersburg, 14 march – 18 april 2022, Saint-Petersburg: SPCPU, 2022.. Vol. 1. P. 589-596. (In Russ)

УДК 615.012.6

СТРАТЕГИЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА БАНКОВ КЛЕТОК *E. COLI*, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА РЕКОМБИНАНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Писевич М.М., маг. 2 года обучения

Руководитель: **Рабдано С.О.**, к.ф.-м.н., Руководитель Центра исследований и разработки СПбНИИВС
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: pisevich.mihail@spcpu.ru

Создание банков клеток штамма-продуцента является важнейшим этапом, закладывающим фундамент биотехнологического процесса. В данной работе для банков клеток штамма-продуцента *E.coli*, разработанного для производства антигена вакцины против ВПЧ, была подобрана стратегия по характеристике, включающая 15 показателей. Выбранные характеристики соответствуют всем требованиям существующих нормативных документов РФ для лекарственных препаратов, получаемых по технологии рекомбинантной ДНК, и также дополнительно включают показатели критически важные в производственном процессе на платформе *E. coli*.

Ключевые слова: *главный банк клеток, рабочий банк клеток, характеристика банка клеток, ГБК, РБК.*

Во всех биотехнологических производствах и лабораториях, где используется технология микробиологического синтеза, существует необходимость создания банков штаммов-продуцентов. Фармакопей РФ рекомендует использовать следующую систему банков клеток. Последовательные серии продукции производят из клеточных культур, принадлежащих главному банку клеток, который полностью охарактеризован на подлинность и отсутствие загрязнений. Некоторое количество криопробирок главного банка клеток используется для формирования рабочего банка клеток. Система банков клеток аттестуется (валидируется). Одним из важных параметров является количество удвоений бактерий без потери качества целевого продукта. Главный банк клеток (master cell bank, ГБК, МСВ): культура клеток, полностью охарактеризованная на подлинность и отсутствие загрязнений, распределенная по криопробиркам в процессе одной операции таким образом, чтобы обеспечивались ее однородность и стабильность. Как правило, главный банк клеток хранится при температуре ниже минус 80 °С в низкотемпературных морозильниках или в емкостях с жидким азотом. Рабочий банк клеток (working cell bank, РБК, WCB): культура клеток, получаемая из главного банка клеток для приготовления производственных культур клеток. Рабочие банки клеток хранят при том же режиме, что и главный банк клеток.

Поскольку модифицированные бактерии *E. coli* используются, как платформа для биотехнологического синтеза целевых белков, которые в дальнейшем напрямую воздействуют на здоровье или организм человека, возникает важный вопрос контроля и характеристики подлинности выбранного штамма-продуцента. Целью данной работы является выбор контрольных точек для характеристики ГБК и РБК штамма-продуцента *E. coli*, разработанного для производства антигена вакцины против ВПЧ.

Характеристика главного банка клеток

При характеристике главного банка клеток необходимо провести все возможные контроли, которые подтвердят подлинность именно того клона продуцента, который был выбран при закладке банка для производства целевого продукта. Характеристика банка клеток регламентируется в первую очередь Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №89, а также общими фармакопейными статьями ГФ РФ. Данные нормативные документы требуют обязательного проведения следующих испытаний [1].

Испытания на подлинность

При проверке подлинности могут быть оценены фенотипические и генотипические характеристики, которые были установлены при разработке препарата. Не обязательно проводить все возможные испытания, однако объем выполненных испытаний должен быть обоснован. Испытания на подлинность обычно проводятся в отношении ГБК. Кроме того, ограниченный объем испытаний на подлинность, как правило, проводится в отношении каждого РБК.

Испытания на чистоту

Важнейшим (критичным) аспектом разработки клеточной линии и создания банка клеток является оценка биологической чистоты ГБК и РБК, то есть доказательство того, что они свободны от посторонних микробных и клеточных контаминантов. При планировании и проведении этих испытаний необходимо учитывать влияние селективных агентов и антибиотиков на обнаружение посторонних микробных контаминантов.

Стабильность клеточного субстрата

Одним из направлений изучения характеристик клеток является установление их пригодности для целевого использования в производстве. Существуют две проблемы, связанные со стабильностью клеточного субстрата: постоянство производства целевого продукта и сохранение производительности при его хранении в определенных условиях.

Так же необходимо описать происхождение нуклеотидной последовательности, кодирующей белок. Это описание должно включать идентификацию и источник клеток, из которых получена последовательность нуклеотидов. Необходимо приложить описание методов, применявшихся для получения ДНК, кодирующей белок.

Необходимо представить подробное описание этапов сборки экспрессионной конструкции. Это описание должно включать источник и функцию компонентов конструкции, например, ориджинов (точек начала) репликации, генов антибиотикорезистентности, промоторов, энхансеров, а также является ли белок продуктом слияния (химерным). Необходимо представить подробную карту компонентов и полную последовательность плазмиды с указанием участков, секвенированных в ходе создания конструкции, и участков, последовательность которых была взята из литературных данных. Необходимо указать другие экспрессирующиеся белки, кодируемые этой плазмидой. Определить количество копий плазмиды, несущий целевой ген. При помощи секвенирования ДНК необходимо определить нуклеотидную последовательность участка, кодирующего целевой ген, а также связанные с ним фланкирующие управляющие области, введенные в вектор, включая области в точках лигирования.

Следует представить описание метода введения экспрессирующей конструкции в клетку-хозяина. Кроме того, необходимо подробно описать методы, использованные для амплификации экспрессирующей конструкции, и критерии отбора клона клеток в качестве будущего продуцента [2].

В литературе широко освещается проблема аттестации клеточных линий штаммов-продуцентов. Большое значение в этой проблеме имеет использование валидируемых методов, для доказательства надежности и достоверности полученной этими методами информации. Основные определяемые характеристики, указанные в зарубежной литературе – это определение культурной идентичности, клеточная морфология и жизнеспособность, целостность и неизменность целевого гена, количество копий клонированной плазмиды [3].

В настоящее время нет общепринятого стандарта характеризации банка клеток. В каждом случае модель контроля качества подбирается индивидуально и основывается на адекватность и полноте получаемых знаний, но есть необходимый минимум полученной информации, который обеспечит устойчивые характеристики качества лекарственного препарата. Определение критически важных параметров является целью разработки модели характеризации банка клеток [4, 5].

Также, в большинстве статей, авторы указывают на меньшие требования при характеризации рабочего банка клеток, при охарактеризованном главном банке. Это логично, так как рабочий банк клеток закладывается из главного банка клеток и стоит уделить внимание тем контрольным точкам, которые могли измениться или наиболее критичны.

При сравнении требований основных фармакопей к клеточным субстратам выделяются следующие параметры [4]:

Таблица

ГФ РФ XIV ОФС 1.7.2.0011.15	ФСША 42-НФ 37	ЕФ 10.0/ГФ РБ II 5.2.3
1. Наименование	1. Подлинность	1. Подлинность
2. Шифр КЛ	2. Стерильность (в том числе микоплазмы)	2. Стерильность (в том числе микоплазмы)
3. Происхождение КЛ	3. Вирусная безопасность	3. Вирусная безопасность
4. Запас клеток	4. Кинетика роста и время удвоения популяции	4. Кинетика роста и время удвоения популяции
5. Номер пассажа и дата закладки клеток на хранение	5. Морфология	5. Морфология
6. Условия криоконсервации, режим хранения и жизнеспособность после размораживания	6. Процент слияния при пассировании	6. Кариотип
7. Параметры культивирования	7. Количество клеток	7. Стабильность биологических свойств (количество рекомендованных пассажей)
8. Подлинность	8. Жизнеспособность (до и после криоконсервации)	8. Хромосомная стабильность
9. Стерильность (в том числе микоплазмы)	9. Фенотипическая экспрессия желательных и нежелательных маркеров (до и после криоконсервации)	
10. Вирусная безопасность	10. Мониторинг уникальных биохимических маркеров (до и после криоконсервации)	
11. Морфология	11. Оценка функциональной активности (до и после криоконсервации)	
12. Хромосомная стабильность	12. Анализ экспрессии генов и белков (до и после криоконсервации)	
13. Туморогенность (если применимо)	13. Экспрессия иммунных антигенов гистосовместимости (HLA/МНС)	
14. Онкогенность (если применимо)	14. Молекулярная аутентификация	
15. Стабильность биологических свойств	15. Хромосомная стабильность	
16. Сфера применения		

В литературе, различные авторы придерживаются стратегий рекомендованными разными фармакопеями, а конкретный выбор методов и набор контрольных точек определяется в зависимости от области применения и цели использования целевого продукта [6, 7, 8, 9, 10].

Основываясь на полученной информации, нами были предложены следующие контрольные точки для контроля качества (аттестации) банков клеток *E. coli*, экспрессирующих рекомбинантные белки с использованием фагового промотора Т7.

- 1) Внешний вид, норма: замороженная жидкость светло-жёлтого цвета; метод контроля: визуальный.
- 2) Характеристики роста, норма: при посеве на агар Мак-Конки вырастают кирпично-красные колонии, могут быть окружены зонами выпавшей в осадок желчи, на среде №4 – малиновые или розовые колонии с металлическим блеском, окруженные зонами малинового цвета; метод контроля: ОФС.1.2.4.0002.18 Микробиологическая чистота.
- 3) Морфологические характеристики, норма: грамотрицательные, палочковидные, не спорообразующие бактерии; метод контроля: микроскопия, окрашивание по Грамму.
- 4) Устойчивость к антибиотикам, норма: штамм способен расти в присутствии канамицина на агаре LB; метод контроля: посев на твёрдую питательную среду, содержащую канамицин.
- 5) Подлинность штамма-продуцента, норма: культура продуцирует рекомбинантный белок кандидат против ВПЧ; метод контроля: электрофорез в полиакриламидном геле.
- 6) Генотипические характеристики, норма: нуклеотидные последовательности генов: lacI, PlacUV5, lacZ, T7RNAP, pArm, Xis, Ea8.5, Ead_Ea22, TraR/DksA, YgaJ, bet, pFtsH, RPN, LexA методом Сэнгера в выделенной геномной ДНК обнаруживаются прочтения последовательностей, соответствующие генам; метод контроля: анализ нуклеотидной последовательности методом Сэнгера.
- 7) Копийность плазмиды, норма: не менее 20 копий плазмиды на 1 клетку; метод контроля: полимеразная цепная реакция в реальном времени.

8) Последовательность управляющих генетических конструкций, норма: нуклеотидные последовательности генов Т7-промотора, Т7-терминатора, lac-оператора, сайта связывания рибосомы и гена резистивности к ампициллину, расположенные на плазмидном векторе, должны соответствовать последовательностям:

Т7-терминатор: СAAAAAAAAACCCCTCAAGACCCGTTTAGAGGCCCCAAGGGGTATGCTAG;

Т7-промотор: CCTATAGTGAGTTCGTATTG;

lac-оператор: GGAATTGTTATCCGCTCACAATTCC;

сайт связывания рибосомы: CTCCTT;

ген резистивности к канамицину:

ATGAGCCATATTTCAACGGGAAACGTCCTGCTCTAGGCCCGCATTAATAATCCAACATGGAT
GCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTCGGGCAATCAGGTGCGACAATC
TATCGATTTGATGGGAAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGC
GTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCTGACGGAATTTATGCCT
CTTCCGACCATCAAGCATTTATCCGTACTCCTGATGATGCATGGTACTCACCACACTGCG
ATCCCCGGGAAAACAGCATTCAGGTATTAGAAGAATATCCTGATTCAGGTGAAAATATT
GTTGATGCGCTGGCAGTGTTCTGCGCCGGTTGCATTTCGATTCCTGTGTTGTAATTTGTCT
TTAACAGCGATCGCGTATTTCGTTCTCGCTCAGGCCGCAATCACGAATGAATAACGGTGTG
GTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAA
GAAATGCATAAACTTTTGCCATTCTCACCAGGATTCAGTCGTCACATCATGGTGATTTCTCA
CTTGATAACCTTATTTTTCGACGAGGGGAAAATTAATAGGTTGATTTGATGTTGGACGAGTC
GGAATCGCAGACCGATACCAGGATCTTCCATCCTATGGAACTGCCTCGGTGAGTTTCT
CCTTCATTAACAGAAACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAA
TTGCAGTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAA.

Метод контроля: анализ нуклеотидной последовательности методом Сэнгера;

9) Стабильность последовательностей управляющих генетических конструкций; норма: после 10 пассажей нуклеотидные последовательности генов Т7-промотора, Т7-терминатора, lac-оператора, сайта связывания рибосомы и гена резистивности к канамицину, расположенные на плазмидном векторе, должны соответствовать изначальным последовательностям на 1 пассаже; метод контроля: анализ нуклеотидной последовательности методом Сэнгера.

10) Чистота культуры, норма: отсутствие посторонних микроорганизмов; метод контроля: микробиологическая чистота.

11) Отсутствие микоплазм, норма: отсутствие микоплазмы; метод контроля: испытание на присутствие микоплазм.

12) Нуклеотидная последовательность гена целевого белка, норма: нуклеотидная последовательность гена, кодирующего белок ВПЧ, должна соответствовать теоретической последовательности; метод контроля: анализ нуклеотидной последовательности методом Сэнгера.

13) Стабильность нуклеотидной последовательности гена целевого белка, норма: после 10 пассажа нуклеотидная последовательность гена, кодирующего белок ВПЧ, должна соответствовать теоретической последовательности; метод контроля: анализ нуклеотидной последовательности методом Сэнгера.

14) Маркировка, норма: этикетка на упаковке должна содержать наименование штамма, номер серии, дату создания, размер серии, номер криопробирки, условия хранения, срок годности, ФИО ответственного; метод контроля: визуальный.

15) Упаковка, норма: криопробирка пластиковая, упакованная в криостатив; метод контроля: визуальный.

Основываясь на выбранных контрольных точках был охарактеризован главный банк клеток штамма-продуцента *E.coli*, несущий плазмиду с геном, кодирующую белок-антиген для вакцины против ВПЧ.

Характеризация рабочего банка клеток

Рабочий банк клеток предполагает создание коллекции из аттестованного главного банка клеток. Так как родительская колония уже имеет обоснованную характеристику, можно исключить такие контрольные точки [3, 11, 12]:

- генотипические характеристики;
- копияемость плазмиды;
- последовательность управляющих генетических конструкций;
- стабильность последовательностей управляющих генетических конструкций.

В характеристике рабочего банка клеток следует сделать акцент на подтверждение гена целевого белка и его стабильности. Остальные контрольные точки характеристики РБК идентичны ГБК. Это обусловлено тем, что колония из РБК подвергается множественным пересевам во время биотехнологического процесса и необходимо исключить риск возникновения мутаций в гене целевого белка на протяжении всего биотехнологического процесса.

В работе предложен набор методов характеристики банка клеток, позволяющий уверенно идентифицировать выбранную колонию. Преимущества данного подхода характеристики банка заключается в том, что полученная информация, по данным контрольным точкам, дает исчерпывающие ответы на три основных вопроса, поставленных в ОФС, а именно: характеристика подлинности, чистоты штамма-производителя и стабильности генетических конструкций. Исключение таких рисков, как мутации и делеции в управляющих последовательностях, последовательности целевого продукта, обязательны, так как могут снизить иммуногенность, а также вызвать побочные реакции на организм пациента. Подтверждение стабильности генетических конструкций очень важно для биотехнологического производства, так как в процессе производства культура подвергается множествам пассажей. Соответствие ГБК и РБК всем контрольным точкам обеспечивает воспроизводимость биотехнологического процесса.

Выборный подход к контролю банков клеток минимизирует риски, связанные с продуцентом, что также улучшает качество готовой продукции и повышает эффективность производственного процесса. Возможным недостатком данной схемы является сложность проводимых исследований и высокие требования к квалификации персонала, однако ведущие образовательные организации в области фармацевтики дают необходимое образование.

Заключение. Предложенные контрольные точки позволяют достичь поставленную цель необходимой и достаточной характеристики ГБК и РБК штамма-производителя *E. coli*, несущего ген, кодирующий один из вариантов антигена вакцины против ВПЧ. Данная модель включает все необходимые параметры, требуемые фармакопейными статьями, а также дает достаточные для производственного процесса знания о заложенных банках клеток.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (в ред. решения Совета Евразийской экономической комиссии от 15.07.2022 N 110): решение Совета Евразийской экономической комиссии N 89 от 3 ноября 2016 г. // Альта-Софт: сайт. URL: <https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0089/> (Дата обращения: 10.02.2023)
2. ОФС.1.7.2.0011.15 Требования к клеточным культурам-субстратам производства иммунобиологических лекарственных препаратов // Государственная фармакопея РФ. XIII изд. Том II. Москва, 2015. С. 672-688. URL: <https://docs.ruscml.ru/feml/pharma/v13/vol2/#672> (Дата обращения: 10.02.2023)
3. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Points to consider in the characterization of cell lines used to produce biologicals. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Rockville, 1993. P.1-25.
4. Водякова М. А., Сайфутдинова А. Р., Мельникова Е. В., Олефир Ю. В. Сравнение требований фармакопей мира к качеству клеточных линий // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020. Т. 20. N 3. С. 159-173.
5. Sahoo N., Choudhury K., Manchikanti P. Manufacturing of biodrugs: need for harmonization in regulatory standards // Biodrugs. 2009. Vol. 23. P. 217-229.
6. Day J. G., Stacey G. N. Biobanking //Molecular biotechnology. 2008. Vol. 40. P. 202-213.
7. Guidance D. Guidance for industry: characterization and qualification of cell substrates and other biological starting materials used in the production of viral vaccines for the prevention and treatment of infectious diseases // Biotechnology Law Report. 2006. Vol. 25. N 6. P. 697-723.
8. Plavsic M. Q5D derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products // ICH Quality Guidelines: An Implementation Guide. 2017. P. 375-393.
9. Schiff L.J. Review: production, characterization, and testing of banked mammalian cell substrates used to produce biological products // In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2005 Vol.41. N 3-4. P. 65-70. doi: 10.1290/0503024.1
10. Sinha J. [et al.]. Cell bank characterization and fermentation optimization for production of recombinant heavy chain C-terminal fragment of botulinum neurotoxin serotype E (rBoNTE (Hc): Antigen E) by *Pichia pastoris* // Journal of biotechnology. 2007. Vol. 127. N. 3. P. 462-474.
11. Serrano-Díaz A. [et al.]. Production of a Human Papillomavirus Type 18-His-tag-L1 protein by a working cell bank of *Escherichia coli* BL21 (DE-3) // Revista CENIC Ciencias Biológicas. 2021. Vol. 52. N 1. P. 011-017.
12. Sobolewska-Ruta A., Zaleski P. Cell banks preparation in biopharmaceuticals production // Postępy Mikrobiologii-Advancements of Microbiology. 2019. Vol. 58. N 1. P. 87-100.

13. Гвоздева Е. С., Дейнеко Е. В., Загорская А. А., Сидорчук Ю. В., Уварова Е. А., Пермякова Н. В. Практикум по генетической инженерии и молекулярной биологии растений. Томск: Томский государственный университет, 2012. 96 с.
14. Гончарова О. В., Чугунова Н. М. Обеспечение стабильности процессов культивирования штаммов *E. COLI* – продуцентов рекомбинантных цитокинов // Современные наукоемкие технологии. 2006. N 8. P. 77-78.
15. Shannon J. E., Macy M. L. Freezing, storage, and recovery of cell stocks // Tissue Culture. Academic Press. 1973. P. 712-718.
16. Stacey G. Fundamental issues for cell-line banks in biotechnology and regulatory affairs // Life in the frozen state. CRC Press, 2004. P. 463-478.

SUMMARY

QUALITY CONTROL STRATEGY OF *E. COLI* CELL BANKS USED FOR THE PRODUCTION OF RECOMBINANT DRUGS.

Pisevich M.M., M.S. 2 years

Head: **Rabdano S.O.**, PhD, Head of the Center for Research and Development of SPbNIIVS

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: pisevich.mihail@spccpu.ru

The production of cell banks of the producer strain is the most important step that lays the foundation for the biotechnological process. In this study, for the cell banks of the *E. coli* producer strain developed for the production of the HPV vaccine antigen, a characterization strategy was selected that included 15 parameters. The selected characteristics meet all the requirements of the existing regulatory documents of the Russian Federation for drugs obtained using recombinant DNA technology, and additionally include indicators that are critical in the production process on the *E. coli* platform.

Keywords: *main cell bank, working cell bank, cell bank characterization, MCB, WCB.*

REFERENCES

1. On Approval of the Rules for Research of Biological Medicines of the Eurasian Economic Union» (as amended by Decision N 110 of the Council of the Eurasian Economic Commission of 15.07.2022): decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016. N 89 // Alta-Soft: website. Available at: <https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0089/> (Accessed: 10.02.2023) (In Russ)
2. FDA.1.7.2.0011.15 Requirements to cell culture substrates for production of immunobiological medicines // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed. Vol. 2. Moscow, 2015. P. 672-688. Available at: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v13/vol2/#672> (Accessed: 10.02.2023) (In Russ)
3. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Points to consider in the characterization of cell lines used to produce biologicals. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Rockville, 1993. P.1-25.
4. Vodyakova M A, Sayfutdinova A R, Melnikova E. V., Olefir Y. V. Comparison of requirements of world pharmacopoeias to quality of cell lines // BIopreparations. Prevention, diagnosis, treatment. 2020. N 3 P. 159-173 (In Russ)
5. Sahoo N., Choudhury K., Manchikanti P. Manufacturing of biodrugs: need for harmonization in regulatory standards // Biodrugs. 2009. Vol. 23. P. 217-229.
6. Day J. G., Stacey G. N. Biobanking // Molecular biotechnology. 2008. Vol. 40. P. 202-213.
7. Guidance D. Guidance for industry: characterization and qualification of cell substrates and other biological starting materials used in the production of viral vaccines for the prevention and treatment of infectious diseases //Biotechnology Law Report. 2006. Vol. 25. N 6. P. 697-723.
8. Plavsic M. Q5D derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products // ICH Quality Guidelines: An Implementation Guide. 2017. P. 375-393.
9. Schiff L. J. Review: production, characterization, and testing of banked mammalian cell substrates used to produce biological products // In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2005 Vol.41. N 3-4. P. 65-70. doi: 10.1290/0503024.1
10. Sinha J. [et al.]. Cell bank characterization and fermentation optimization for production of recombinant heavy chain C-terminal fragment of botulinum neurotoxin serotype E (rBoNTE (Hc): Antigen E) by *Pichia pastoris* // Journal of biotechnology. 2007. Vol. 127. N. 3. P. 462-474.
11. Serrano-Díaz A. et al. Production of a Human Papillomavirus Type 18-His-tag-L1 protein by a working cell bank of *Escherichia coli* BL21 (DE-3) // Revista CENIC Ciencias Biológicas. 2021. Vol. 52. N 1. P. 011-017.
12. Sobolewska-Ruta A., Zaleski P. Cell banks preparation in biopharmaceuticals production //Postępy Mikrobiologii-Advancements of Microbiology. 2019. Vol. 58. N 1. P. 87-100.14.
13. Gvozdeva E. S., Deineko E. V., Zagorskaya A. A., Sidorchuk A. V., Uvarova E. A., Permyakova N. V. Workshop on genetic engineering and molecular biology of plants. Tomsk: Tomsk State University, 2012. 96 p (In Russ)
14. Goncharova O. V., Chugunova N. M. Ensuring the stability of cultivation of *E. COLI* strains – producers of recombinant cytokines // Modern Science-Intensive Technologies. 2006. N 8. P. 77-78 (In Russ)
15. Shannon J. E., Macy M. L. Freezing, storage, and recovery of cell stocks // Tissue Culture. Academic Press, 1973. P. 712-718.
16. Stacey G. Fundamental issues for cell-line banks in biotechnology and regulatory affairs //Life in the frozen state. CRC Press, 2004. P. 463-478.

УДК 581.1+602.3:57.086.83

РАЗВИТИЕ МЕТОДА КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК И ТКАНЕЙ ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ**Платонов А.С.**, маг. 1 года обучения, **Некрасова Е.В.**, старший преподаватель кафедры биотехнологии (соискатель)Руководитель: **Володина С.О.**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биотехнологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: platonov.aleksandr@spcpu.ru

В статье представлена периодизация истории развития метода культуры клеток и тканей высших растений *in vitro*, отражающая важные научные открытия в биологической науке от создания клеточной теории, гипотезы о тотипотентности растительной клетки, открытия фитогормонов, – до широкомасштабных исследований по получению клеточных культур большого числа видов растений, внедрения молекулярно-генетических методов и активного использования для разработки научных основ биотехнологий современных биореакторов. Показана активная роль в становлении и развитии метода культуры клеток и тканей высших растений в СССР и РФ члена-корреспондента РАН Р.Г. Бутенко. Показан крупный вклад Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета в создание штаммов клеточных культур многих ценных лекарственных растений и получение на основе биомассы культивируемых растительных клеток женьшеня нового лекарственного препарата «Биоженьшень».

Ключевые слова: культуры растительных клеток, история развития метода, вклад Р. Г. Бутенко, достижения Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета.

В настоящее время, несмотря на достижения в области синтетической химии, растения по-прежнему используются для создания многих фармацевтических препаратов. Не менее 25% всех лекарств в промышленно развитых странах содержат фитохимические соединения, а в развивающихся странах около 75% населения полагается исключительно на лекарственные средства растительного происхождения. Однако, использование таких соединений может ограничиваться доступностью растительных ресурсов. В связи с тем, что популяции лекарственных дикорастущих растений чрезвычайно часто сокращаются из-за нерегулируемой заготовки сырья, а многие виды являются редкими и исчезающими, на протяжении свыше 100 лет ведётся поиск альтернативных источников растительных биологически активных соединений. Эффективным альтернативным источником вторичных метаболитов могут стать культуры клеток и тканей лекарственных растений, используемые в фармацевтической промышленности.

Цель работы: рассмотреть основные этапы развития метода культуры клеток и тканей высших растений и показать вклад ученых и учреждений Российской Федерации в становлении метода.

Задачи:

1. Становление метода культуры клеток и тканей высших растений за рубежом.
2. Истории развития метода культуры клеток и тканей высших растений в СССР и Российской Федерации. Вклад Р.Г. Бутенко.
3. Достижения Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета по созданию штаммов клеточных культур лекарственных растений и получению лекарственных препаратов из биомассы клеточных культур.

История развития методов культуры клеток растений за рубежом

Методом культуры растительных клеток и тканей называют выращивание в искусственных условиях растительных клеток и тканей. Культура клеток растений широко используется в различных исследованиях – как фундаментальных, так и прикладных. На основе культуры клеток и тканей высших растений в настоящее время созданы и активно развиваются принципиально новые, перспективные биотехнологии для медицины и сельского хозяйства [1].

Первые попытки выращивания частей растений в искусственных условиях предпринимались еще в конце XIX века. Группа немецких ученых К. Рехингер (1893), Г. Фехтинг (1892) и Г. Хаберландт (1902) занимались культивированием изолированных из растений частей тканей (эксплантов) на фильтровальной бумаге с сахарозой. Некоторое время экспланты оставались в живом состоянии, но тогда растущей культуры получить не удавалось. Тем не менее, их работы представляют интерес, поскольку идеи, высказанные ими, определили последующее направление развития биотехнологии. Дж. Хаберландт впервые предположил, что изолированные клетки растений можно культивировать *in vitro*. Также он выдвинул предположение, что каждая растительная клетка путём реализации своей генетической информации может дать начало новому полноценному организму. С. Рехингер определил минимальный размер сегмента, образующего каллус (кусочки ткани тоньше 1,5 – 2,0 мм клетки не делились), а Г. Фехтинг предположил, что полярность присуща не только органу растения или организму, но и каждой отдельной клетке.

Впоследствии интерес к культивированию клеток растений на питательных средах *in vitro* появлялся очень часто. Однако учёным никак не удавалось найти удачный состав питательной среды, которая была бы пригодна для выращивания изолированных клеток и тканей. Первый успех определила не удачно выбранная питательная среда, а удобный для выращивания в условиях *in vitro* объект. Поэтому только в 1932 – 1934 гг., когда французский исследователь Р. Готре ввёл в культуру камбиальные ткани древесных растений и паренхиму мясистых корней и клубней, а американский учёный Ф. Уайт разработал методы длительного выращивания корневой меристемы пересадочной культуры, началось развитие методов культуры тканей растений. Метод культуры меристем позволил быстро и с высоким коэффициентом размно-

жать растения. В течение следующих 20 лет их последователи ввели в культуру *in vitro* десятки видов растений. В своих исследованиях Уайт и Готре показали, что если кончики корней периодически пересаживать на свежую питательную среду, то они могут расти неограниченно долгое время. Ими также были разработаны методы культивирования новых объектов, таких, как камбиальные ткани древесных растений, каллусные ткани запасающей паренхимы (Р. Готре) и ткани растительных опухолей (Ф. Уайт).

Результаты исследований были обобщены Ф. Уайтом в работе «Культура растительных тканей», которая была переведена на русский язык и издана в СССР в 1949 г. В ней ученый выделяет следующие периоды в истории развития метода культуры клеток, тканей и органов растений:

- 1834 – 1900 гг. – разработка и создание клеточной теории;
- 1900 – 1922 гг. – формулирование идеи культуры тканей;
- 1922 – 1934 гг. – поиски методов, обеспечивающих длительное культивирование тканей;
- 1934 – 1939 гг. – подробная разработка методики культуры растительных тканей.

Основываясь на его работе, началось проведение широкого спектра исследований по разработке новых питательных сред и введению в культуру новых объектов. Так, уже к 1959 г. насчитывалось 142 вида высших растений, которые выращивались *in vitro*.

В 1950-х годах ученый Ф. Скут продемонстрировал способность к регенерации целого растения из изолированной культуры клеток табака [2], а Р. Г. Бутенко в СССР, Дж. Райнерт в Германии [3], а также Ф. Стюард и др. в США [4], работая независимо друг от друга, смогли вызвать соматический эмбриогенез в суспензионной культуре клеток моркови и получить регенерированные растения. Получение суспензионных культур клеток растений позволило в дальнейшем перейти к крупномасштабному выращиванию клеток-продуцентов в биореакторах. В 1967 году независимо друг от друга Р. Г. Бутенко, работая с растениями *Panax* и *Dioscorea* [5] и Е. Стаба с растением *Digitalis* [6], обнаружили, что при культивировании *in vitro* лекарственными растениями сохраняется способность к синтезу специфических вторичных соединений. Оба открытия произвели большое впечатление на научную общественность и дали мощный толчок к расширению исследований биологии культивируемых растительных клеток. Способность регенерированных растений синтезировать вторичные метаболиты поставила вопрос о биологической активности этих соединений.

История развития методов культуры клеток растений в России

В нашей стране развитие исследований в области культуры тканей и клеток растений в первую очередь ассоциируется с именем члена-корреспондента АН СССР Раисы Георгиевны Бутенко. Ее эрудиция и научная интуиция, а также незаурядные организаторские способности помогли создать высококвалифицированный коллектив сотрудников, которые в течение многих лет с энтузиазмом занимались новым направлением в биологии изолированных растительных клеток. Монография, опубликованная Р. Бутенко в 1964 году [7], подвела итог ее ранним исследованиям физиологии изолированных тканей растений, их дифференциации и морфогенеза; вскоре эта работа была переведена на английский язык [8].

Первые исследования по изучению клеточных структур выполнялись в Институте физиологии растений имени К.А. Тимирязева, который располагается в Москве. В результате научной деятельности Р.Г. Бутенко как автора и лектора и, прежде всего, а также в результате контактов с биологами в университетах и научно-исследовательских институтах нашей страны многие новые группы исследователей стали заниматься культурой *in vitro* растительных клеток и тканей. Все эти исследователи проходили обучение в Тимирязевском институте физиологии растений, разработчиком учебного курса являлись Бутенко Р.Г. и ее ближайшие соратники. Спустя пятьдесят лет развития биотехнологических исследований достаточно сложно найти группу исследователей, в которой бы не было представителей научной школы Бутенко Р.Г. [9].

Прогресс в этой области шел бок о бок с прогрессом мировой науки в целом. Лаборатория Р. Бутенко одна из первых занималась исследованиями в области морфогенеза и вторичного метаболизма растений в культуре *in vitro*. В качестве представителя СССР Бутенко Р.Г. была приглашена в Международную ассоциацию культур клеток и тканей растений. Это событие способствовало участию советских исследователей в международных конференциях и научному обмену информацией в области культуры растительных тканей.

Увеличивающийся масштаб и объем исследований, посвященных развитию методов культивирования клеток и тканей растений, способствовало формированию проблем связанных с координацией усилий в данном научном направлении. Для решения этой задачи в 1968 году в Москве была проведена Первая Всесоюзная конференция по культуре изолированных органов, тканей и клеток растений, которая предшествовала Первому международному конгрессу в Страсбурге. Такие конференции проводились в нашей стране регулярно, раз в 4-5 лет, и привлекали исследователей из нашей страны и из-за рубежа. Начиная с конференции, проведенной в Новосибирске в 1988 году, эти конференции приобрели статус международных. В повестку дня конференций включались такие базовые вопросы, как изучение роста, первичного и вторичного метаболизма, дифференциации клеток и морфогенеза в культуре *in vitro*. На каждой из этих встреч обсуждались планы дальнейших исследований. В 60-х годах XX в. наиболее важными были вопросы подбора условий получения клеточных культур для различных видов и тканей растений, а также особенностей роста и метаболизма этих культур. Позже сформировались новые направления исследований в области генетики растений и фитобиотехнологии. Кроме проведения конференций, на которых обсуждались достижения и перспективы дальнейших исследований, ощущалась необходимость всесторонней координации усилий членов и учреждений, занимающихся проблемами биологии растительных клеток и фитобиотехнологии. Для решения этой задачи Р.Г. Бутенко и Ю.А. Овчинников сформировали в Академии наук СССР две специальные исследовательские программы по селекции и биотехнологии клеток, а Академия сельскохозяйственных наук спонсировала издание лабораторных руководств, охватывающих различные прикладные аспекты биологии культивируемых клеток (андрогенез, клеточная селекция, кренок-

сервация) картофеля, томата моркови, ячменя, кормовых трав и других культур. Эти пособия способствовали быстрому развитию и расширению исследований в области гаплоидии, соматональной изменчивости и клеточной селекции сельскохозяйственных культур. В этот же период во многих учебных заведениях были созданы кафедры биотехнологии. Этому процессу способствовала Межведомственная научная программа по биотехнологии, которая была интегрирована в Международную биотехнологическую программу Совета Экономической Взаимопомощи (СЭВ) и привела к значительному прогрессу в селекции новых сортов ячменя, риса, пшеницы, картофеля и кормовых трав биотехнологическими методами. Р.Г. Бутенко возглавляла и принимала непосредственное участие в огромной организационной работе по реализации этих программ [10].

Последующее десятилетие активного развития исследований (70-е годы XX в.) продемонстрировало преимущества культуры растений *in vitro* в качестве модели для изучения экспериментального мутагенеза, регуляции клеточного цикла, гормонального контроля физиологических процессов, установления взаимодействия между растениями-хозяевами и их патогенами [11]. В этот же период были проведены всесторонние исследования морфогенеза и поведения клеточных популяций *in vitro*, было открыто явление соматональной изменчивости, разработаны методы клеточной селекции и индуцированного мутагенеза, имеющие большую значимость для использования культур клеток при создании новых сортов сельскохозяйственных растений.

Бутенко инициировала и продвигала основные вопросы изучения культур клеток растений. Так, в начале 1960-х годов она поддержала цитогенетические исследования культур тканей, которые привели к ряду важных выводов о генетической гетерогенности клеточных популяций и регенерированных растений [12,13]. В 1970-х Бутенко и Глеба инициировали исследования слияния протопластов с целью получения парасексуальных гибридов [14]. Бутенко и Кучко первыми получили соматический гибрид картофеля и его дикого родственника [15]; с митохондриальными генами устойчивости к вирусам, перенесенными от диких видов, этот гибрид позже был использован в программах селекции. Позже Бутенко поддержала ширококомасштабные биотехнологические исследования казахстанских ученых по селекции зерновых культур.

Р.Г. Бутенко всегда стремилась узнавать новые тенденции. Сразу же осознав потенциал протопластов растений для получения соматических гибридов и трансгенных растений, она инициировала и поддерживала исследования в этих областях, особенно после их обсуждения на встречах в Ереване в 1979 г. и в Кишиневе в 1983 г.

Начиная с 80-х годов, стали развиваться методы генетической инженерии. В 1983 году были опубликованы первые работы по получению трансгенных растений табака, которые содержали в качестве чужеродных генов селективные маркеры устойчивости к антибиотикам и гены-репортеры. Это были научные модели, однако уже в 1986 году стали проводиться первые полевые эксперименты сельскохозяйственных трансгенных растений, а в 1996 году генетическая инженерия растений вышла на новый этап развития, создавая десятки сортов экономически важных трансгенных растений.

В последние десятилетия в исследования клеточных культур высших растений все более активно внедряются молекулярно-генетические методы. Основное внимание уделяется механизмам генетической изменчивости и регуляции морфогенеза. Вместе с тем ведутся прикладные исследования для возрождения биотехнологической промышленности по получению ценных метаболитов растений путем культивирования клеточных культур растений в биореакторах.

В 1965 году при Институте физиологии растений АН СССР была создана Коллекция культур клеток и тканей растений, которая существует и поныне. В настоящее время в Коллекции поддерживаются в активном состоянии 47 линий культур клеток 29 видов высших растений, из них 19 линий поддерживаются в виде каллусных культур и 32 линии в виде суспензионных культур.

Вклад Санкт-Петербургского Химико-Фармацевтического Университета в развитие метода культуры клеток растений

Большой вклад в развитие методов культуры растительных клеток в России внес Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет (СПбГХФУ). В СПбГХФУ создана одна из первых в России коллекция штаммов клеточных культур лекарственных растений, а также накоплен уникальный опыт по получению лекарственных препаратов и БАДов из клеточной биомассы. В СПбГХФУ был получен первый лекарственный препарат Биоженьшень из клеточной биомассы женьшеня, который прошел все соответствующие стадии доклинических и клинических испытаний, после чего было получено разрешение на его применение в медицинской практике в РФ [16].

В результате селекции клеточных культур женьшеня на питательных средах в СПбГХФУ были получены новые штаммы, содержащие наряду с гликозидами женьшеня другие группы биологически активных веществ.

Сотрудниками университета проведены исследования по использованию стекловидных фосфатных композиционных удобрений, основой которых выступают метафосфаты кальция, магния, калия и легированные микроэлементы меди, кобальта, марганца и цинка, в составе питательных сред. Полученные результаты показали, что при их использовании можно сократить время культивирования, удешевить питательные среды и при этом получить биомассу штаммов, не уступающую контрольному варианту по содержанию основных действующих веществ, белка и активности ферментов антиоксидантной защиты.

В настоящее время в СПбГХФУ разрабатываются новые методы культивирования штаммов растительных клеток и новые технологии конструирования препаратов и БАДов на их основе, а также проводятся исследования по использованию штаммов клеточных культур растений как живой динамической биосистемы для оценки воздействий факторов окружающей среды (света, магнитных полей, радиации и т.п.) на живые системы.

Совместно с Институтом Биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН были получены каллусные культуры клеток тропических и субтропических деревьев рода *Vitex* – продуценты ценных биологически активных соединений класса иридоидов и экидстероидов [17].

Заключение. Становление метода культуры клеток и тканей высших растений *in vitro* прошло длительный исторический путь. Периодизация истории развития этого метода отражает важные научные открытия в биологической науке в целом: от создания клеточной теории, гипотезы о тотипотентности растительной клетки, открытия фитогормонов, – до широкомасштабных исследований по получению клеточных культур большого числа видов растений. В последние десятилетия в развитие метода культуры клеток и тканей высших растений активно вторгаются современные молекулярно-генетические методы. Промышленное получение ценных метаболитов в культуре клеток растений оказалось возможным с развитием специального биотехнологического оборудования.

Большую роль в становлении и развитии метода культуры клеток и тканей высших растений в СССР и РФ сыграла член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, заведующая отделом биологии клетки и биотехнологии ИФР РАН Р.Г. Бутенко. В СПбГХФУ создана коллекция клеточных культур и накоплен уникальный опыт по получению штаммов клеточных культур ценных лекарственных растений.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.01.09 История науки. Персоналия

62.33.29 Культивирование растительных клосток и тканей

ЛИТЕРАТУРА

1. Попова Е. В., Носова А. В., Титова М. В. [и др.]. Перспективные биотехнологии: коллекции культур клеток высших растений как основа разработки и производства лекарственных препаратов // Физиология растений. 2021. Т. 68(3). С. 227–244.
2. Skoog F. Chemical Control of Growth and Organ Formation in Plant Tissues // Annu. Biol. 1950. Vol. 26. P. 545–562.
3. Reinert J. Morphogenese und ihre Kontrolle an Gewebekulturen aus Carotten // Naturwissenschaften. 1958. Vol. 45. P. 344–345.
4. Steward F. C., Mapes M. O., Smith J., Growth and Organized Development of Cultured Cells // Am. J. Bot. 1958. Vol. 45. P. 693–713.
5. Butenko R. G. Culture of Medicinal Plants and Prospects of Their Utilization in Pharmacy // Trudy LKhFI. Pharmacognosy issues. 1967. Vol. 21(4). P. 184–191.
6. Staba E. J. Production of Cardiac Glycosides by Plant Tissue Cultures: Nutritional Requirements in Tissue Cultures of *Digitalis lanata* and *D. purpurea* // J. Pharmac. Sci. 1962. Vol. 51. P. 249–264.
7. Butenko R. G. Tissue Culture and Physiology of Plant Morphogenesis. Moscow: Nauka. 1964. 282 p.
8. Butenko R. G. Plant Tissue Culture and Plant Morphogenesis. Jerusalem: Israel Progr. Sci. Transl. 1968. 291 p.
9. Shamina Z. B. Establishing the School for the Biology of Plant Cultured Cells and Biotechnology in the USSR // Russian Journal of Plant Physiology. 2005. Vol. 52(1). P. 137–140.
10. Butenko R. G. Plant Organ, Tissue, and Cell Culture // Proc. 1st All-Union Conf. Moscow: Nauka, 1970. 342 p.
11. Butenko R. G. Plant Cell Culture // Proc. 2nd All-Union Conf. Kiev. 1978.
12. Shamina Z. B. Cytogenetic Study of Tissue Culture of *Haplopappus gracilis* // Mechanism of mutation and induction factors : Proc. Symp. Mutational Process. Prague. 1965. P. 377–380.
13. Zagorska N. A., Shamina Z. B., and Butenko R. G. Study of Regenerants from Tobacco Tissue Culture // Genetika. 1971. Vol. 7. P. 23–36.
14. Gleba Yu. Yu., Butenko R. G., Sytnik K. M. Fusion of Protoplasts and Parasexual Hybridization in *Nicotiana tabacum* L. // Dokl. Akad. Nauk SSSR. 1975. Vol. 221. P. 1196–1198.
15. Butenko, R. G., Kuchko A. A. Production of Interspecies Somatic Potato Hybrid Using the Method of Isolated Protoplast Fusion // Dokl. Akad. Nauk SSSR. 1979. Vol. 247. P. 491–495.
16. Слепян А. И., Каухова И. Е., Громова О. Н., Кириллова Н. В., Стрелкова М. А., Кузьмина Н. С. Роль банков лекарственных растений в биотехнологии и фармации // Биосфера. 2012. Т. 4. N 2. С. 142-149.
17. Некрасова Е. В., Володина С. О., Топкова О. В., Володин В. В. Получение каллусной культуры *Vitex Agnus-Castus* – продуцента фитостероидов // Инновации в здоровье нации: Сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 07-08 ноября 2019. Санкт-Петербург: СПбХФУ, 2019. С. 300-302.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE METHOD OF CULTURE OF CELLS AND TISSUES OF HIGHER PLANTS

Platonov A.S., 1st year student, Nekrasova E.V., senior lecturer of the department of biotechnology (applicant)

Supervisor: Volodina S.O., candidate of biological sciences, docent

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: platonov.aleksandr@spcpcu.ru

The article presents a periodization of the history of the development of the method of culture of cells and tissues of higher plants *in vitro*, reflecting important scientific discoveries in biological science from the creation of cell theory, the hypothesis of

totipotency of plant cells, the discovery of phytohormones, to large-scale research on obtaining cell cultures of a large number of plant species, the introduction of molecular genetic methods and active use for the development of scientific foundations of biotechnologies of modern bioreactors. The active role of corresponding member of the Russian Academy of Sciences R.G. Butenko in the formation and development of the method of culture of cells and tissues of higher plants in the USSR and the Russian Federation is shown. The major contribution of the St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy to the creation of cell culture strains of many valuable medicinal plants and the production of a new medicinal product “Biozhenshen” based on the biomass of cultivated plant cells of ginseng is shown.

Keywords: *plant cell cultures, the history of the development of the method, the contribution of R. G. Butenko, achievements of the St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University.*

REFERENCES

1. Popova E. V., Nosova A. V., Titova M. V., [et al.]. Promising biotechnologies: collections of cell cultures of higher plants as a basis for the development and production of medicines // Plant Physiology. 2021. Vol. 68(3). P. 227-244. (In Russ).
2. Skoog F. Chemical Control of Growth and Organ Formation in Plant Tissues // Annu. Biol. 1950. Vol. 26. P. 545–562.
3. Reinert J. Morphogenesis and its control on tissue cultures from carrots // Natural Sciences. 1958. Vol. 45. P. 344–345. (In Germ).
4. Steward F. C., Mapes M. O., Smith J., Growth and Organized Development of Cultured Cells // Am. J. Bot. 1958. Vol. 45. P. 693–713.
5. Butenko R. G. Culture of Medicinal Plants and Prospects of Their Utilization in Pharmacy // Trudy LKhFI. Pharmacognosy issues. 1967. Vol. 21(4). P. 184–191.
6. Staba E. J. Production of Cardiac Glycosides by Plant Tissue Cultures: Nutritional Requirements in Tissue Cultures of *Digitalis lanata* and *D. purpurea* // J. Pharmac. Sci. 1962 Vol. 51. P. 249–264.
7. Butenko R. G. Tissue Culture and Physiology of Plant Morphogenesis. Moscow: Nauka. 1964. 282 p.
8. Butenko R. G. Plant Tissue Culture and Plant Morphogenesis. Jerusalem. Israel Progr. Sci. Transl. 1968. 291 p.
9. Shamina Z. B. Establishing the School for the Biology of Plant Cultured Cells and Biotechnology in the USSR // Russian Journal of Plant Physiology. 2005. Vol. 52(1). P. 137–140.
10. Butenko R. G. Plant Organ, Tissue, and Cell Culture // Proc. 1st All-Union Conf. Moscow: Nauka, 1970. 342 p.
11. Butenko R. G. Plant Cell Culture // Proc. 2nd All-Union Conf. Kiev. 1978.
12. Shamina Z. B. Cytogenetic Study of Tissue Culture of *Haplopappus gracilis* // Mechanism of mutation and induction factors: Proc. Symp. Mutational Process. Prague. 1965. P. 377–380.
13. Zagorska N. A., Shamina Z. B., Butenko R.G. Study of Regenerants from Tobacco Tissue Culture // Genetika. 1971. Vol. 7. P. 23–36.
14. Gleba Yu. Yu., Butenko R. G., Sytnik K. M. Fusion of Protoplasts and Parasexual Hybridization in *Nicotiana tabacum* L. // Dokl. Akad. Nauk SSSR. 1975. Vol. 221. P. 1196–1198.
15. Butenko R. G., Kuchko A. A. Production of Interspecies Somatic Potato Hybrid Using the Method of Isolated Protoplast Fusion // Dokl. Akad. Nauk SSSR. 1979. Vol. 247. P. 491–495.
16. Slepyan L. I., Kaukhova I. E., Gromova O. N., Kirillova N. V., Strelkova M. A., Kuzmina N. S. The role of medicinal plant banks in biotechnology and pharmacy // Biosphera. 2012. Vol. 4. N 2. P. 142-149. (In Russ).
17. Nekrasova E. V., Volodina S. O., Topkova O. V., Volodin V. V. Obtaining *Vitex Agnus-Castus* callus culture – producer of phytoecdysteroids // Innovations in the health of the nation. Collection of materials of the VII All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation, Saint-Petersburg, 07-08 nothember 2019. Saint-Petersburg: SPCPU, P. 300-302. (In Russ).

УДК 615.322:581.192:577.19

ФИТОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕВЗЕИ САФЛОРОВИДНОЙ (*RHAPONTICUM CARTHAMOIDES* (WILLD.)

Попков Н.С., студ. 4 курса

Руководители: Кириллова Н.В., докт. биол. наук, профессор кафедры биохимии (ORCID: 0000-0003-3379-0646),

Гончаров М.Ю., докт. биол. наук, доцент кафедры фармакогнозии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376 Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: nikita.popkov@spcru.ru

В работе кратко изложены данные литературы по адаптогенным свойствам и фармакотерапевтической эффективности лекарственного растения Левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.)), а также перспективам введения данного растения в культуру ткани. В статье представлены экспериментальные данные по ростовым и фитохимическим характеристикам, культивируемых в СПХФУ клеток Левзеи сафлоровидной.

Ключевые слова: *растительные адаптогены, левзея сафлоровидная, культура клеток растений.*

Целью представленной работы было изучение ростовых и ряда фитохимических характеристики культивируемых клеток Левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.)).

В настоящее время во всем мире наблюдают появление так называемых «болезней цивилизации», которые обусловлены депрессией адаптационно-компенсаторных механизмов человека и, по данным ВОЗ, станут одной из основных причин, приводящих к инвалидности и смертности после сердечно-сосудистых заболеваний населения Земли [1]. При этом одним из самых распространенных неблагоприятных факторов в настоящее время являются многочисленные стрессовые ситуации, которые существенно снижают качество жизни человека, ухудшают общее самочувствие, могут приводить к нервному и физическому истощению. Поэтому необходимость широкого применения в медицинской практике адаптогенных лекарственных средств по-прежнему является чрезвычайно актуальной.

В настоящее время с целью коррекции дезадаптационных состояний и повышения неспецифической сопротивляемости организма широко применяются растительные средства, обладающие адаптогенными свойствами. Адаптогены растительного происхождения относятся к наиболее предпочтительным лекарственным средствам, применяемым с целью повышения неспецифической резистентности организма, в связи с тем, что они не только ускоряют процессы адаптации организма человека к физическим нагрузкам, неблагоприятным природным и климатическим факторам, но и являются менее токсичными по сравнению с химиотерапевтическими препаратами [2]. К настоящему времени показано, что для создания растительных адаптогенных лекарственных препаратов наибольший интерес представляет целый ряд лекарственных растений, к которым отнесены и различные виды лекарственного растения левзеи [3, 4].

Левзея сафлоровидная (*Rhaponticum carthamoides*) (рапонтникум, большеголовник альпийский, маралий корень) – яркий представитель богатой и разнообразной флоры Сибири и Дальнего Востока, представляющее определенный интерес для фармации и медицины вследствие полезных фармакологических свойств, проявляемых различными классами химических соединений, содержащихся в сырье данного растения [2, 3, 4]. Основные заготовки сырья левзеи ведутся на Алтае и Западных Саянах, кроме того левзею культивируют на территории Белоруссии как кормовое и лекарственное растение.

Данное растение представляет особую ценность для практической медицины, так как ее действующие вещества обладают комплексным действием, сочетающим стимулирующее влияние, как на ЦНС, так и на активность скелетных мышц. К настоящему времени это единственное фармакопейное растение, обладающее выраженным анаболическим действием. Данный эффект обеспечивают такие биологически активные соединения, как экдистероиды – вещества, способные стимулировать синтез белка минуя гормональный эффект синтетических анаболиков. Корневища с корнями лекарственного растения левзеи содержат от 0,03-0,6% фитоекдистероидов, таких как экдистерон, инокостерон, интегристероны А и В и др. Корневища с корнями растения богаты также флавоноидами, ответственными за антиоксидантное, иммуностимулирующее и гепатопротекторное действие. Кроме того, они содержат эфирные масла, различные витамины, в том числе кислоту аскорбиновую; каротин, дубильные вещества, фенольные и органические кислоты; смолы, стерины, инулин.

В России левзея сафлоровидная (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.)) является единственным фармакопейным экдистероидсодержащим растением, препараты которого используются в практической медицине [4]. Из ее сырья получают такие препараты, как «Левзея экстракт жидкий» и таблетки «Экдистен». Жидкий экстракт применяют в качестве стимулирующего средства при функциональных расстройствах нервной системы, умственном и физическом утомлении, пониженной работоспособности. «Экдистен» в виде таблеток назначают в качестве общетонизирующего средства при чрезмерной умственной и физической нагрузке; при астении, пониженной работоспособности и сниженной скорости белоксинтезирующих процессов, при различных инфекционных заболеваниях, интоксикациях, неврозах, неврастении, переутомлении, а также в спортивной медицине. Используется как биологическая добавка для приготовления тонизирующих напитков.

Вследствие активного сбора и массовым использованием растения в фармацевтической промышленности, его популяции резко сократились, и доступность левзеи сафлоровидной для фармацевтического рынка страны становится недостаточной. Поэтому в настоящее время возникает проблема снабжения производства данным растительным сырьем, в том числе возможная нехватка и экономическая дороговизна сырья. В связи с этим одним из методов решения указанной проблемы является использование культуры клеток данного вида, что позволяет экономно распорядиться природными возможностями этого ценного растения. Более того, получение культуры клеток с контролируемым уровнем биологически активных веществ позволяет заменить растения, взятые из природы, и сохранить генофонд.

К настоящему времени стало традиционным рассматривать культуру клеток высших растений не только как удобную модель для физиолого-биохимических исследований, но и как альтернативный природному сырью источник ценных продуктов вторичного метаболизма растений [5], поэтому технология культивирования тканей растений стала важной основой для биотехнологии растений. Различные технологии, разработанные в области культуры тканей растений, не только в значительной степени способствовали развитию молекулярной биологии и геной инженерии растений, но и сделали ее широко используемой в селекции и размножении растений, промышленном производстве вторичных соединений и сохранении ресурсов зародышевой плазмы растений. Кроме того, большое значение для фармакотерапии имеют биологически активные вещества, которые часто имеют сложное строение, и поэтому экономически более выгодным является получение этих соединений не химическим синтезом, а их биосинтез в самом растении или культуре клеток растения. Однако коммерческое применение культур растительных тканей в промышленном масштабе ограничено необходимостью в специально разработанных моделях биореакторов с автоматизированными системами управления, допускающих свободное вертикальное развитие культур; требуется тщательный подбор оптимальной питательной среды, температуры и освещения.

Анализ литературных данных по изучению фитохимического состава каллусных и суспензионных культур показывает, что полученные культуры тканей левзеи сафлоровидной при длительном культивировании характеризовались стабильными показателями содержания химических биологически активных соединений, в том числе фитостероидов [5, 6, 7]. В целом, содержание экистероидов в культуре клеток на порядок ниже, чем в природе. При продолжительном культивировании снижается общее содержание и изменяется долевое соотношение между индивидуальными соединениями. Кроме того, синтезируются не идентифицированные экистероиды. В целом биосинтез экистероидов в суспензионных культурах несколько выше, чем в каллусных культурах клеток, но их уровень нестабилен и нарастание концентрации экистероидов происходит очень медленно. Кроме фитостероидов, вторичными метаболитами в культуре *in vitro* являются алкалоиды, полиацетиленовые соединения, гликозиды, полифенолы, танины, флавоноиды, сапонины и т.д.

Материалы и методы. В данном исследовании работу проводили на каллусной культуре ткани левзеи сафлоровидной (*Rhaphonticum carthamoides* (Willd.)). Культуру выращивали на стандартной среде Мурасиге-Скутта с полным содержанием микро – и макросолей и фитогормонами: НУК (1-нафтилуксусная кислота) (1 мг/мл) и кинетин (1 мг/мл). Культивирование осуществляли в темноте, при температуре 27-28°C, и относительной влажности 60 – 70%. Цикл культивирования составлял 30-35 суток, после чего разрыхленную ткань весом инокулюма 3,0 грамма пересаживали на 50 мл свежей питательной среды. В работе использовали клетки ткани левзеи сафлоровидной из 5-6 пассажей.

Во время процесса культивирования растительной ткани были выполнены различные операции в строгих асептических условиях, чтобы предотвратить попадание микроорганизмов в культуру или среду. Использовался ламинарный бокс, который поддерживали в постоянной чистоте во избежание попадания загрязняющих и контаминирующих агентов в среду. Один раз в неделю проводили визуальный контроль контаминации растущих тканей.

Для определения стабильности штамма проводили оценку роста по накоплению сырой и сухой биомассы (г/100 мл). Накопление сырой и сухой биомассы определяли взвешиванием ткани на лабораторных весах АВ 210-А Сарто ГОСМ с точностью до 0,01 г.

Качественный анализ сухой и сырой биомассы проводили следующим образом:

- для определения инулина 2 г сухой массы измельчали и добавляли 5 мл воды, смесь кипятили в течение 10 минут. Далее добавляли 2-3 капли 20% спиртового раствора альфа-нафтола и 1 каплю серной кислоты. При наличии инулина в сырье должно наблюдаться фиолетовое окрашивание;

- для обнаружения сапонинов 1г сырья измельчали, помещали в колбу на 50мл и добавляли 90% этиловый спирт, экстракцию проводили на медленном кипении в течение 10 минут. Далее аликвоту жидкости упаривали на водяной бане и в сухом остатке определяли наличие сапонинов.

Реакция Либермана-Бухарда. Сухой остаток в выпарительной чашке смачивали 5 каплями уксусного ангидрида и по стенке добавляли 1 каплю концентрированной серной кислоты. Розовое окрашивание, переходящее в зеленое и синее, указывает на наличие сапонинов в сырье.

Реакция Лафона. К 1 мл извлечения прибавляли 1 каплю 10% железа сернокислого и 1 мл серной кислоты и содержимое нагревали на плитке. В присутствии сапонинов должно появиться сине-зеленое окрашивание.

При добавлении к сухому остатку 5 капель 10% раствора нитрата натрия и одну каплю концентрированной серной кислоты при наличии в сырье сапонинов появляется красное окрашивание.

- для обнаружения дубильных веществ 5 г измельченного сырья помещали в колбу вместимостью 250 мл, приливали 100 мл кипящей воды и раствор кипятили в течение 5 минут. Обнаружение дубильных веществ проводили в реакциях с желатином, солями алкалоидов, бихроматом калия и реактивом Фомина-Дениса.

Качественное и количественное определение флавоноидов проводили следующим образом: 2 г сырья помещали в колбу на 100 мл и добавляли 20 мл 70% этанола. Колбу соединяли с обратным холодильником и нагревали на кипящей бане в течении 10 минут. После экстракции смесь охлаждали и фильтровали. Дальнейшую работу проводят с полученным фильтратом. Для качественной оценки наличия флавоноидов в сырье использовали реакцию Шинода и тонкослойную хроматографию на пластинках «Сорбент», в качестве маркеров использовали стандартные образцы флавоноидов. Количественное определение флавоноидов проводили спектрофотометрическим методом, основанным на способности флавоноидов образовывать комплексы с алюминия (III) хлоридом. В качестве стандарта использовали раствор стандартного образца рутин в 95% спирте этиловом.

Результаты и обсуждение. В течение 30-35 суток роста культуры клеток левзеи сафлоровидной проводили анализ прироста сырой и сухой биомассы каллусной культуры. Данные представлены на рисунках 1 и 2. Как видно из рисунков, интенсивный прирост сырой и сухой биомассы ткани каллусной культуры наблюдается с 15 суток и заканчивается на 30-35 сутки после посева растительных клеток.

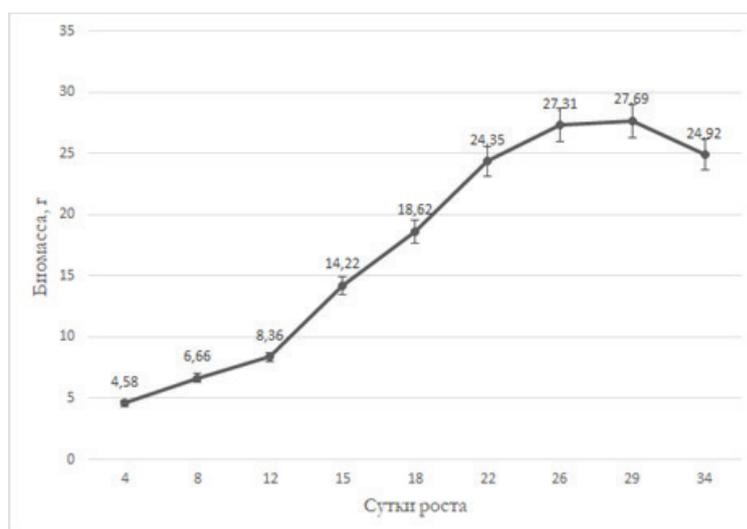


Рисунок 1. Динамика изменения сырой биомассы в процессе роста культуры ткани лезвие сафлоровидной

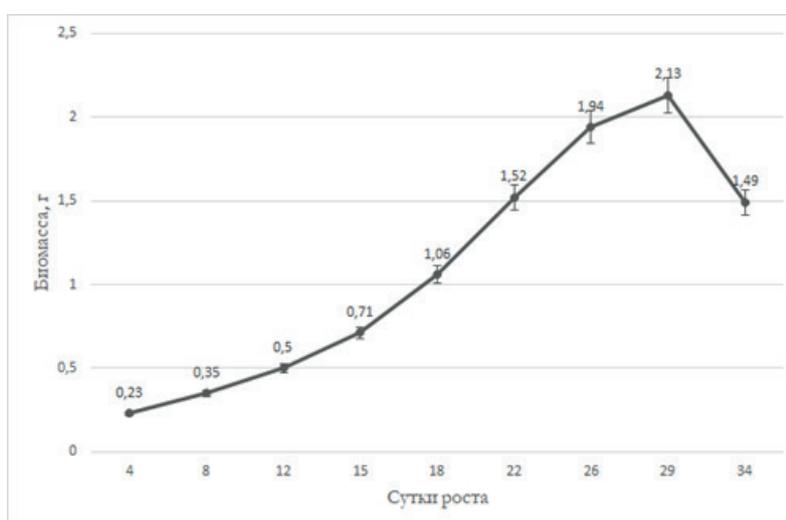


Рисунок 2. Динамика изменения сухой биомассы в процессе роста культуры ткани лезвие сафлоровидной

Относительный прирост сырой биомассы ткани наблюдали только на 10, 15-18 и 30 сутки после ее пересева на новую питательную среду (рис. 3).

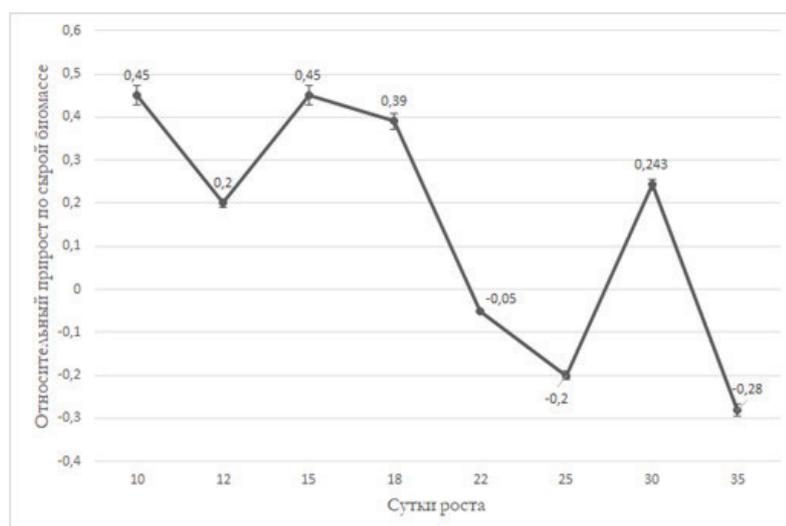


Рисунок 3. Динамика изменения относительного прироста сырой биомассы в процессе роста культуры ткани

Качественный анализ сухой биомассы каллусной культуры клеток лезвие показал наличие флавоноидов: гиперозида, рутин, хлорогеновой кислоты. Количественным анализом было установлено, что содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин составило 0,3%. Фитохимическим анализом сухой биомассы были обнаружены сапонины и следо-

вые количества дубильных веществ. В тоже время, в сухой биомассе не был обнаружен инулин, выступающий в клетках растений в качестве запасющего вещества. По-видимому, этот факт может быть объяснен тем, что данная каллусная культура левзеи была получена из листьев, а не корней или корневища растения.

Заключение. Таким образом, полученные в данной работе результаты предварительного анализа ростовых характеристик и фитохимического анализа показали, что полученная в СПХФУ каллусная культура ткани левзеи сафлоровидной стабильна при повторных пересадках на подобранной и используемой питательной среде. Биомасса культивируемых клеток содержит достаточно высокий уровень флавоноидов, которые, как известно, оказывают широкий спектр фармакологического действия, в частности, они способны оказывать антиоксидантное, иммуностимулирующее и гепатопротекторное действие. В дальнейшем планируется проведение качественного и количественного фитохимического анализа биомассы культивируемых клеток левзеи сафлоровидной на наличие таких высокоэффективных биологически активных соединений, как полиоксигидроксилированные стерны или экдистероиды.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 34.00.00 БИОЛОГИЯ
- 34.31.00 Физиология растений
- 34.31.33 Культура тканей и органов растений
- 62.00.00 БИОТЕХНОЛОГИЯ
- 62.09.37 Растительное сырье
- 62.33.29 Культивирование растительных клеток и тканей
- 76.01.00 Общие вопросы медицины и здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева Е. Н., Куркин В. А., Алексеева А. Ю., Базитова А. А. Анализ антидепрессантной активности препаратов и бав элеутерококка колючего (*eleutherococcus senticosus* m.) // Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине: сборник научных трудов Международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию ВИЛАР, Москва, 23–25 июня 2016 года. Москва: Шербинская типография, 2016. С. 590-592.
2. Пашинский В. Г. Теория фитотерапии. Томск : Печатная мануфактура. 2014. 332 с.
3. Тимофеев Н. П. Фитозкдистероиды: фармакологическое использование и активность (обзор) // Медицинские науки. 2005. Т.4. N 10. С. 26-66.
4. Рапонтикум сафлоровидный = *Rhaponticum carthamoides* // Лекарственные растения Государственной фармакопеи. Лекарственные растения, разрешенные для производства ГЛС. Москва, 2001. С. 369-373.
5. De Veylder L., Beeckman T., Inzé, D. The ins and outs of the plant cell cycle // Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2007. Vol. 8. N 8. P. 655 – 665.
6. Ван Цинлянь. Культура тканей растений // Китайская сельскохозяйственная пресса. 2003. С. 32-36.
7. Янг Й., Асякина А. К., Бабич О. О., Дышлаук А. С., Сухих С.А., Попов А. Д., Костошина Н. В. Изучение физико-химических свойств и биологической активности экстрактов из высушенной биомассы каллусных, суспензионных клеток и корневых культур *in vitro* // Техника и технология пищевых производств. 2020. Т. 50. N 3. С. 489-492.

SUMMARY

PHYTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF LEVZEIA SAFLOROID (*RHAPONTICUM CARTHAMOIDES* (WILLD.))

Popkov N.S., 4th year student

Head: Kirillova N.V., Doctor of Biology, Professor of the Department of Biochemistry (ORCID: 0000-0003-3379-0646),

Goncharov M.Y., Doctor of Biology, Senior lecturer of the Department of Pharmacognosy

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: nikita.popkov@spcpcu.ru

The paper briefly describes the literature data on the adaptogenic properties and pharmacotherapeutic effectiveness of the medicinal plant *Rhaponticum carthamoides* (Willd.), as well as the prospects for the introduction of this plant in tissue culture. The article presents the experimental data on the growth and phytochemical characteristics of *Rhaponticum carthamoides* cells cultured in SPCPU.

Keywords: *herbal adaptogens, Rhaponticum carthamoides, plant cell culture.*

REFERENCES

1. Zaitseva E. N., Kurkin V. A., Alekseeva A. Iu., Bazitova A. A. Analiz antidepressantnoi aktivnosti preparatov i bav eleuterokokka koliuchego (*eleutherococcus senticosus* m.) // Biologicheskie osobennosti lekarstvennykh i aromaticheskikh rastenii i ikh rol' v meditsine : sbornik nauchnykh trudov Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posviashchennoi 85-letiiu VILAR, Moskva, 23–25 iunija 2016 goda. Moscow: Shcherbinskaia tipografiia, 2016. P. 590-592. (in Russ)
2. Pashinskii V. G. Teoriia fitoterapii. Tomsk : Pechatnaia manufaktura. 2014. 332 p. (in Russ)

3. Timofeev N. P. Phytoecdysteroids: Pharmacological Uses and Activity (Review) // *Medicinskie nauki*. 2005. T.4. N 10. P. 26-66. (in Russ)
4. *Raponticum safflorovidnyi* = *Rhaponticum carthamoides*. Medicinal plants of the State Pharmacopoeia. Medicinal plants approved for the production of FPP. Moscow, 2001. P. 369-373. (in Russ)
5. De Veylder L., Beeckman T., Inzé, D. The ins and outs of the plant cell cycle // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2007. Vol. 8. N 8. P. 655–665.
6. Van Cinlyan'. Plant tissue culture // *Kitajskaya sel'skohozyajstvennaya pressa*. 2003. P. 32-36. (in Russ)
7. Yang J., Asyakina L. K., Babich O. O., Dyshl'uk L. S., Suxix S. A., Popov A. A., Kost'ushina N. V. Study of the physicochemical properties and biological activity of extracts from the dried biomass of callus, suspension cells and root cultures in vitro // *Food Processing Techniques and Technology*. 2020. Vol. 50. N 3. P.489-492. (in Russ)

УДК 57:579.64

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОЛЛЕКЦИОННОГО ШТАММА *STREPTOMYCES SPP. 007* ВИЗР, ВОССТАНОВЛЕННОГО ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ХРАНЕНИЯ

Попов И.К., студ. 4 курса

Руководители: Бойкова И.В.¹, к.б.н., ведущий научный сотрудник,

Колодяжная В.А.², заведующий кафедрой биотехнологии

¹ФГБНУ ВИЗР, 196608, Санкт-Петербург, г. Пушкин, ш. Подбельского, д. 3, Российская Федерация

²Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: popov-ivanpopo@yandex.ru

Были проведены исследования в области инсектицидной, фунгистатической и фунгицидной активностей вторичных метаболитов актиномицетов из коллекции ВИЗР.

Ключевые слова: антагонистическая активность, защита растений, фитопатогенные грибы, актиномицеты, виковая тля, культурально-морфологические признаки.

Одной из важнейших стратегий экологической безопасности защиты сельскохозяйственных культур от вредителей является микробиологическая защита. Наиболее перспективными в этой стези являются почвенных микроорганизмы, такие как актиномицеты. Актиномицеты в огромном количестве встречаются в почве, благодаря их способности адаптироваться к среде обитания и использовать органические соединения, непригодные для других микроорганизмов [1].

Актиномицеты широко распространены по всему земному шару, в почве они составляют около 40% от всех микроорганизмов. Такие свойства как: использование питательных веществ, которые не могут использовать другие микроорганизмы, наличие мицелия, большая устойчивость к высушиванию в почве и др., позволяет хранить актиномицеты долгое время в ампулах в леофильно высушенном состоянии. [2].

Грибные фитопатогены представляют наиболее серьезную опасность, являясь первопричиной гибели до трети всех сельскохозяйственных культур. По данным ФАО микозы растений чаще всего поражают рис, пшеницу, кукурузу, картофель и сою, то есть важнейшие мировые культуры. Наиболее опасные фитопатогенные грибы – это представители родов *Cladosporium*, *Botrytis*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Verticillium*, *Pythium*, *Fusarium* и *Rhizoctonia*. Патогенное действие грибов разнообразно. Данные агенты могут вызывать широкий спектр симптомов, способствующих снижению урожайности. [3]

Цель работы: определение антагонистической активности штамма актиномицета против возбудителей опасных заболеваний растений, инсектицидной активности против вредных членистоногих.

Материалы и методы. Предметом изучения был штамм *Streptomyces spp 007* ВИЗР выделенный из государственной коллекции института защиты растений. В качестве тест объектов использовали грибы и бактерии: *Fusarium oxysporum*, *Fusarium culmorum* (W.G. Sm.) Sacc, *Fusarium graminearum* Schwabe, *Fusarium sporotrichioides*, *Helminthosporium sativum*, *Bipolaris sorokiniana* Syn., *Sphaeropsis malorum* eck, *P. obtusa* (Schwein.), *Colletotrichum lagenarium* (Pass.) Ell. et Halst, *Alternaria solani* Sorauer., *Cochliobolus sativus* (Ito et Kurib.), *Alternaria solani* Sorauer., *Sclerotinia sclerotiorum* (Lib) de Bary, *Pseudomonas syringae*, *Escherichia coli*, *Clavibacter michiganensis* (Smith) Da, *Pseudomonas maculicula* и насекомое вредитель *Megoura viciae* Buckton (виковая тля).

Были получены изоляты для отбора наиболее активных клонов методом моноклонального рассева [4]. Культурально-морфологические признаки отобранных клонов изучили с помощью светового микроскопа Carl Zeiss, окрасив их фуксином. Колонии описывали при дневном свете, цвет колоний по цветовой шкале. Наиболее активные клоны были проверены методом наложения петли(4) и размножены на питательной среде номер 5. Из самых активных клонов была получена культуральная жидкость. Уровень активности культуральной жидкости проверили методом диффузий в агар(метод лунок) [5]. Нативный раствор и мицелий были получены центрифугированием культуральной жидкости. Экстракцию проводили 96% этиловым спиртом в соотношении 1 к 5, а затем удаляли спирт с помощью роторного испарителя. Высушенный экстракт мицелия разбавляли водой до получения нужных концентраций (0,5%, 0,25%, 0,125%). Полученный экстракт и нативный раствор проверяли методом лунок. Также были проведены исследования для определения инсектицидной активности высушенного экстракта мицелия на виковой тле контактным методом [5].

Результаты и обсуждение. В работе был использован штамм *Streptomyces spp* 007 ВИЗР. На первом этапе была проведена оценка антагонистического действия бактерии, в виде культуральной жидкости, в отношении ряда фитопатогенных грибов. Результаты антагонистической активности в таблице 1.

Таблица 1 – Антагонистическая активность культуральной жидкости *S. spp.* 007 ВИЗР в отношении фитопатогенных грибов

№	Номер клона	Антагонистическая активность, диаметр отсутствия роста тест-объекта, мм				
		<i>F.culmorum</i>	<i>F.sporotrichioides</i>	<i>Foxysporum</i>	<i>B. sorokiniana</i>	<i>C. sativus</i>
1	1	20±0,5	12±0,5	15±0,5	40±0,5	15±0,5
2	5	22±0,7	12±0,5	20±0,5	40±0,5	17±0,7
3	5-1	25±0,5	13±0,6	15±0,6	35±0,5	15±0,5
4	8	22±0,7	15±0,5	15±0,6	37±0,7	12±0,5
5	8-1	15±0,5	15±0,5	25±0,5	35±0,5	12±0,5
6	9-1	22±0,7	17±0,6	15±0,7	25±0,5	12±0,5
7	12	12±0,5	15±0,5	12±0,5	40±0,5	14±0,7
8	12-1	12±0,5	15±0,5	20±0,6	30±0,6	12±0,5
9	9	11±0,5	12±0,5	20±0,4	35±0,5	12±0,5

Из данной таблицы следует, что все клоны обладают антагонистической активностью, но наиболее активными являются клоны номер 5 и 8. Таким образом, клоны 5 и 8 штамма *S. spp.* 007 ВИЗР показали, что у этого штамма есть антагонистическая активность в культуральной жидкости относительно фитопатогенных грибов.

На втором этапе исследований проверяли антагонистическую активность нативного раствора и экстракта мицелия в отношении фитопатогенных грибов и бактерий, в том числе, вызывающих заболевания у людей. Результаты антагонистической активности в таблице 2.

Таблица 2 – Антагонистическая активность нативного раствора и спиртового экстракта мицелия *S. spp.* 007 ВИЗР в отношении фитопатогенных грибов и бактерий

№	Тест-объект	Антагонистическая активность, диаметр отсутствия роста тест-объекта, мм			
		Нативный раствор	Спиртовой экстракт мицелия, %		
			0,5%	0,25%	0,125%
1	<i>F. sporotrichioides</i>	15±0,5	15±0,5	20±0,5	12±0,5
2	<i>S. sclerotiorum</i>	30±0,7	-	10±0,5	-
3	<i>Escherichia coli</i>	20±0,6	-	-	-
4	<i>P. syringae maculicola</i>	20±0,6	20±0,6	12±0,7	-
5	<i>C. sativus</i>	20±0,6	12±0,4	-	-
6	<i>F. graminearum</i>	30±0,5	25±0,6	25±0,5	25±0,5
7	<i>Colletotrichum</i>	15±0,4	20±0,5	17±0,4	15±0,6
8	<i>A. solani</i>	35±0,6	35±0,5	35±0,7	35±0,7
9	<i>C. michiganensis</i>	15±0,5	-	-	-
10	<i>P. tomato</i>	25±0,5	20±0,6	-	-
11	<i>S. malorum</i>	25±0,5	-	-	-
12	<i>B. sorokiniana</i>	25±0,5	30±0,7	30±0,5	30±0,5
13	<i>F. culmorum</i>	15±0,7	15±0,4	12±0,6	-

Из полученных данных видно, что *S. spp.* 007 ВИЗР проявил антагонистическую активность в отношении использованных фитопатогенных грибов и бактерий именно в виде нативного раствора.

На следующем этапе работы проверяли инсектицидную активность штамма на виковой тле (*Megoura viciae*), при контактном способе обработки. Результаты инсектицидной активности в таблице 3.

Таблица 3 – Инсектицидная активность *S. spp.* 007 ВИЗР в отношении *Megoura viciae*

№	Образец	Концентрация экстракта	Количество тли в опыте	Инсектицидная активность, гибель виковой тли, %				
				2	4	6	8	24
1	Спиртовой экстракт мицелия <i>S. levoris</i> 007 ВИЗР	0,5	60	35	50	55	88	100
		0,25	60	1,6	20	28	40	90
		0,125	60	18	23	30	58	90
2	Контроль	0	60	0	0	0	0	0

Представленные данные свидетельствуют о том, что *S. Spp. 007* ВИЗР обладает высокой инсектицидной активностью в отношении *Megoura viciae*. В концентрации 0,125% экстракт мицелия вызывает 90% гибели тли, из этого следует, что даже минимальная концентрация обладает высокой инсектицидной активностью.

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что изучаемый штамм *Streptomyces spp.* обладает антагонистической и инсектицидной активностью. Выбраны правильные методы хранения штамма, так как он обладает аутентичностью, были сохранены свойства, описанные до его закладки на длительное хранение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойкова И. В. Вторичные метаболиты актиномицетов – основа для создания новых инсектицидных биопрепаратов // Вестник защиты растений. 2016. Т. 89. N 3. С. 30-32
2. Звягинцев Д. Г, Зенова Г. М, Грачева Т. А. и др. Разнообразие почвенных актиномицетных комплексов, обусловленное температурными адаптациями мицелиальных актинобактерий // Теоретическая и прикладная экология. 2011. N 1. С. 4-23.
- 3 Almeida F. B., Rodrigues L. M., Coelho C. The still underestimated problem of fungal diseases worldwide // Front. Microbiol. 2019. N 10. P. 214.
4. Белахова, В. В., Бойкова, И. В., Новикова, И. И., Колодязная, В. А. Результаты изучения биологической активности антибиотиков немедицинского назначения с целью поиска экологически безопасных пестицидов для защиты растений // Экологическая химия. 2018. N 27(6). С. 291–300.
5. Belakhov V. V., Garabadzhiu A. V., Boikova I. V., Novikova I. I. Study of the Insecticidal Activity of Aryl Substituted Derivatives of Xylose and of Xylobiose in the Search for Environmentally Friendly Pesticides // Russian Journal of General Chemistry. 2017. Vol. 87. N 13. P. 3151-3155.

SUMMARY

STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF A COLLECTION STRAIN OF STREPTOMYCES LEVORIS RECOVERED AFTER LONG-TERM STORAGE

Popov I.K., 4th year student

Supervisors: **Boikova I.V.**¹, Candidate of Biological Sciences, Leading researcher,
Kolodyaznaya V.A.², Head of the Department of Biotechnology

¹All-Russian Research Institute of Plant Protection
196608, St. Petersburg, Almaty, st. Pushkin, sh. Podbelskogo, 3, Russian Federation

²St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376, St. Petersburg, st. prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: popov-ivanpopo@yandex.ru

Studies have been carried out in the field of insecticidal, fungistatic and fungicidal activity of secondary metabolites of actinomycetes from the VISR collection.

Keywords: *antagonistic activity, plant protection, phytopathogenic fungi, actinomycetes, leaf aphids*

REFERENCE

1. Boikova I. V. Vtorichnye metabolity aktinomitsitsetov – osnova dlya sozdaniya novykh insektitsidnykh biopreparatov // Vestnik zashchity rasteniy. 2016. Vol. 89. N 3. P.30-32. (In Russ)
2. Zviagintsev D. G, Zenova G. M, Gracheva T. A. [et al.]. Raznoobrazie pochvennykh aktinomitsitsetnykh kompleksov, obuslovennoe temperaturnymi adaptatsiyami mitselial'nykh aktinobakterii // Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya. 2011. N 1. P. 4-23.(In Russ)
3. Almeida F. B., Rodrigues L. M., Coelho C. The still underestimated problem of fungal diseases worldwide// Front. Microbiol. 2019. N. 10. P. 214.
4. Belakhova, V. V., Boikova, I. V., Novikova, I. I., Kolodeznaya, V. A. Rezultaty izucheniya biologicheskoy aktivnosti antibiotikov nemeditsinskogo naznacheniya s tselyu poiska ekologicheskii bezopasnykh pestitsidov dlya zashchity rasteniy // Ekologicheskaya khimiya. 2018. N 27(6). P. 291–300. (In Russ)
5. Belakhov V. V., Garabadzhiu A. V., Boikova I. V., Novikova I. I. Study of the Insecticidal Activity of Aryl Substituted Derivatives of Xylose and of Xylobiose in the Search for Environmentally Friendly Pesticides // Russian Journal of General Chemistry. 2017. Vol. 87. N 13. P. 3151-3155.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КАК МЕХАНИЗМ КООРДИНАЦИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У РАСТЕНИЙ

Пряников И.А., студ. 2 курса, Сорокин Д.С., студ. 2 курса

Руководители: Кириллова Н.В., докт. биол. наук, профессор кафедры биохимии (ORCID: 0000-0003-3379-0646),

Пивоварова Н.С., канд. фарм. наук, доцент кафедры ФГТА (ORCID: 0000-0003-3020-8526)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376 Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: ilya.pryanikov@spcru.ru

В обзоре кратко изложены основные современные представления о гормонах растений, их структуре и физиологических функциях. В работе представлены литературные данные о регуляторном действии гормонов растений за счёт биохимического контроля обмена веществ растительных объектов различными путями, в том числе на уровне генома, эпигенетическом уровне, изменения проницаемости мембран и ряда других.

Ключевые слова: *гормоны растений, классификация и химическая природа фитогормонов, биохимические эффекты в растительных тканях-мишенях.*

Целью данной работы является обзор литературных данных по истории, современному состоянию изучения фитогормонов, по транспорту фитогормонов в растительных тканях, взаимодействию между ними и их участию в биохимическом контроле метаболизма в растительных клетках и тканях. В работе также освещены проблемы и перспективы использования гормонов растений для изучения фундаментальных вопросов биологии растений и возможности применения растительного сырья, выращенного с использованием фитогормонов в биотехнологии, фармации и других отраслях народного хозяйства.

Известно, что нормальное развитие растений регулируется тонко сбалансированным комплексом химических веществ, координирующих, стимулирующих или ингибирующих их рост [1]. Важнейшими представителями эндогенных регуляторов роста растений являются гормоны растений, которые оказывают глубокое влияние на развитие растительного организма при очень низких концентрациях. Однако в отличие от животных в растениях отсутствуют железы, секретирующие гормоны. Фитогормоны – это естественные продукты жизнедеятельности растительных клеток, которые участвуют в контроле обмена веществ на всех этапах онтогенеза растения. Они являются первичными мессенджерами в физиологических процессах, преобразуют специфические сигналы окружающей среды в биохимическую информацию. В настоящее время установлено, что растительные организмы обладают гибкой системой, которая позволяет контролировать уровень фитогормонов, отражающий физиологическое состояние растений и определяющий их реакцию на внешние воздействия (минеральное питание, инфекцию и т.п.) [2]. Изучение и раскрытие регуляторного действия фитогормонов является одной из важнейших задач для выяснения принципов функционирования растительных клеток, так как в отличие от животных, у высших растений отсутствует специализированная нервная система.

Все известные в настоящее время фитогормоны подразделяются на 5 классов (групп): ауксины, цитокинины, гиббереллины, абсцизовая кислота и этилен. Помимо классических фитогормонов существуют относительно новые – брассиностероиды, жасмонаты, стриголактоны, салицилаты. Фитогормоны вызывают весьма разнообразные физиологические эффекты в тканях-мишенях, при этом ответ последних на гормональный сигнал может различаться в зависимости от физиологического состояния ткани-мишени. Кроме того, в регуляции большинства процессов в различных органах растений участвуют многие гормоны, поэтому конечный результат определяется сложным взаимодействием всего набора фитогормонов в клетке [3-9]. Фитогормоны могут оказывать друг на друга в растительных клетках прямое воздействие, например, абсцизовая кислота и этилен часто выступают как антагонисты по отношению к другим фитогормонам [5, 9]. Однако молекулярные механизмы прямого воздействия фитогормонов друг на друга до конца не ясны. Кроме того, известно и не прямое взаимодействие фитогормонов, например, цитокинины и гиббереллины повышают содержание ауксинов в растительных клетках за счет индукции их биосинтеза, уменьшения степени их конъюгации (снижают инактивацию и усиления скорости транспорта ауксинов [5]. Кроме того показано, что при действии одного фитогормона ответная реакция на другой гормон растительных клеток и тканей может существенно меняться. Например, этилен способен повышать, а цитокинины ослаблять чувствительность растительных тканей на гиббереллины. Цитокинины способны также усиливать чувствительность клеток к ауксину [5].

Впервые об ауксинах, как «ростовом веществе» стало известно с 20-х годов, раньше других растительных гормонов. Ауксин присутствует во всех органах и тканях высших растений и оказывает решающее значение в процессах их роста и дифференцировки. В ряде случаев обработка ауксином задерживает процессы старения органов и тканей (за счет аттрагирующего действия) [10]. По химической структуре ауксины подразделяют на 2 большие группы: производные индола (центральное место среди данных ауксинов занимает ИУК – индолил-3-уксусная кислота) и ауксины, не содержащие систему колец индола (фенилуксусная кислота, фенилацетамид, β-ситостерол и др.). Считается, что решающее значение для проявления гормональной активности у ауксинов имеет сильно отрицательный заряд в боковой цепи (наличие карбоксильной группы). Выше перечисленные структурные особенности ауксинов необходимы для взаимодействия фитогормона с его рецептором [4, 7, 10]. Ауксинсвязывающие белки обнаружены не только в плазматической мембране, но и в цитоплазме, ядрах и в экстрацеллюлярном пространстве [7, 11]. В частности, из побегов риса и колеоптилей кукурузы

были изолированы ауксинсвязывающие белки, проявляющие функции рецептора гормона. Установлено, что эти белки являются мономерами с молекулярной массой от 20 до 42 кДа, которые имели 4 сайта связывания фитогормона с высоким аффинитетом ($K_{\text{асс}} = 1,9 \times 10^{-8} \text{ M}$), а также несколько сайтов с низким аффинитетом к ауксину [7, 12]. Полевым В.В. была предложена гипотетическая модель молекулярного механизма действия ауксина на функциональную активность клеток [13]. Согласно этой гипотезы, ауксин взаимодействует со специфическим рецептором, локализованным на цитоплазматической мембране, активирует протонную помпу, в результате этого клеточная стенка подкисляется и размягчается, а далее гормон – рецепторный комплекс (или трансформированный белковый рецептор фитогормона), поступая в ядро активирует синтез всех видов РНК, в том числе и мРНК, что приводит к формированию новых полирибосом и синтезу белков *de novo*. Очень интересны данные, полученные рядом исследователей по влиянию ауксина на выделение ионов Ca^{++} из плазматической мембраны растительных клеток [7, 13]. Известно, что в животных клетках кальций играет очень важную роль как вторичный посредник целого ряда гормонов и выступает активатором протеинкиназ и кальмодулина [14], по-видимому, ионы кальция выполняют или могут выполнять роль вторичного посредника ауксина и в клетках растений. По данным ряда авторов, фитогормон индуцирует биосинтез всех типов РНК. Согласно полученным данным, активация синтеза РНК у различных растений под влиянием ауксина может быть связана с усилением под действием фитогормона биосинтеза белкового γ -фактора, активирующего РНК-полимеразу I, модификацией РНК-полимеразы II, а также усиления синтеза РНК полимеразы I и II. Активирующее действие ауксина на транскрипцию возможна также за счет увеличения матричной активности хроматина [15].

Цитокинины. Свое название этот класс фитогормонов получил из-за способности стимулировать цитокинез. Очень важной физиологической функцией цитокининов является их способность задерживать старение растительных тканей [5,10]. Цитокинины представляют собой производные пурина, а именно аденина с боковой цепью различного строения. В настоящее время получено значительное количество аналогов, обладающих цитикининоподобным действием. Увеличение или уменьшение боковой цепи приводит к снижению активности синтетических цитокининов [4]. В растениях цитокинины могут находиться как в свободной форме, так и в составе молекул тРНК (например, сериновой и тирозиновой тРНК [4, 6]. Биохимический механизм действия цитокининов, содержащихся в тРНК, как полагают, скорее всего, связан с биосинтезом белка на уровне трансляции. В частности, было показано, что химическая модификация пуринового компонента изопентениладенина в сериновой тРНК значительно снижает процесс связывания этой аминокислот-тРНК в комплексе тРНК-рибосома [4, 6]. Проявление биологической активности свободных цитокининов связано с наличием в клетках-мишенях специфических рецепторов [5, 11]. Многими исследователями было доказано наличие в клетках растений водорастворимых белков с высокой способностью связывать цитокинин. Эти рецепторы были локализованы во всех субклеточных фракциях (цитоплазме, ядре, рибосомах, ЭПР и др.). С помощью иммунологических методов было показано, что цитокинин связывающие белки значительно различаются как по молекулярным массам (от 30 до 130 кДа), так и по способности связывать фитогормон ($K_{\text{асс}} =$ от 10^{-7} до 10^{-8} M). Кроме того, для некоторых из них была показана их способность связываться с рибосомами [16]. Согласно модели, предложенной Кулаевой О.Н. цитокинины взаимодействуют со специфическим белковым рецептором и таким образом, в составе гормон-рецепторного комплекса оказывают влияние на различные процессы биосинтеза белка [5]. Многочисленными исследователями было достоверно показано, что комплекс цитокинин-рецептор активирует синтез всех видов РНК (тРНК, рРНК и мРНК) за счет активации РНК-полимеразы I и II. Имеются данные о том, что цитокинины способны увеличивать матричную активность хроматина и тем самым вызывают индукцию транскрипции и синтез белка *de novo* [17]. Цитокинины способны также изменять функциональную активность рибосом, присутствующих в цитоплазме, за счет модификации некоторых рибосомальных белков [5, 7]. Также как и ауксины, цитокинины способны оказывать влияние на функциональную активность мембран растительных клеток: синтез АТФ, АТФ-зависимый транспорт ионов, локальные изменения рН в примембранном слое, изменение трансмембранного потенциала и сопротивление мембран [18]. В научной литературе имеются работы указывающие на то, что белковые молекулы рецепторов цитокининов содержат домены сходные с таковыми у гистидиновых киназ, т.е. рецепторами цитокининов могут быть специфические протеинкиназы, что имеет аналогию с протеинкиназной активностью рецепторов инсулина у млекопитающих. По-видимому, как полагают авторы, цитокинины способны регулировать обмен в растительных клетках путем фосфорилирования различных белков, в том числе и ферментов [19].

Гибберелины представляют собой очень важный и наиболее обширный класс фитогормонов, они обнаружены во всех органах и тканях высших и низших растений [6]. Гибберелины – это близкие по строению тетракарбоновые кислоты, относящиеся к класс дитерпенов. Известно, что для сохранения биологической активности необходим гиббереллановый скелет [20]. Как и все фитогормоны, гибберелины, взаимодействуя со специфическим рецептором, вызывают (прямо или косвенно) индукцию синтеза различных мРНК, отвечающих за синтез белка *de novo*. По имеющимся в литературе данным, рецепторами гибберелинов являются цитоплазматические белки, имеющие большое сродство к фитогормону ($K_{\text{асс}} = 7 \times 10^{-8} \text{ M}$). Кроме специфического рецептора гибберелинов присутствующего в цитоплазме, гибберелин-связывающие сайты найдены также и в клеточных стенках растительных клеток [11]. Анализ литературных данных убедительно доказывает, что увеличение биосинтеза некоторых гидролитических ферментов (α -амилазы, протеиназы, кислой фосфатазы, β -глюкозидазы, β -глюканазы, рибонуклеазы и ряд других), контролируется этими гормонами на уровне транскрипции и вызывает синтез специфических мРНК. Имеются также данные, что гибберелины вызывают индукцию генов и увеличивают продукцию мРНК, кодирующих. В литературе имеются сведения, что эти гормоны вызывают повышение общего пула рибосом и увеличение доли полирибосом; изменение проницаемости биомембран; активацию развития в клетках мембран ЭПР [5, 18].

Об абсцизовой кислоте впервые стало известно, как об активном ингибиторе некоторых процессов роста и развития растений. По химическому строению абсцизовая кислота представляет собой сесквитерпеноид, она найдена в большинстве высших растений, а также у некоторых мхов и грибов [4, 6]. Как и другие фитогормоны, абсцизовая кислота для проявления своего действия должна связаться со специфическими гормон-связывающими белками в растительных клетках. Показано, что эти белки локализованы, главным образом, на внешней стороне цитоплазматической мембраны и по своим характеристикам могут быть отнесены к рецепторам абсцизовой кислоты [11]. Известно, что абсцизовая кислота может ингибировать синтез ДНК, РНК и белка и тем самым подавлять рост и развитие растений. Полагают, что абсцизовая кислота в основном блокирует синтез белка на посттранскрипционном уровне (при процессинге мРНК) и на уровне трансляции. Такие данные были получены, при исследовании влияния абсцизовой кислоты на синтез и уровень активности изоцитрат-лиазы, инвертазы, фениламмиаклазы, пролиндегидрогеназы и др. [4, 6, 21]. В тоже время, имеются данные и о стимуляции транскрипции и повышении содержания мРНК, кодирующих некоторые ферменты цитозольной фракции растительных клеток. Кроме того, известно, что данный гормон регулирует биосинтез белка на посттрансляционном уровне (за счет фосфорилирование/дефосфорилирование белков), а также изменяет уровень ионов Ca^{++} и рН в чувствительных к данному гормону растительных клетках [22]. Самым быстрым проявлением влияния абсцизовой кислоты на клетки растений является, ее воздействие на биомембраны. Считают, что гормон ингибирует функциональную активность протонной помпы, что и приводит к разнообразным ответным реакциям клеток по отношению к абсцизовой кислоте [3, 5, 18]. Наиболее важную роль абсцизовая кислота выполняет при различных неблагоприятных воздействиях на растение, т.е. является «стресс-гормоном» в процессах приспособления растения к экстремальным условиям внешней среды [21].

Биосинтез и биологический эффект этилена тесно связаны с другим фитогормоном – ауксином [1, 4, 6]. Известно, что этилен синтезируется только в интактных растениях, а бесклеточные системы не способны к его биосинтезу. Особенно интенсивно этилен накапливается в стареющих тканях и чаще всего он действует там, где синтезируется [6]. Особо важную роль в образовании этилена играет кислород, снижение концентрации которого в атмосфере, наряду с повышением содержания углекислоты, приводит к прекращению биосинтеза этилена. Увеличение концентрации этилена в клетках вызывают механические повреждения, «стрессовые» ситуации, а также обработка растений ауксином. [4]. Многими исследователями продемонстрировано наличие в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи клеток-мишеней белков специфично и обратимо связывающих этилен. Эти мембраносвязанные белки имели высокое сродство к этилену ($K_{\text{дисс.}} = 10^{-9}-10^{-11}$ М). К настоящему времени накоплен большой материал в пользу участия фосфорилирования / дефосфорилирования рецепторов этилена в регуляции связывания ими молекул данного фитогормона [11, 19].

В растительных тканях этилен стимулирует синтез специфического набора ферментов. К числу ферментов, относительно быстро синтезирующихся после воздействия этилена, относятся: пероксидаза, целлюлаза, аланинаммиаклаза и др. [4]. Этилен может изменять уровень активности ферментов и посредством запуска «фосфорилирующего каскада», так как по последним данным белковый рецептор этилена в растительных тканях является гистидинкиназой [19, 22].

В настоящее время хорошо известно, что растительные гормоны, такие как ауксины, цитокинины и абсцизовая кислота, не только регулируют важные физиологические признаки растений, но и играют ключевую роль во взаимодействиях растений и микробов. Гормоны растений попадают в организм с пищей, что имеет последствия для физиологии человека, но механизм их действия остается неясным. Кроме того, широкий спектр микробов вырабатывает и воспринимает растительные гормоны, но то, как кишечная микробиота человека реагирует на них остается неизученным. Неизвестно, обладают ли кишечные микробы путями метаболизма растительных гормонов. Конца не оценен тот факт, каким образом растительные гормоны влияют на здоровье человека и даже модулируют отношения между животными и микробиотой. Например, плохо изучены механизмы, каким образом гормоны пищевых растений влияют на физиологические процессы человека, такие как усвоение глюкозы, воспаление и деление клеток. Эти данные вызывают ряд вопросов, таких как, могут ли растительные гормоны влиять на физиологию человека через микробиоту кишечника? Так как именно микробиота, обеспечивают множество функций организма человека, напрямую влияя на его приспособленность к внешней среде. В частности, в последнее время учёных и медиков привлекает все больше внимание роль кишечника в неврологических расстройствах (концепция оси микробиота-кишечник-мозг). [24, 25].

Заключение. Таким образом, анализ литературы показывает, что к настоящему времени достаточно большое количество работ выполнено по изучению влияния фитогормонов на уровень активности некоторых ферментов в различных растительных объектах, при этом установлено, что на активность изолированных ферментов фитогормоны не оказывают влияния. Эти данные полно освещены в статьях и обзорных работах ряда авторов [4, 6, 7, 10]. Показано, что при действии фитогормонов в растительных тканях происходят также количественные и качественные изменения в изоферментных спектрах некоторых ферментов углеводного и энергетического обмена. Установлено, что увеличение уровня ферментативной активности в растительных клетках при действии фитогормонов происходит через значительный лаг-период и угнетается, как правило, ингибиторами синтеза РНК. Получены убедительные данные о влиянии фитогормонов на биосинтез всех типов РНК, причем, как полагают исследователи, гормоны растений контролируют их синтез на стадии транскрипции за счет изменения активности хроматина или повышения активности РНК-полимераз. На основании этих опытов исследователи делают вывод о регуляции гормонами растений обмена белков, в том числе и ферментов, на генетическом уровне [19, 20, 22]. Исследования, проведенные рядом ученых, показали возможность того, что фитогормоны регулируют обменные процессы в растительных клетках и тканях путем изменения биосинтеза и свойств биомембран. [3-6].

Однако в литературе практически отсутствуют данные о влиянии фитогормонов на скорость деградации внутриклеточных белков. Таким образом, фитогормоны, по-видимому, могут контролировать обмен веществ растительных объектов

различными путями (на уровне генома, эпигенетическом уровне, изменяя проницаемость мембран и т.д.). Учитывая тот факт, что в регуляции одних и тех же процессов у растений принимают участие несколько высокоспецифичных фитогормонов, действующих и одно- и разнонаправлено, поэтому выяснение полной картины воздействия отдельных фитогормонов на молекулярном уровне поможет в дальнейшем понять принцип гормонального контроля обменных процессов в растительных клетках. В свою очередь эти исследования помогут в будущем более эффективно применять гормоны растений для практических целей и позволят успешно разрешить многие нерешенные в настоящее время задачи биотехнологии, так как дадут возможность управлять ростом, процессами морфогенеза и метаболизма растительных клеток и тканей.

Кроме того, в последние годы стали появляться сведения о возможном влиянии гормонов растений на кишечную микробиоту человека и в связи с этим, возникли вопросы: как кишечная микробиота человека реагирует на фитогормоны и каким образом растительные гормоны влияют на здоровье человека. Решение этих вопросов необходимо, как для анализа пищевых растительных продуктов, так и лекарственных препаратов для человека.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 34.00.00 БИОЛОГИЯ
- 34.29.01 Общие вопросы
- 34.31.00 Физиология растений
- 34.31.33 Культура тканей и органов растений
- 62.00.00 БИОТЕХНОЛОГИЯ
- 62.09.37 Растительное сырье
- 62.33.29 Культивирование растительных клеток и тканей
- 71.01.05 Материалы общего характера

ЛИТЕРАТУРА

1. Pattabhi V. Plant growth regulators – their structure and interactions // *Curr. Sci. (India)*. 1990. Vol. 59. P. 1228-1235.
2. Титов А. Ф., Таланова В. В. Устойчивость растений и фитогормоны // Петрозаводск: Карельский научный центр РАН. 2009. 206 с.
3. Кузнецов В. В., Дорошенко А. С., Кудрякова Н. В., Данилова М. Н. Роль фитогормонов и света в процессе деэтиоляции // *Физиология растений*. 2020. Т. 67. N 6. С. 563-577.
4. Кулаева О. Н., Прокопцева О. С. Новейшие достижения в изучении механизма действия фитогормонов // *Биохимия*. 2004. Т.69. N 33. С. 293-310.
5. Cadman C. S. C., Toorop P. E., Hilhorst H. W. M., Finch-Savage W. E. Gene expression profiles of *Arabidopsis Cvi* seeds during dormancy cycling indicate a common underlying dormancy control mechanism // *The Plant Journal*. 2006. Vol. 46. N 5. P. 805–822.
6. Davis P. J. Plant hormones and their role in plant growth and development. Dordrecht: M. Nijhoff Publ. 1987. 681 p.
7. Кулаева О. Н. Восприятие и преобразование гормонального сигнала у растений // *Физиология растений*. 1995. Т. 42. N 5. С. 661-671.
8. Кунах В. А. Изменчивость растительного генома в процессе дедифференцировки и каллусообразования *in vitro* // *Физиология растений*. 1999. Т.46. N 6. С. 919-929.
9. Kang J., Hwang J. U., Lee M., Kim Y.-Y., Assmann S. M., Martinoi E., Lee Y. PDR-type ABC transporter mediates cellular uptake of the phytohormone abscisic acid // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2010. Vol. 107(5). P. 2355–2360.
10. Гамбург К. З., Рекославская Н. И., Швецов С. Г. Ауксины в культурах тканей и клеток растений. Новосибирск: Наука. Сибирское отделение. 1990. 243 с.
11. Venis M. Hormone binding sites in plants. New-York. London: Longman Inc. 1995. 192 p.
12. Jones A. M. Auxin-Binding Proteins // *Ann. Rev. Plant. Physiol. Plant Mol. Biol.* 1994. Vol. 45. P. 303-322.
13. Полевой В. В. Роль ауксина в системах регуляции у растений. Ленинград: Наука. 1986. 80 с.
14. Rodrigo M.-J., Alquezar B., Zacarías L. Cloning and characterization of two 9-cis-epoxycarotenoid dioxygenase genes, differentially regulated during fruit maturation and under stress conditions, from orange (*Citrus sinensis* L. Osbeck) // *J. Exp. Bot.* 2006. Vol. 57(3). P. 633–643.
15. Hirasawa E., Yamamoto S. Properties and synthesis de novo of auxin-induced α -amilase in pea cotyledons // *Planta*. 1991. Vol. 184. N 4. P. 438 – 442.
16. Estelle M. Cytokinin action: two receptor better than one? // *Curr. Biol.* 1998. Vol.8. N 15. P. 539-541.
17. Ordas R. J., Fernandez B., Radriquer R. Benzyladenine – controlled protein synthesis and growth in apple cell suspensions // *Physiol. Plant.* 1992. Vol. 84. N 2. P. 229-235.
18. Салеев Р. К., Озолина Н. В., Продедов Е. В. Влияние экзогенных фитогормонов и кинетина на гидролитическую активность протонных помп тонопласта в онтогенезе столовой свеклы // *Физиология растений*. 1999. Т. 46. N 1. С. 5-8.
19. Charles S., Brown I., Mansfield J. Localized changes in peroxidase activity accompany hydrogen peroxide generation during the development of a norhost hypersensitive reaction in *Lettuce* // *Plant Physiol.* 1998. Vol. 118. P. 1067-1078.
20. Sponsel V. M., Hedden P. Gibberellin, biosynthesis and inactivation // *Plant Hormones: biosynthesis, signal Transduction, action!* Dordrecht: Springer. 2004. P. 63–94.
21. Qin X., Zeevaart J. A. D. Overexpression of a 9-cis-epoxycarotenoid dioxygenase gene in *Nicotiana plumbaginifolia* increases abscisic acid and phaseic acid levels and enhances drought tolerance // *Plant Physiol.* 2002. Vol. 128(2). P. 544–551

22. Legaria J., Rajsbaum R., Munos-Clares R. A., Villegas-Sepulveda N., Simpson J., Iturriaga G. Molecular characterization of two genes encoding betaine aldehyde dehydrogenase from amaranth. Expression in leaves under short-term exposure to osmotic stress or abscisic acid // *Gene*. 1998. Vol. 218. N 1-2. P. 69-76.
23. Чумикина Л. В., Арабова Л. И., Колпакова В. В., Топунов А. Ф. Фитогормоны и абиотические стрессы (обзор) // *Химия растительного сырья*. 2021. N 4. С. 5–30.
24. Chanclud E., Lacombe B. Plant Hormones: Key Players in Gut Microbiota and Human Diseases? // *Trends in plant science*. 2017. Vol. 22. N 9. P. 754-758.
25. Krishna S. B., Dubey A., Malla M. A., Kothari R., Upadhyay C. P., Adam J. K., Kumar, A. Integrating Microbiome Network: Establishing Linkages Between Plants, Microbes and Human Health // *The Open Microbiology Journal*. 2019. Vol. 13. N 1. P. 330-342.

SUMMARY

HORMONAL REGULATION AS A MECHANISM OF COORDINATION OF METABOLISM IN PLANTS

Pryanikov I.D., 2nd year student, **Sorokin D.S.**, 2nd year student

Head: **Kirillova N.V.**, Doctor of Biology, Professor of the Department of Biochemistry (ORCID: 0000-0003-3379-0646),

Pivovarova N.S., Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0003-3020-8526)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, st. prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: ilya.pryanikov@spcpcu.ru

The review summarizes the main modern ideas about plant hormones, their structure and physiological functions. The review presents literature data on the regulatory effect of plant hormones due to the biochemical control of the metabolism of plant objects in various ways, including at the genome level, epigenetic level, changes in membrane permeability and a number of others.

Keywords: *plant hormones, classification and chemical nature of phytohormones, biochemical effects in target-tissues of plants.*

REFERENCES

- Pattabhi V. Plant growth regulators – their structure and interactions // *Curr. Sci. (India)*. 1990. Vol. 59. P. 1228-1235.
- Titov A. F., Talanova V. V. Plant resistance and phytohormones // *Petrozavodsk: Karel'skij nauchnyj cent RAN*. 2009. 206 p. (in Russ)
- Kuznecov V. V., Doroshenko A. S., Kudryakova N. V., Danilova M. N. The role of phytohormones and light in the process of deetiolation // *Russian Journal of Plant Physiology*. 2020. Vol. 67. N 6. P. 563-577. (in Russ)
- Kulaeva O. N., Prokopceva O. S. The latest achievements in the study of the mechanism of action of phytohormones // *Biochemistry (Moscow)*. 2004. Vol.69, N 33. P. 293-310. (in Russ)
- Cadman C. S. C., Toorop P. E., Hilhorst H. W. M., Finch-Savage W. E. Gene expression profiles of Arabidopsis Cvi seeds during dormancy cycling indicate a common underlying dormancy control mechanism // *The Plant Journal*. 2006. Vol. 46. N 5. P. 805–822.
- Davis P. J. Plant hormones and their role in plant growth and development. Dordrecht: M. Nijhoff Publ. 1987. 681 p.
- Kulaeva O. N. Perception and transformation of the hormonal signal in plants // *Russian Journal of Plant Physiology*. 1995. Vol. 42. N 5. P. 661-671. (in Russ)
- Kunah V. A. Plant genome variability during dedifferentiation and callus formation in vitro // *Russian Journal of Plant Physiology*. 1999. Vol.46. N 6. P. 919-929. (in Russ)
- Kang J., Hwang J. U., Lee M., Kim Y.-Y., Assmann S. M., Martinoi E., Lee Y. PDR-type ABC transporter mediates cellular uptake of the phytohormone abscisic acid // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2010. Vol. 107(5). P. 2355–2360.
- Gamburg K. Z., Rekoslavskaya N. I., Shvecov S. G. Auxins in plant tissue and cell cultures. Novosibirsk : Nauka. Sibirskoe otdelenie. 1990. 243 p. (in Russ)
- Venis M. Hormone binding sites in plants. New-York. London: Longman Inc. 1995. 192 p.
- Jones A. M. Auxin-Binding Proteins // *Ann. Rev. Plant. Physiol. Plant Mol. Biol.* 1994. Vol. 45. P.303-322.
- Polevoj V. V. The role of auxin in regulatory systems in plants. Leningrad: Nauka. 1986. 80 p. (in Russ)
- Rodrigo M.-J., Alquezar B., Zacarías L. Cloning and characterization of two 9-cis-epoxycarotenoid dioxygenase genes, differentially regulated during fruit maturation and under stress conditions, from orange (*Citrus sinensis* L. Osbeck) // *J. Exp. Bot.* 2006. Vol. 57(3). P. 633–643.
- Hirasawa E., Yamamoto S. Properties and synthesis de novo of auxin-induced α -amilase in pea cotyledons // *Planta*. 1991. Vol. 184. N 4. P. 438 – 442.
- Estelle M. Cytokinin action: two receptor better than one? // *Curr. Biol*. 1998. Vol. 8. N 15. P. 539-541.
- Ordas R. J., Fernandez B., Radriquer R. // Benzyladenine – controlled protein synthesis and growth in apple cell suspensions // *Physiol. Plant*. 1992. Vol. 84. N 2. P. 229-235.
- Salyaev R. K., Ozolina N. V., Prodedov E. V. Effect of exogenous phytohormones and kinetin on hydrolytic activity of tonoplast proton pumps in table beet ontogeny // *Russian Journal of Plant Physiology*. 1999. Vol. 46. N 1. P. 5-8. (in Russ)
- Charles S., Brown I., Mansfield J. Localized changes in peroxidase activity accompany hydrogen peroxide generation during the development of a norhost hypersensitive reaction in Lettuce // *Plant Physiol*. 1998. Vol. 118. P. 1067-1078.

20. Sponsel V. M., Hedden P. Gibberellin, biosynthesis and inactivation // *Plant Hormones: biosynthesis, signal Transduction, action!* Dordrecht: Springer. 2004. P. 63–94.
21. Qin X., Zeevaart J. A. D. Overexpression of a 9-cis-epoxycarotenoid dioxygenase gene in *Nicotiana plumbaginifolia* increases abscisic acid and phaseic acid levels and enhances drought tolerance // *Plant Physiol.* 2002. Vol. 128(2). P. 544–551.
22. Legaria J., Rajsbaum R., Munos-Clares R. A., Villegas-Sepulveda N., Simpson J., Iturriaga G. Molecular characterization of two genes encoding betaine aldehyde dehydrogenase from amaranth. Expression in leaves under short-term exposure to osmotic stress or abscisic acid // *Gene.* 1998. Vol. 218. N 1-2. P. 69-76.
23. Chumikina L. V., Arabova L. I., Kolpakova V. V., Topunov A. F. Fitogormony i Phytohormones and abiotic stresses (review) // *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja.* 2021. N 4. P. 5–30. (in Russ)
24. Chanclud E., Lacombe B. Plant Hormones: Key Players in Gut Microbiota and Human Diseases? // *Trends in plant science.* 2017. Vol. 22. N 9. P. 754-758.
25. Krishna S. B., Dubey A., Malla M. A., Kothari R., Upadhyay C. P., Adam J. K., Kumar, A. Integrating Microbiome Network: Establishing Linkages Between Plants, Microbes and Human Health // *The Open Microbiology Journal.* 2019. Vol. 13, N 1. P. 330-342.

УДК 57.021

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ТЕРАПИИ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ

Роденков Е.М., асп. 1 года обучения

Руководители: **Аалаев Б.Ю.**, канд. хим. наук., доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

Кожемякина Н.В., канд. биол. наук. доц.,

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация;

руководитель отдела биологических исследований «БИОКАД»

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38 лит. а, Российская Федерация

Зонис Ю.А., руководитель лаборатории перспективных бионисследований
отдела биологических исследований «БИОКАД»

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38 лит. а, Российская Федерация

E-mail: rodenkov.evgenij@pharminnotech.com

В публикации представлены современные результаты использования терапевтических препаратов для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА). Рассмотрены достоинства и недостатки препаратов *Spinraza*, *Zolgensma*, *Ervysdi*, а также приведены дальнейшие планы исследования препаратов в группах пациентов со СМА с менее выраженными симптомами.

Ключевые слова: СМА, *SMN1*, *SMN2*, *Spinraza*, *Zolgensma*, *Ervysdi*.

Спинальная мышечная атрофия 1 типа является одной из самых частых причин детской смертности, связанной с наследственными заболеваниями. Анализ современных результатов в терапии СМА позволит выстроить грамотную стратегию лечения пациентов со СМА для достижения оптимального соотношения улучшения моторного развития, стоимости терапии и риска, связанного с применением препарата.

Цель данного обзорного исследования: проведение анализа современных достижений в области терапии спинальной мышечной атрофии.

Спинальная мышечная атрофия (СМА) – это моногенное наследственное нейродегенеративное заболевание. СМА возникает в результате недостатка функционального белка SMN (Survival of Motoneuron), вызванного мутациями в гене *SMN1*. Необходимо отметить, что существует гомологичный ген *SMN2*, который кодирует белок SMNΔ7. Наиболее значимое отличие гена *SMN2* от *SMN1* заключается в точечной замене цитозина на тимин в экзоне 7, которое приводит к вырезанию 7 экзона во время сплайсинга [1, 2]. Белок SMNΔ7 быстро разрушается, в то время как полноразмерный белок стабилен. По-видимому, пропуск экзона 7 приводит к более раннему распознаванию мотива из четырех аминокислот EMLA (Glu-Met-Leu-Ala), кодируемый экзоном 8. EMLA служит сигналом деградации, что объясняет пониженную стабильность SMNΔ7 [3]. Как следствие, *SMN2* производит только около 10–15% функционально активного белка по сравнению с *SMN1*.

Тяжесть заболевания обратно пропорциональна количеству копий гена *SMN2*. СМА делится на пять различных под-типов. СМА 0 типа проявляется до или в течение первого месяца после рождения. Наиболее распространенным типом является тяжелая форма СМА 1 типа с симптомами, проявляющимися в течение первых 3 месяцев после рождения. Эти пациенты не могут самостоятельно сидеть или контролировать положение головы и умирают в первые 2–3 года жизни. У пациентов со 2 типом первые симптомы появляются в раннем детстве в возрасте от 6 до 18 месяцев, они не могут стоять и их продолжительность жизни заметно сокращена. Симптомы 3 типа обычно возникают после 18 месяцев, и

эти пациенты могут стоять и ходить самостоятельно. У пациентов с 4 типом в зрелом возрасте проявляются легкие симптомы мышечной слабости [1, 2, 4].

Экспрессия гена SMN2 не позволяет полностью компенсировать SMN1, так как белок SMNΔ7 нестабилен и быстро разрушается [1, 2].

Функции SMN белка

Одна из важнейших и хорошо изученных функций SMN белка – участие в сборке малых ядерных рибонуклеопротеиновых комплексов (snRNP) [5, 6]. В комплексе с белком Gemin2, экспрессия которого напрямую зависит от уровня экспрессии SMN белка, участвует в специфичной сборке гептамерного кольца Sm белков на целевых малых ядерных РНК (snRNA) [7].

Собравшиеся snRNP комплексы далее направляются в ядро в тельца Кахаля (Cajal bodies, CBs), где подвергаются 2'-О-метилированию и псевдоуридилрованию малыми ядрышковыми рибонуклеопротеиновыми комплексами snoRNPs, специфичными для CBs (Cajal body-specific RNPs, scaRNPs) [8, 9, 10], то есть в тельцах Кахаля завершается биогенез snRNP. Связывание snRNA происходит посредством фосфорилирования и дефосфорилирования С-концевого домена коилина, важнейшего компонента телец Кахаля. Гиперфосфорилированный коилин предпочтительно связывает белки Sm, а взаимодействие коилин-SMN усиливается за счет дефосфорилирования коилина. Такое взаимодействие позволяет привести к диссоциации комплекса SMN от гептамерного кольца Sm на snRNA [11]. Важно отметить, что SMN белок также входит в состав телец Кахаля, поэтому при снижении экспрессии SMN1 гена, нарушаются функции транслокации snRNP в ядро и снижается количество CBs.

Белок SMN также участвует в репарации двуцепочечных разрывов и влияет на уровень экспрессии ROCK белков [12, 13]. Утрата более одной функции SMN белка способствует дегенерации моторных нейронов [1, 2].

Препараты для терапии СМА

Установление связи между СМА и белкам SMN определило стратегию терапии СМА. Современные терапевтические подходы направлены на увеличение экспрессии функционально активного белка SMN. На сегодняшний день Минздравом Российской Федерации, управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) одобрено три терапевтических препарата для лечения СМА: Nusinersen (Spinraza), Onasemnogene aberparovoc (Zolgensma), Risdiplam (Evrysdi) [14].

Nusinersen (Spinraza, Biogen) – это инъекционный препарат для интратекального введения, который представляет собой модифицированный 2'-О-метоксиэтил (2'МОЕ) антисмысловый олигонуклеотид, предназначенный для модифицирования сплайсинга пре-мРНК гена SMN2. Действие препарата приводит к улучшению связывания U1 малого ядерного рибонуклеопротеинового комплекса (U1 snRNP) и энхансерных факторов сплайсинга, как следствие, распознаванию 7 экзона и включению его в транскрипт [4].

На основе успешного исследования 1 фазы (CS1) и исследований 2 фазы (CS3A), в которых были получены данные о побочных эффектах у пациентов со СМА 2, 3 типа и значительных улучшениях двигательных функций пациентов со СМА 1 типа соответственно, были проведены рандомизированные контролируемые клинические испытания фазы 3 (ENDEAR, CHERISH) [14, 15]. В исследовании ENDEAR принимали участие 122 пациента со СМА 1 типа. В результате 51% участников по сравнению с группой-плацебо продемонстрировали улучшение моторного развития. В испытаниях CHERISH принимали участие 126 пациентов со СМА 2 типа (с более поздним проявлением симптомов), по завершению которого 57% участников продемонстрировал значительное улучшение моторных функций. Участники в количестве 21, не попавшие в исследования ENDEAR, CHERISH, с менее четко определенными клиническими симптомами СМА участвовали в исследовании EMBRACE. Результаты EMBRACE подтвердили успех CHERISH и ENDEAR [14, 16].

В настоящее время 229 участников всех вышеописанных испытаний Spinraza являются частью крупнейшего расширенного исследования SHINE (CS11). Следует отметить, что также проводили испытания NURTURE (CS5) на младенцах с предсимптоматическим проявлением СМА (2-3 копии SMN2) с целью выявления профилактического потенциала Spinraza. Все участники достигли способности сидеть без поддержки, 92% смогли ходить с посторонней помощью, 88% имели возможность самостоятельно ходить. Улучшение моторных функций сохранялось в среднем в течение 3 лет наблюдения. Однако из-за отсутствия контрольной группы эти результаты могут быть переоценены [14].

Onasemnogene aberparovoc (Zolgensma, Novartis) представляет собой реплицирующийся рекомбинантный вектор AAV9, доставляющий функциональный ген SMN1, который способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и трансдуцировать двигательные нейроны [14]. Трансген доставляется в клетки-мишени в виде самокомплементарной молекулы ДНК. Экспрессия трансгена управляется конститутивным гибридным промотором β-актина цыпленка с цитомегаловирусным энхансером, что приводит к непрерывной и устойчивой экспрессии полноразмерного и функционально активного белка SMN [14].

Первая фаза клинического исследования (START) началась в 2014 году и продолжалась 5 лет. В испытании принимали участие 15 пациентов со СМА 1 типа с 2 копиями SMN2. В результате испытания была подобрана терапевтическая доза 2.0×10^{14} вг/кг (вирусных геномов на килограмм тела). При такой дозировке 11 из 12 пациентов (остальным вводилась более низкая доза препарата) смогли сидеть без посторонней помощи, говорить и принимать перорально пищу, а 2 пациента к 20 месяцам смогли ходить. В ходе данного исследования также было показано токсическое действие препарата на печень.

Несмотря на выявленные побочные эффекты вдохновляющие результаты по улучшению моторных функций у пациентов позволили ускорить клинические испытания до 3 фазы (STRIVE-US, STRIVE-EU, STRIVE-AP и SPRINT). В

исследованиях STRIVE-US, EU принимали участие 22 и 32 пациента соответственно с симптомами СМА 1 типа с 1 или 2 копиями *SMN2*. В испытании SPR1NT участвовали 30 пациентов со СМА 1 типа с 2/3 копиями *SMN2* в предсимптоматическом состоянии. В результате проведения STRIVE-US и STRIVE-EU 44% и 59% пациентов смогли сидеть без посторонней помощи в течение 10 с через 18 месяцев. Несмотря на улучшение моторного развития у пациентов в процессе проведения STRIVE-US и STRIVE-EU по сравнению с контрольной группой, испытания привели к 2 смертям. Кроме того, 1 пациент нуждался в постоянной вентиляции легких, а 61% пациентов STRIVE-EU нуждались в постоянной поддержке дыхания. Результаты STRIVE-AP не опубликованы [14].

В испытании SPR1NT 71% пациентов с 2 копиями *SMN2* могут сидеть без посторонней помощи в течение 30 с, 53% пациента с 3 копиями *SMN2* могут сидеть без посторонней помощи. На протяжении всего исследования SPR1NT у 57% диагностировали побочные эффекты, связанные с применением препарата [14].

Risdiplam (Evrysdi, Roche) – препарат для перорального способа введения, который представляет собой небольшую молекулу для модификации сплайсинга пре-мРНК *SMN2* для модифицирования сплайсинга пре-мРНК. Действие препарата приводит к включению 7 экзона в транскрипт, что приводит к экспрессии полноразмерного функционально активного белка *SMN* с гена *SMN2* [14].

Risdiplam является перспективной альтернативой вышеописанных препаратов, поскольку предназначен для перорального приема. Клинические испытания Risdiplam начались с 2016 г с исследований FIREFISH и SUNFISH, в которых оценивается безопасность и эффективность у 41 пациента со СМА 1 типа с 2 копиями *SMN2* и 180 пациентов со СМА 2, 3 типа соответственно. На данный момент в исследовании FIREFISH было показано, что спустя 24 месяца 59% пациентов могут сидеть самостоятельно в течение 5 с, также 90% демонстрируют улучшение моторных функций. В исследовании SUNFISH оценивали пациентов в возрасте от 2 до 25 лет, в результате которого показали увеличение моторных функций по сравнению с контрольной группой (плацебо). В настоящее время исследования продолжаются [14, 17].

С 2017 года ведутся исследования JEWELFISH и RAINBOWFISH, в которых оценивают эффективность у пациентов со СМА 1-3 типа (6 месяцев – 60 лет) и пациентов со СМА 1 типа с предсимптомным состоянием в возрасте до 6 недель соответственно. Исследование продолжается, промежуточные результаты не опубликованы [14].

Современные терапевтические препараты для лечения СМА показали свою клиническую эффективность, однако у инновационных препаратов существуют серьезные ограничения и недостатки.

Препарат Spinraza предназначен для однократного интратекального введения (непосредственно в спинномозговую жидкость). Из-за такого способа инъекции у пациентов, использующих Nusinersen, наблюдаются побочные эффекты, такие как респираторные проблемы, боли в спине, головные боли. Также имеются ограниченные данные по использованию препарата у пациентов со СМА разных типов и возрастов. Серьезным ограничением интратекального введения Nusinersen является то, что препарат может распространяться только по ЦНС, в то время как на долгосрочный положительный эффект оказывают влияние периферические органы [18, 19].

Для препарата Zolgensma требуется однократное внутривенное введение, однако сложно утверждать о достаточности такого способа применения, поскольку отсутствуют данные долгосрочных исследований. Из-за системного распространения препарата эписомальная ДНК *SMN1* будет со временем терять эффективность в делящихся клетках, что может привести к снижению терапевтического эффекта в периферических органах, оказывающих значительное влияние на развитие заболевания. Также препарат оказывает серьезное токсическое действие на печень, сердце, провоцирует тромботическую микроангиопатию, тромбоцитопению [14, 19, 20].

Risdiplam противопоказан пациентам с печеночными аномалиями. Данный препарат не показал таких значительных улучшений моторных функций, которые описаны при применении его аналогов Nusinersen и Onasemnogene ABEREVOLVE. Для всех трёх препаратов важным остаётся вопрос о том, что множество пациентов не отреагировало на терапию СМА, то есть не достигли каких-либо улучшений моторных функций (самостоятельного движения, удержания положения головы, глотания, дыхания) [14].

При терапии СМА не менее важным ограничением является дороговизна лечения. Для преодоления этой преграды в России разрабатывается отечественный препарат next-in-class компании БИОКАД для лечения СМА 1 типа на основе рекомбинантного аденоассоциированного вируса 9 серотипа. Предполагается, что разработанный препарат будет значительно дешевле аналогичного препарата Zolgensma.

Заключение. Установление причины возникновения и развития СМА позволило определить стратегию терапии спинальной мышечной атрофии, которая направлена на восстановление экспрессии функционально активного *SMN* белка. Препараты Spinraza, Zolgensma и Evrysdi продемонстрировали значительное улучшение моторных функций пациентов со СМА, тем не менее на сегодняшний день одним из важных остаётся вопрос о снижении стоимости использования препаратов. Разработка отечественных продуктов с терапевтическим эффектом и механизмом действия, аналогичным уже одобренным препаратам позволило бы решить проблему с дороговизной препаратов, и, возможно, расширить исследования по терапии пациентов с менее тяжёлыми формами СМА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Talbot K., Tizzano E. F. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era // Gene therapy. 2017. Vol. 24. N 9. P. 529-533.
2. Al-Zaidy S. A., Mendell J. R. From clinical trials to clinical practice: practical considerations for gene replacement therapy in SMA type 1 // Pediatric neurology. 2019. Vol. 100. P. 3-11.

3. Cho S., Dreyfuss G. A degron created by SMN2 exon 7 skipping is a principal contributor to spinal muscular atrophy severity // *Genes & development*. 2010. Vol. 24. N. 5. P. 438-442.
4. Messina S., Sframeli M. New treatments in spinal muscular atrophy: positive results and new challenges // *Journal of clinical medicine*. 2020. Vol 9. N 7. P. 2222.
5. Zhang R. [et al.]. Structure of a key intermediate of the SMN complex reveals Gemin2's crucial function in snRNP assembly // *Cell*. 2011. Vol. 146. N 3. P. 384-395.
6. Raker V. A., Plessel G., Lührmann R. The snRNP core assembly pathway: identification of stable core protein heteromeric complexes and an snRNP subcore particle in vitro // *The EMBO journal*. 1996. Vol. 15. N 9. P. 2256-2269.
7. Helmken C. [et al.]. Evidence for a modifying pathway in SMA discordant families: reduced SMN level decreases the amount of its interacting partners and Htra2-beta1 // *Human genetics*. 2003. Vol. 114. P. 11-21.
8. Lafarga M. [et al.]. Cajal bodies in neurons // *RNA biology*. 2017. Vol. 14. N 6. P. 712-725.
9. Meier U. T. RNA modification in Cajal bodies // *RNA biology*. 2017. Vol. 14. N 6. P. 693-700.
10. Hebert M. D. [et al.]. Coilin forms the bridge between Cajal bodies and SMN, the spinal muscular atrophy protein // *Genes & development*. 2001. Vol. 15. N 20. P. 2720-2729.
11. Toyota C. G. [et al.]. Coilin phosphorylation mediates interaction with SMN and SmB' // *Chromosoma*. 2010. Vol. 119. P. 205-215.
12. Sharma A., Singh K., Almasan A. Histone H2AX phosphorylation: a marker for DNA damage // *DNA repair protocols*. 2012. P. 613-626.
13. Coque E., Raoul C., Bowerman M. ROCK inhibition as a therapy for spinal muscular atrophy: understanding the repercussions on multiple cellular targets // *Frontiers in neuroscience*. 2014. Vol. 8. P. 271.
14. Reilly A., Chehade L., Kothary R. Curing SMA: Are we there yet? // *Gene Therapy*. 2022. P. 1-10.
15. Darras B. T. [et al.]. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: long-term results from the phase 1/2 studies // *Neurology*. 2019. Vol. 92. N. 21. P. e2492-e2506.
16. Acsadi G. [et al.]. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study // *Muscle & Nerve*. 2021. Vol. 63. N. 5. P. 668-677.
17. Mercuri E. [et al.]. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *The Lancet Neurology*. 2022. Vol. 21. N. 1. P. 42-52.
18. Hua Y. [et al.]. Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model // *Nature*. 2011. Vol. 478. N. 7367. P. 123-126.
19. Chaytow H. [et al.]. Spinal muscular atrophy: From approved therapies to future therapeutic targets for personalized medicine // *Cell Reports Medicine*. 2021. Vol. 2. N. 7. P. 100346.
20. Van Alstyne M. [et al.]. Gain of toxic function by long-term AAV9-mediated SMN overexpression in the sensorimotor circuit // *Nature neuroscience*. 2021. Vol. 24. N. 7. P. 930-940.

SUMMARY

MODERN ADVANCES IN THE THERAPY OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY

Rodenkov E.M., 1st year PhD student

Academic advisors: **Lalaev B.Y.**, candidate of chemical sciences, docent,

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Kozhemiakina N.V., candidate of biological science, docent,
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation;
Bioassay Department leader «BIOCAD»

198515, St. Petersburg, settlement Strelna, Svyazi St., 38, litera a, Russian Federation

Zonis J.A., Advanced Bioassay Division leader of Bioassay Department leader «BIOCAD»

198515, St. Petersburg, settlement Strelna, Svyazi St., 38, litera a, Russian Federation

E-mail: rodenkov.evgenij@pharminnotech.com

The publication presents the current results of the use of therapeutic drugs for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA). The advantages and disadvantages of Spinraza, Zolgensma, Evrysdi are considered, as well as further plans for the study of drugs in groups of patients with SMA with less severe symptoms.

Keywords: *SMA, SMN1, SMN2, Spinraza, Zolgensma, Evrysdi.*

REFERENCES

1. Talbot K., Tizzano E. F. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era // *Gene therapy*. 2017. Vol. 24. N 9. P. 529-533.
2. Al-Zaidy S. A., Mendell J. R. From clinical trials to clinical practice: practical considerations for gene replacement therapy in SMA type 1 // *Pediatric neurology*. 2019. Vol. 100. P. 3-11.

3. Cho S., Dreyfuss G. A degron created by SMN2 exon 7 skipping is a principal contributor to spinal muscular atrophy severity // *Genes & development*. 2010. Vol. 24. N. 5. P. 438-442.
4. Messina S., Sframeli M. New treatments in spinal muscular atrophy: positive results and new challenges // *Journal of clinical medicine*. 2020. Vol 9. N 7. P. 2222.
5. Zhang R. [et al.]. Structure of a key intermediate of the SMN complex reveals Gemin2's crucial function in snRNP assembly // *Cell*. 2011. Vol. 146. N 3. P. 384-395.
6. Raker V. A., Plessel G., Lührmann R. The snRNP core assembly pathway: identification of stable core protein heteromeric complexes and an snRNP subcore particle in vitro // *The EMBO journal*. 1996. Vol. 15. N 9. P. 2256-2269.
7. Helmken C. [et al.]. Evidence for a modifying pathway in SMA discordant families: reduced SMN level decreases the amount of its interacting partners and Htra2-beta1 // *Human genetics*. 2003. Vol. 114. P. 11-21.
8. Lafarga M. [et al.]. Cajal bodies in neurons // *RNA biology*. 2017. Vol. 14. N 6. P. 712-725.
9. Meier U. T. RNA modification in Cajal bodies // *RNA biology*. 2017. Vol. 14. N 6. P. 693-700.
10. Hebert M. D. [et al.]. Coilin forms the bridge between Cajal bodies and SMN, the spinal muscular atrophy protein // *Genes & development*. 2001. Vol. 15. N 20. P. 2720-2729.
11. Toyota C. G. [et al.]. Coilin phosphorylation mediates interaction with SMN and SmB' // *Chromosoma*. 2010. Vol. 119. P. 205-215.
12. Sharma A., Singh K., Almasan A. Histone H2AX phosphorylation: a marker for DNA damage // *DNA repair protocols*. 2012. P. 613-626.
13. Coque E., Raoul C., Bowerman M. ROCK inhibition as a therapy for spinal muscular atrophy: understanding the repercussions on multiple cellular targets // *Frontiers in neuroscience*. 2014. Vol. 8. P. 271.
14. Reilly A., Chehade L., Kothary R. Curing SMA: Are we there yet? // *Gene Therapy*. 2022. P. 1-10.
15. Darras B. T. [et al.]. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: long-term results from the phase 1/2 studies // *Neurology*. 2019. Vol. 92. N. 21. P. e2492-e2506.
16. Acsadi G. [et al.]. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study // *Muscle & Nerve*. 2021. Vol. 63. N. 5. P. 668-677.
17. Mercuri E. [et al.]. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *The Lancet Neurology*. 2022. Vol. 21. N. 1. P. 42-52.
18. Hua Y. [et al.]. Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model // *Nature*. 2011. Vol. 478. N. 7367. P. 123-126.
19. Chaytow H. [et al.]. Spinal muscular atrophy: From approved therapies to future therapeutic targets for personalized medicine // *Cell Reports Medicine*. 2021. Vol. 2. N. 7. P. 100346.
20. Van Alstyne M. [et al.]. Gain of toxic function by long-term AAV9-mediated SMN overexpression in the sensorimotor circuit // *Nature neuroscience*. 2021. Vol. 24. N. 7. P. 930-940.

УДК 615.361

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ ФАБРИЦЕВОЙ СУМКИ ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ

Руди Р.В., маг. 2 года обучения

Научный руководитель: Глазова Н.В., к.х.н, доцент кафедры биотехнологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: richard_rudi@mail.ru

В результате проведенного исследования были определены молекулярные массы белковых компонентов, входящих в состав фабрициевой сумки цыплят-бройлеров. Это позволяет в дальнейшем построить план эксперимента по проведению двумерного электрофореза и установления более точной молекулярной массы и изоэлектрической точки.

Ключевые слова: фабрициева сумка, хроматографический анализ, гель-фильтрация, сефадекс, молекулярная масса, белковые компоненты.

Современный уровень фармацевтических и, в частности, биотехнологических исследований требует получения высокоочищенных индивидуальных веществ, которые могут быть получены из животного и растительного сырья. Для того, чтобы получить первичные данные по белковым компонентам, которые входят в то или иное сырье, используются универсальные хроматографические методы и сорбенты, которые позволяют осуществить концентрирование, разделение и выделение индивидуальных веществ различных классов.

Фабрициева сумка представляет интерес ввиду ее важности в иммунной системе куриц, так как она функционирует как центральный лимфоидный орган, необходимый для развития антиген-специфического репертуара В-клеток. Также фабрициева сумка необходима для дифференцировки пребурсальных стволовых клеток в бурсальные стволовые

клетки, присутствующие в бурсе до 5-й недели после вылупления. Эти клетки способны восстанавливать морфологию бурсы и вырабатывать специфические антитела при пересадке птицам, у которых бурсальные лимфоидные структуры были уничтожены присутствием циклофосфида в организме в период вылупления. Они представляют собой четко определенный этап в созревании птичьих антителопродуцирующих клеток [1].

Фабрициева сумка необходима для развития постбурсальной популяции В-клеток, включая зрелые антиген-специфические В-клетки и самообновляющиеся постбурсальные стволовые клетки. Ни одна из этих популяций, в отличие от пребурсальных и бурсальных стволовых клеток, не способна к возвращению обратно в обработанный циклофосфидом бурсальный ретикулум (хоминг), хотя они и способны к восстановлению выработки антител [2].

Ранее уже проводились исследования, которые позволили определить оптимальные условия экстракции белков из сырья. Дальнейшее детальное изучение белковых компонентов, входящих в фабрициевую сумку, позволит установить виды белков и их возможное функциональное назначение в качестве лекарственного средства.

Целью данного исследования являлось определение молекулярной массы белков, содержащихся в Фабрициевой сумке при помощи метода молекулярных сит (гель-хроматографический анализ).

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

1. Подготовка хроматографических колонок и сорбентов для анализа.
2. Проведение гель-хроматографического разделения белков из супернатанта.
3. Определение молекулярных масс белков при помощи построенной калибровочной кривой

Материалы и методы. Объектом исследования является Фабрициева сумка, которая была предоставлена кафедрой пищевой инженерии, которая входит в состав Уральского Государственного Экономического Университета (УрГЭУ).

Для получения экстракта сырье было измельчено при помощи ножа до размера частиц сырья 1 мм. Далее сырье переносили в плоскодонную колбу, куда также добавляли экстрагент (водный буфер с $\text{pH} = 7.0$). Соотношение сырья и экстрагента было 3 к 10 (на 30 г замороженного измельченного сырья использовали 100 мл экстракта). Далее колбу устанавливали на магнитную мешалку, которая была расположена в холодильнике. Экстракция проводилась при температуре $+2...+8\text{ }^{\circ}\text{C}$ для сохранения целостности белков и инактивации возможных ферментов, входящих в состав. После 24 часов экстракт очищали от нерастворимых примесей в виде жира и мезги путем центрифугирования при температуре $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 15 минут и скорости 11 000 об/мин. Надосадочную жидкость декантировали, пропуская через 4 слоя марли. Полученный таким образом супернатант был использован для анализа [3].

Разделение белковых компонентов проводили на носителях вида Сефадекс компании Pharmacia Fine Chemicals. Носитель представляет собой полисахариды декстраны, которые прошли специальную химическую обработку, в результате которой между линейными структурами их молекул образовалось множество поперечных связей.

Такой тип носителя был выбран по ряду причин:

- эффективность гель-фильтрации определяется размерами пор между гранулами геля и величиной ячеек каждой гранулы. Таким образом, мелкие молекулы вещества диффундируют внутрь гранулы и задерживаются при фильтрации через эти своеобразные молекулярные сита, а более крупные молекулы не могут попасть в ячейки и проходят в поры между гранулами;

- носитель не оказывает никакого химического влияния на исследуемые вещества, что крайне важно при работе с белками [4].

Для охвата возможных молекулярных масс белков, которые находятся в полученном нами супернатанте, были использованы разные марки Сефадекса – G-75, G-50, G-25 и G-10. В качестве элюирующего раствора был выбран физраствор (0.9% NaCl) для создания изотонического давления. Для проведения эксперимента супернатант разводили в 10 раз, после чего в хроматографическую колонку вносили 0,5 мл разведенного раствора. Далее собирали 20 фракций по 0,5 мл, для каждой из которых определяли показатель оптической плотности. Определение массы осуществляли при помощи экспериментально построенной калибровочной кривой молекулярных масс белков от объема пропущенного раствора (рис. 1).

Для построения калибровочного графика использовались белки с известной молекулярной массой. Растворы белков с концентрацией 2 мг/мл вносили в хроматографическую колонку в объеме 0,5 мл, затем собирали 20 фракций по 0,5 мл. В каждой фракции определяли концентрацию белков по методу Лоури с модификацией [5]. Использованные для калибровки белки и объемы элюата, при которых наблюдалась наибольшая концентрация белков в растворе, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Экспериментальные данные, использованные для построения калибровочного графика молекулярных масс белков

Белок	Молекулярная масса (M), Да	Log M	$(V_i - V_0)/V_k$
Альбумин	65000	4,81	0,3058
ДНКаза	37000	4,57	0,4587
Химотрипсин	24000	4,38	0,7645
РНКаза	12700	4,10	0,9174
Инсулин	5700	3,76	1,070

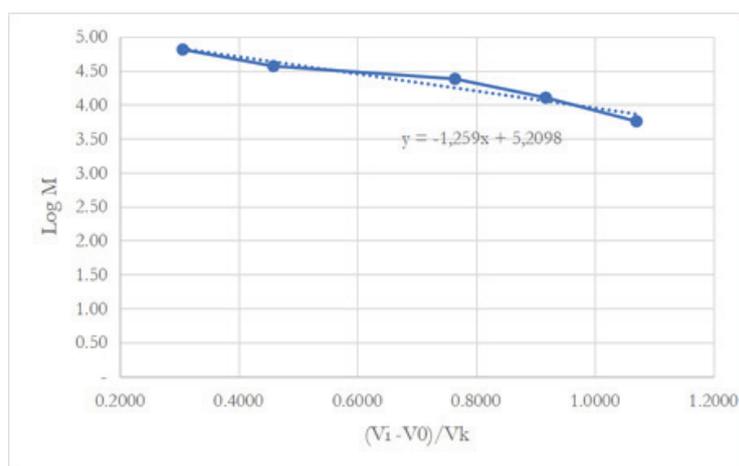


Рисунок 1. Зависимость логарифма молекулярных масс от объема элюции

Результаты и обсуждение. В результате проведенного разделения белковых компонентов и определения их молекулярных масс в пиках, были получены следующие данные, представленные в таблицах 2, 3, 4, и 5, а также были построены графики (рис. 2, 3, 4 и 5) зависимости концентраций белков от объема элюата при проведении гель-хроматографии на различных сорбентах.

Таблица 2 – Результаты анализа супернатанта, полученные в ходе гель-хроматографического разделения на Сефадексе G-75

Фракция	Концентрация белка, мг/мл	$(V_i - V_0)/V_k$	Log M	Молекулярная масса белка, кДа
1	0,174	-0,153	5,402	221,918
2	0,087	0,000	5,210	183,057
3	3,177	0,153	5,017	151,002
4	2,416	0,306	4,825	124,560
5	0,979	0,459	4,632	102,748
6	1,110	0,612	4,440	84,755
7	2,024	0,765	4,247	69,914
8	2,350	0,917	4,055	57,671
9	1,480	1,070	3,862	47,572
10	0,805	1,223	3,670	39,242
11	0,522	1,376	3,477	32,370
12	0,609	1,529	3,285	26,702
13	0,087	1,682	3,092	22,026
14	0,174	1,835	2,900	18,169
15	0,109	1,988	2,707	14,987
16	0,065	2,141	2,515	12,363
17	0,109	2,294	2,322	10,198
18	0,065	2,446	2,130	8,412
19	0,044	2,599	1,937	6,939
20	0,109	2,752	1,745	5,724

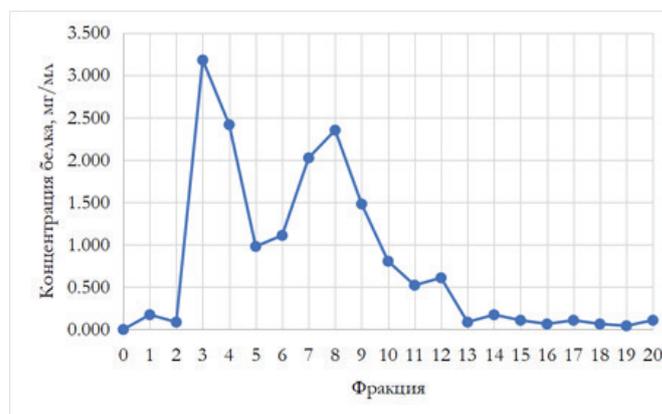


Рисунок 2. Зависимость концентрации белка от фракции, представленной в таблице 2

Таблица 3 – Результаты анализа супернатанта, полученные в ходе гель-хроматографического разделения на Сефадексе G-50

Фракция	Концентрация белка, мг/мл	$(V_i - V_0)/V_k$	Log M	Молекулярная масса белка, кДа
1	0,196	-0,371	5,677	292,213
2	0,065	-0,223	5,490	242,356
3	3,090	-0,074	5,303	201,006
4	1,763	0,074	5,116	166,711
5	0,588	0,223	4,929	138,268
6	0,544	0,371	4,742	114,677
7	0,805	0,520	4,555	95,111
8	1,349	0,669	4,368	78,884
9	1,328	0,817	4,181	65,425
10	0,544	0,966	3,994	54,262
11	0,239	1,114	3,807	45,004
12	0,109	1,263	3,620	37,326
13	0,435	1,412	3,433	30,957
14	5,005	1,560	3,246	25,675
15	3,460	1,709	3,058	21,295
16	5,658	1,857	2,871	17,662
17	0,631	2,006	2,684	14,648
18	0,239	2,155	2,497	12,149
19	0,131	2,303	2,310	10,076
20	0,261	2,452	2,123	8,357

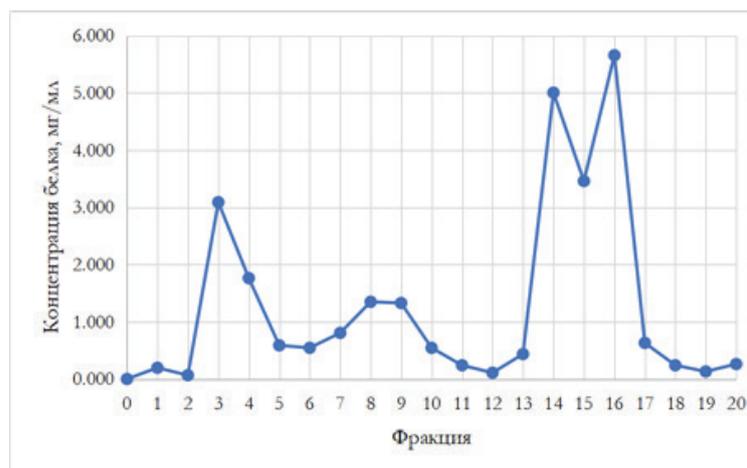


Рисунок 3. Зависимость концентрации белка от фракции, представленной в таблице 3

Таблица 4 – Результаты анализа супернатанта, полученные в ходе гель-хроматографического разделения на Сефадексе G-25

Фракция	Концентрация белка, мг/мл	$(V_i - V_0)/V_k$	Log M	Молекулярная масса белка, кДа
1	0,196	-0,371	5,499	292,213
2	0,065	-0,223	5,306	242,356
3	3,090	-0,074	5,114	201,006
4	1,763	0,074	4,921	166,711
5	0,588	0,223	4,729	138,268
6	0,544	0,371	4,536	114,677
7	0,805	0,520	4,344	95,111
8	1,349	0,669	4,151	78,884
9	1,328	0,817	3,959	65,425
10	0,544	0,966	3,766	54,262
11	0,239	1,114	3,573	45,004

Фракция	Концентрация белка, мг/мл	$(V_i - V_0)/V_k$	Log M	Молекулярная масса белка, кДа
12	0,109	1,263	3,381	37,326
13	0,435	1,412	3,188	30,957
14	5,005	1,560	2,996	25,675
15	3,460	1,709	2,803	21,295
16	5,658	1,857	2,611	17,662
17	0,631	2,006	2,418	14,648
18	0,239	2,155	2,226	12,149
19	0,131	2,303	2,033	10,076
20	0,261	2,452	1,841	8,357

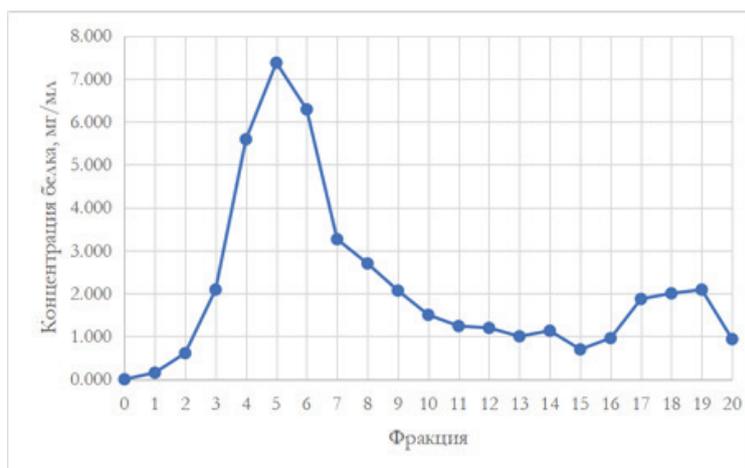


Рисунок 4. Зависимость концентрации белка от фракции, представленной в таблице 4

Таблица 5 – Результаты анализа супернатанта, полученные в ходе гель-хроматографического разделения на Сефадексе G-10

Фракция	Концентрация белка, мг/мл	$(V_i - V_0)/V_k$	Log M	Молекулярная масса белка, кДа
1	0,196	-0,535	5,884	359,091
2	0,283	-0,382	5,691	296,210
3	3,090	-0,229	5,499	244,340
4	5,223	-0,076	5,306	201,553
5	3,330	0,076	5,114	166,259
6	2,263	0,229	4,921	137,145
7	1,502	0,382	4,729	113,129
8	0,914	0,535	4,536	93,319
9	0,675	0,688	4,344	76,978
10	0,413	0,841	4,151	63,498
11	0,435	0,994	3,959	52,379
12	0,239	1,147	3,766	43,207
13	0,827	1,300	3,573	35,641
14	0,979	1,453	3,381	29,399
15	1,306	1,606	3,188	24,251
16	1,132	1,758	2,996	20,005
17	1,045	1,911	2,803	16,502
18	0,675	2,064	2,611	13,612
19	0,740	2,217	2,418	11,228
20	0,501	2,370	2,226	9,262

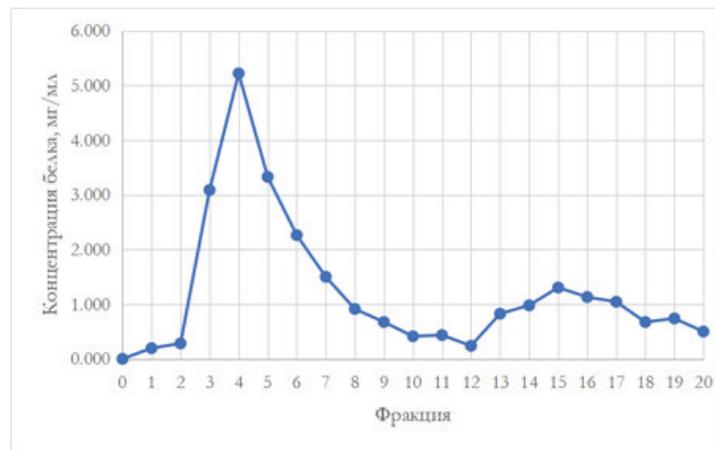


Рисунок 5. Зависимость концентрации белка от фракции, представленной в таблице 5

В результате проведенных исследований можно сделать общий вывод о средних молекулярных массах белковых компонентов, которые были получены из Фабрициевой сумки. Ниже представлены средние молекулярные массы, которые были определены при помощи гель-хроматографического разделения:

- Белок 1 с массой ~ 78 кДа;
- Белок 2 с массой ~ 57 кДа;
- Белок 3. Масса от 20 до 25,7 кДа. Предположительно этим белком является протеолитический фермент, масса и активность которого также исследована в другой работе [6];
- Белок 4 с массой ~ 18 кДа;
- Белок 5 с массой ~ 8 кДа.

Заключение. Был проведено гель-хроматографическое разделение белков, входящих в состав Фабрициевой сумки цыплят-бройлеров. Полученные данные позже будут сравниваться с данными, которые планируется получить в ходе электрофореза белков в толще ПААГ. Также планируется продолжение исследований, связанных с наличием ферментативной активности в выявленных белках.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.09.99 Прочие виды биотехнологического сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Peter J. D. Encyclopedia of Immunology. Turku: Department of Medical Microbiology, Turku University, 1998. 2518 p.
2. Ибрагимов В.А. Морфогенез фабрициевой сумки у птиц // Науч. тр. Московск. ветеринарной академии. Москва: МВА, 1976. Т. 85. С. 40-42.
3. Руди Р. В. Подбор оптимального режима экстракции белков из фабрициевой сумки цыплят-бройлеров // Молодая фармация – потенциал будущего : сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 2022 года. Санкт-Петербург, 2022. С. 568-574.
4. Сухих А. С., Кузнецов П. В. Применение сорбента универсального назначения сефадекса LH-20 в современных медико-биологических исследованиях // Медицина в Кузбассе. 2009. Т. 8. N 4. С. 3-12.
5. Гасанова Е. С., Яровой С. А., Котов В. В., Полянский К. К. Определение молекулярной массы инсулина методом гель-хроматографии // Сорбционные и хроматографические процессы. 2012. Т. 12. Вып. 1. Воронеж: Воронежский государственный аграрный университет им. К.Д. Глинки. 2012. С. 74 – 77.
6. Руди Р. В. Исследование ферментативной активности в фабрициевой сумки цыплят-бройлеров // Проблемы фундаментальной медицины. Кемерово : КемГМУ, 2022. С. 141-150.

SUMMARY

CHROMATOGRAPHIC ANALYSIS OF THE EXTRACT OBTAINED FROM THE FABRICATED BAG OF BROILER CHICKENS

Rudi R.V., 2nd year master's student

Supervisor of studies: Glazova N.V., Candidate of chemical sciences, associate professor of biotechnology department

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, prof. Popova str. 14, Russian Federation

E-mail: richard_rudi@mail.ru

As a result of this study, the molecular weights of the protein components that make up the fabricia pouch of broiler chickens were determined. This allows us to further build a plan for the experiment of two-dimensional electrophoresis and establishment of a more accurate molecular weight and isoelectric point.

Keywords: *Bursa of Fabricius, chromatographic analysis, gel filtration, sephadex, molecular weight, protein components.*

REFERENCES

1. Peter J. D. Encyclopedia of Immunology / J. D. Peter. Turku: Department of Medical Microbiology, Turku University, 1998. 2518 p.
2. Ibragimov V. A. Morphogenesis of the pouch of fabricia in birds // Scientific Proceedings of the Moscow Veterinary Academy. Moscow: MVA, 1976. Vol. 85. P. 40-42. (in Russ)
3. Rudi R. V. Selection of the optimal mode of extraction of proteins from the Fabricated Bag of broiler chickens // Young pharmacy-potential of the future: Collection of materials of the XII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation, Saint-Petersburg, 14 march – 18 april 2022. Saint-Petersburg: SPCPU, 2022. P. 568 – 573. (in Russ)
4. Sukhikh A. S., Kuznetsov P. V. Application of sorbent universal purpose cefadex LH-20 in modern medical and biological research // MvK. 2009. N 4. P. 3-12 (In Russ)
5. Gasanova E. C., Yarovoy S. A., Kotov V. V., Polyansky K. K. Determination of molecular weight of insulin by gel chromatography // Sorption and Chromatographic Processes. 2012. Vol. 12. Issue. 1. Voronezh : Voronezh State Agrarian University. K.D. Glinka, 2012. P. 74 – 77. (In Russ)
6. Rudi R. V. Study of enzymatic activity in the fabricia pouch of broiler chickens // Problems of Fundamental Medicine. Kemerovo : KemSMU, 2022. P. 141-150. (In Russ)

УДК 60:615.3

XXI ВЕК: МИКОЗЫ И ЭХИНОКАНДИНЫ. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ КЛАССА ЭХИНОКАНДИНОВ (МИКАФУНГИН, КАСПОФУНГИН)

Русакова А.В., асп. 1 года обучения

Руководитель: **Колодязная В.А.**, кандидат биологических наук, доцент
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: anastasia.rusakova@pharminnotech.com

Значительные затраты в стационарах приходятся на группу противомикробных средств, в том числе и противогрибковых. С внезапным появлением COVID-19 и его вариациями, количество пациентов с инвазивными микозами возросло, а эффективная и быстрая диагностика все еще затруднительна. В работе приведен обзор литературы по проблеме микозов за последние 10 лет, клиническая картина инвазивного аспергиллеза и один из перспективных вариантов лечения микозов – лечение эхинокандинами. Из-за специфического механизма действия они имеют весомые преимущества (широкий спектр действия, сниженные побочные эффекты и т.д.).

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, каспофунгин, микафунгин, микозы, пневмокандин В, эхинокандины, COVID-19.

За последние десятилетия микозы стали важной клинической проблемой. Наиболее распространенными патогенными микроорганизмами, связанными с инвазивными грибковыми инфекциями, являются *Candida albicans* и плесневый (мицелиальный) гриб *Aspergillus fumigatus*.

Население, составляющее группу повышенного риска по отношению к грибковой инфекции, включает пациентов, находящихся в критическом состоянии, пациентов, нуждающихся в хирургической помощи, и пациентов с ВИЧ-инфекцией, лейкозом, нейтропенией, пандемией COVID-19, его вариаций, лейкозом и другими опухолями.

Широкое распространение новых медицинских технологий (инвазивных диагностических и лечебных процедур, цитостатической и иммуносупрессивной терапии, трансплантации и пр.), успехи в лечении бактериальных инфекций привели к возрастанию популяции иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском инвазивных микозов [1].

При этом диагностика грибковых инфекций является сложной проблемой из-за неспецифичности клинических признаков, а неэффективная терапия часто приводит к летальным последствиям. Поэтому пациентам требуется незамедлительное лечение противогрибковой инфекции препаратами с низкой токсичностью и широким спектром действия, например, лечение противогрибковыми липопептидами (эхинокандинами) [1, 2].

Целью и задачами данной работы стали обзорные исследования по проблемам микозов, клинической картиной и имеющимся путям лечения. Также стояла задача изучить информацию по таким препаратам как каспофунгин, микафунгин и оценить рынок производства зарегистрированных на данный момент препаратов с международным непатентованным наименованием «Каспофунгин» с использованием государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС).

Инвазивные микозы и коронавирусы

Осложнения в виде инвазивного аспергиллеза (ИА) возникают у больных тяжелым гриппом и COVID-19. Факторы риска развития инвазивного аспергиллеза – транзитная иммуносупрессия, связанная с тяжелым гриппом и COVID-19, а также применение глюко-кортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов. При наличии факторов риска, предполагаемых клинических и радиологических признаков инвазивного аспергиллеза необходимо выполнение бронхоскопии и исследование материала, полученного из нижних отделов респираторного тракта: тест на галактоманнан, микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев на среду Сабуро. Основные возбудители ИА у больных тяжелым

гриппом и COVID-19 – *A. fumigatus* (33–65%), *A. niger* (25–50%) и *A. flavus* (10–35%), другие (*A. terreus*, *A. nidulans*, *A. versicolor*, *A. calidoustus* и пр.) [3].

Коронавирусы представляют собой семейство оболочечных одноцепочечных РНК-содержащих вирусов. Этот род включает широкий спектр важных патогенов человека и жи-вотных, таких как вирус эпидемической диареи свиней (PEDV), коронавирус ближнево-сточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и тяжелые острые респираторные заболевания. синдром коронавируса 1 и 2 (SARS-CoV-1 и -2). Одним из наиболее часто используемых белков-мишеней PEDV является коронавирусная 3С-подобная протеаза (3CL pro), имеющая консервативную структуру и играющая ключевую роль в процессе репликации вируса [4].

Кроме того, в исследовании «*in silico*» Vergoten G., Bailly C., 2021 г. пневмокандин В₀ демонстрирует очень высокую способность взаимодействия с Mpro SARS-Cov-2, сравнимую с таковой, измеренной с эталонными противовирусными препаратами глекапревиром и пибрентасвиром. Пневмокандин В₀ является биосинтетическим предшественником каспофунгина, который, согласно исследованию, в равной степени способен связываться с Mpro. И пневмокандин В₀, и каспофунгин выступали как хорошие потенциальные связыватели с Mpro SARS-Cov-2, менее эффективные против 3CLpro вируса PEDV [4].

Характерные факторы риска развития COVID-ИА – использование иммуносупрессивных препаратов (ингибиторы IL-1β и рецептора IL-6, и т.д.), возраст более 62 лет и масса тела более 80 кг [3].

При тяжелом гриппе ИА развивается преимущественно в первую неделю пребывания.

Основными методами диагностики инвазивных микозов в стационаре являются ви-зуализирующие (КТ, МРТ) и бактериологические исследования, чувствительность и специ-фичность которых в настоящее время достаточно низкие и не могут достоверно свидетельствовать о наличии или отсутствии патологического процесса [5, 6].

Летальность при аспергиллезном трахеобронхите у больных гриппом достигает 90%, у пациентов с COVID-19 этот показатель ниже. Наряду с клиническими признаками ИА, могут сохраняться характерные для тяжелого гриппа и коронавирусной инфекции симптомы: миалгии, головные боли, ринорея, боли в горле, anosmia, дисфагия, диарея, боли в брюшной полости. На рисунке 1 отображено КТ органов грудной полости пациентки с COVID-ИА (деструкция в правой верхней доле) [3].

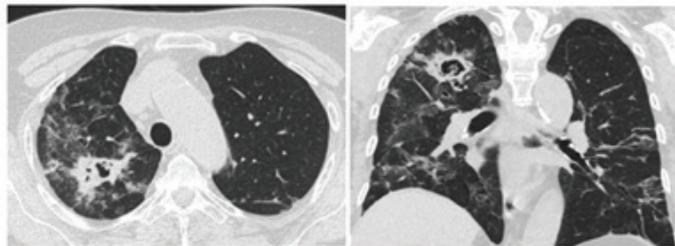


Рисунок 1. КТ органов грудной полости пациентки с COVID-ИА [3]

Ранняя антифунгальная терапия – обязательное условие успешного лечения ИА. Ан-тифунгальная терапия может быть начата сразу после бронхоскопии до получения результа-тов лабораторного исследования. В настоящее время для лечения ИА используют следующие группы антимикотиков: триазолы (вориконазол, изавуконазол, позаконазол), полиены (липосомальный амфотерицин В – лАмВ и липидный комплекс амфотерицина В – лк-АмВ) и эхинокандины (каспофунгин) [3, 5].

Из всех инвазивных инфекций 90% вызываются условно-патогенными грибами рода *Candida*. Для лечения заболеваний, вызванных *Candida spp.* и *Aspergillus spp.*, в последние годы внедрены новые системные противогрибковые средства: вориконазол, каспофунгин, поза-коназол и липофильные формы амфотерицина В [7].

Эхинокандины и азолы

Азолы и эхинокандины являются противогрибковыми препаратами, используемыми во всем мире для лечения канди-дозных инфекций. Условно-патогенные виды *Candida*, обитающие у здоровых хозяев, включают *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* и *Candida krusei*. Когда у человека снижается иммунитет, эти виды могут вызывать инвазивные инфекции, которые могут распространяться на внутренние органы. Азолы показали увеличение устойчивости к *Candida* из-за общего и длительного использования [8].

Эхинокандины – полусинтетические липопептиды, полученные из природных вторичных метаболитов и ингиби-рующие синтез 1,3-β-D-глюкана [9].

Начиная с 2002 г. применение трех противогрибковых средств группы эхинокандинов значительно расширило исто-рически ограниченный арсенал препаратов, доступных для лечения инвазивного кандидоза. Благодаря действию на клеточную стенку грибов эхино-кандины – анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин – характеризуются превосходной противогрибковой активностью против *Candida spp.* и *Aspergillus spp.*, низкой токсичностью, незначительными лекар-ственными взаимодействиями и фармакокинетической неза-висимостью от функции почек и печени.

Эхинокандины представляют собой полусинтетические липопептиды (содержат ядро, состоящее из циклического гексапептида и липидных остатков, ответственных за их проти-вогрибковую активность; N-ацетилированные водорас-творимые липопептиды, ковалентно связанные с алифатическими радикалами) полученные из природных метаболитов, проду-цируемых тремя различными грибами. В отличие от азольных и полиеновых противогриб-ковых препаратов

эхинокандины ингибируют синтез 1,3-β-D-глюкана, необходимого полисахаридного компонента клеточной стенки в *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* [10, 11].

Особенность эхинокандинов, обусловлена их воздействием на клеточные мембраны. Они проникают в мембраны, ингибируют важный компонент клеточной стенки и приводят к изменению трансмембранного электрохимического потенциала, оттоку жизненно необходимых для клетки ионов, дестабилизируют ее. В результате на внешней мембране клетки образуются поры и вздутия, что позволяет большому количеству липопептидов проникать внутрь к цитоплазматической мембране, что в результате приводит к осмотическому лизису, вызывающий гибель клеток [12].

В отличие от устойчивости к азолам, мутации в положениях аминокислот в гене FKS1 связаны с устойчивостью к эхинокандину. В отличие от *C. albicans* и других видов *Candida*, изоляты *C. dubliniensis* в настоящее время не проявляют резко повышенной устойчивости к азолам и эхинокандинам. Флуконазол – единственный препарат, к которому *C. dubliniensis* показал повышенную устойчивость. Во многих случаях эхинокандины используются при инфекциях *C. glabrata*, которые ранее лечили азолами [7, 10].

У эхинокандинов отсутствует перекрестная резистентность, т.е. резистентные к кас-пофунгину изоляты остаются чувствительны к анидулафунгину и/или микафунгину. Эхи-нокандины являются исключительно парентеральными препаратами (пероральные формы отсутствуют). Всем эхинокандинам свойственно накапливаться в органах, часто являющихся субстратами инвазивного кандидоза (печень, почки, селезенка, легкие) [9, 11].

Например, в доклинических исследовательских моделях микафунгин имеет в 2–3 раза более высокую концентрацию в этих органах, чем в кровотоке, каспофунгин преимущественно накапливается в печени и, в меньшей степени, почках [9, 13].

Фунгицидность эхинокандинов имеет крайне высокое значение при терапии пациентов с сепсисом/септическим шоком, когда на счету каждый час. Будучи полностью активными против *C. glabrata* и *C. krusei*, эхинокандины обеспечивают важную меру дополнительной терапевтической надежности в ситуациях, когда лечение следует начинать в отсутствие идентификации видов или даже до получения результатов культурального исследования крови, особенно у пожилых пациентов, а также у гематологических/онкологических пациентов, у которых были описаны очень высокие показатели резистентности к флуконазолу [8, 11].

Таким образом, преимущества эхинокандинов следующие:

1. Широкий спектр действия (почти против всех видов *Candida*), что позволяет назначать их эмпирически при фебрильной нейтропении и во время трансплантации стволовых клеток;

2. могут быть использованы в случае флуконазол-устойчивого кандидоза или в качестве второй линии для рефрактерного аспергиллёза;

3. Длительный период полувыведения (полифазная элиминация: Альфа-фаза 1-2 часа + бета-фаза 9-11 часов + гамма-фаза 40-50 часов);

4. Низкая токсичность: изолированное высвобождение гистамина (3 %), лихорадка (2.9 %), тошнота и рвота (2.9 %), флебит в месте инъекции (2.9 %), очень редко аллергия и анафилаксия;

5. Обладает минимальными лекарственными взаимодействиями;

6. Отсутствие противопоказаний при почечной недостаточности и гемодиализе;

7. Нет необходимости коррекции дозы в зависимости от возраста, пола, расы;

Недостатки эхинокандинов:

1. Эмбриотоксичность;

2. Нуждается в коррекции дозы при заболеваниях печени;

3. Плохое проникновение в ткани глаза для лечения грибкового эндофтальмита [9].

Каспофунгин и пневмокандин В₀

Каспофунгин является производным пневмокандина В₀ диацетата (модифицированный за счет добавления цепи N-ацилированной жирной кислоты в качестве бокового остатка). Химическая структура каспофунгина изображена на рисунке 2 [13].

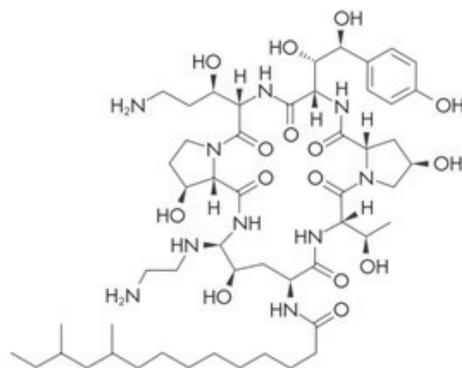


Рисунок 2. Химическая структура каспофунгина [13]

Класс пневмокандинов, в частности его основной представитель – пневмокандин В₀, был получен путем ферментации грибов *Zalerion arboricola* и *Glarea lozoyensis* компанией Merck в 1985 г. Управление США по контролю пищевых продук-

тов и лекарственных препаратов (FDA) одобрило каспофунгин в январе 2001 г., и в настоящее время он рассматривается в качестве препарата выбора для терапии инфекций, вызванных грибами рода *Candida*, включая кандидемии, кандидоз пищевода, перитонит, интраабдоминальные абсцессы и др. В июле 2008 г. каспофунгин был одобрен для применения у детей в возрасте старше 3 месяцев [8, 13, 14].

Каспофунгин входит в группу противогрибковых средства системного действия и перечень ЖНВЛП (Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты). Показания к применению каспофунгина:

- Эмпирическая терапия у пациентов с фебрильной нейтропенией при подозрении на грибковую инфекцию (вызванную *Candida* или *Aspergillus*);
- Инвазивный кандидоз (в т.ч. кандидемия) у пациентов с нейтропенией и без нее;
- Инвазивный аспергиллез у пациентов, рефрактерных к другой терапии или не переносящих ее, включая амфотерицин В, в т.ч. липосомальный, и/или итраконазол;
- Эзофагеальный кандидоз;
- Орфарингеальный кандидоз.

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- Детский возраст до 3 месяцев [15].

Также данный препарат имеет возможность корректировки дозы в зависимости от площади поверхности тела пациента [15].

Каспофунгины считаются эффективными против дрожжевых грибов, образующих биопленки [15].

Микафунгин

Микафунгин был получен компанией Fujisawa (в настоящее время Astellas Pharma) в 1989 г. Он также является аналогом пневмокандина В₆, представляя собой полусинтетический ЭК, полученный путем модификации (добавление N-ацилированной боковой цепи) натуральных исходных компонентов (гексапептидов), выделенных при ферментации гриба *Coleophoma empetri* F-11899. Микафунгин получил одобрение FDA в марте 2005 г. и в настоящее время, как и другие ЭК, рассматривается в качестве препарата выбора для терапии ИК. В отличие от других ЭК у него есть такое показание к применению, как профилактика ИК у пациентов с нейтропенией (гемобласты, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток), а также он разрешен для применения у новорожденных. На рисунке 3 отображена структурная формула микафунгина [13].

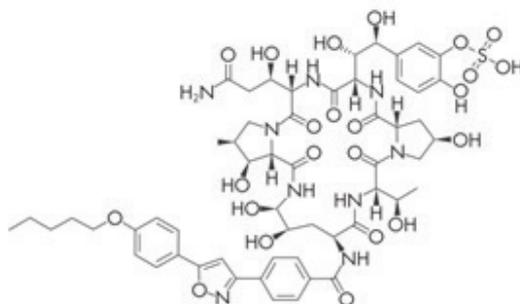


Рисунок 3. Химическая структура микафунгина [13]

Фармацевтические субстанции для производства эхинокандинов

Существует и другая проблема – сырье для производства антимикотических препаратов импортное, что представляет экономически невыгодные затруднения для российской фармацевтической отрасли, производств полного цикла и их научно-исследовательского развития.

По данным государственного реестра лекарственных средств на данный момент зарегистрированы 7 держателей регистрационных удостоверений на лекарственный препарат в форме лиофилизата с международным непатентованным наименованием или группировочным(химическим) наименованием «Каспофунгин», 5 из которых – Россия. Однако только в трех регистрационных удостоверениях все стадии производства производились в России. Стадии производства, указанные в регистрационных удостоверениях: выпускающий контроль качества, производитель (готовой лекарственной формой), упаковщик/фасовщик.

При этом задействованы следующие производители фармацевтической субстанции в изготовлении лекарственного препарата (рис. 4) [15].

Страны-производители активной фармацевтической субстанции «Каспофунгина ацетат» – США, Китай, Индия (рис. 5).



Рисунок 4. Компании-производители субстанции

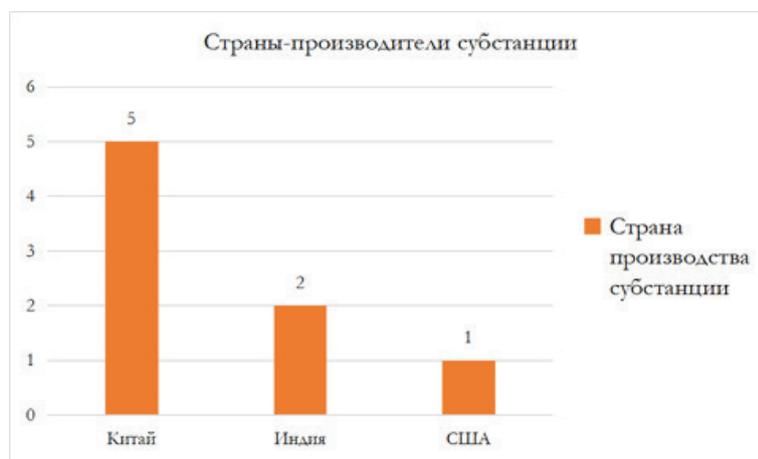


Рисунок 5. Страны-производители субстанции

Выявлено, что все существующие препараты под международным непатентованным наименованием «Каспофунгин» созданы с использованием не отечественного сырья, а импортного, и указывает на отсутствие наличия отечественного сырья как такового.

Заключение. Эхинокандины быстро стали препаратами выбора при инвазивных и системных микозах. Широкий спектр действия, сниженный риск развития резистентности из-за специфического механизма действия: ингибирования 1,3- β -D-глюкана, низкая токсичность и т.д. Каспофунгин и микафунгин – препараты из класса эхинокандины, имеют перспективу в будущем и настоящем, используются в стационарном лечении. Так, при сепсисе экстренной помощью является лечение каспофунгином. Оба препарата перспективны и в лечении коронавируса. Кроме того, анализ фармацевтических субстанций на препарат с МНН: «Каспофунгин», зарегистрированных в государственном реестре лекарственных сред, показал отсутствие отечественного сырья и преобладание импортного.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология
76.00.00 Медицина и здравоохранение
76.31.00 Фармакология

ЛИТЕРАТУРА

1. Диникина Ю. В. и др. Сочетание инвазивного аспергиллеза и мукомикоза у детей: описание клинического случая и результаты многоцентрового исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. Т. 24. N 1. С.14–22. doi.org/10.36488/смас.2022.1.14-22
2. Блатун А. и др. Грибковая инфекция в хирургическом стационаре. Системная и местная противогрибковая терапия // Антибиотики и химиотерапия. 2018. Т. 63, N 3–4. С.37–43.
3. Климко Н. Н., Шадривова О. В. Инвазивный аспергиллёз при тяжёлых респираторных вирусных инфекциях (гриппе и COVID-19) // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13, N 4. С.14–24. doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-4-14-24
4. Vergoten G., Bailly C. In silico analysis of echinocandins binding to the main proteases of coronaviruses PEDV (3CLpro) and SARS-CoV-2 (Mpro) // In silico pharmacol. 2021. Vol. 9(1). P. 1–10. doi.org/10.1007/s40203-021-00101-1
5. Клясова Г. А. Новые возможности терапии инвазивного аспергиллеза // Онкогематология. 2021. Т. 16. N 4. С.31–39. doi.org/10.17650/1818-8346-2021-16-4-31-39

6. Ахмадьяр Н. С., Гурцкая. Г. М., Кабадулина Р. С. Анализ использования противогрибковых лекарственных средств в многопрофильном стационаре // Медицина (Алматы). 2018. Т. 189. N 4. С.141–144.
7. Приходченко А. О. Нечушкина В. М., Вяткин П. В. Современные подходы к терапии инвазивных микозов у онкологических пациентов // Современная онкология. 2021. Т. 23. N 2. С.349–353. doi.org/10.26442/18151434.2021.2.200478
8. Pristov K. E., Ghannoum M. A. Resistance of Candida to azoles and echinocandins worldwide // Clin Microbiol Infect. 2019. Vol. 25(7). P. 792–798. doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.028
9. Ермакова А. А. Применение эхинокандинов в лечении кандидоза // Успехи медицинской микологии. 2019. Т. 20. С.214–218.
10. Лобко С. С., Хоменко А. И. Общая рациональная фармакотерапия микозов полости рта // Медицинские новости. 2016. N 2. С.54–60.
11. Противогрибковые препараты при инвазивной кандидозной инфекции у новорожденных: перспективы на будущее / Берсани И., Пирсигиали Ф., Гоффредо Б.М. [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2020. Т. 2, N 28. С. 76-78.
12. Нерибосомальные пептиды грибов: биологическая активность и их перспективы в медицине / Куварина А. Е., Кураков А. В., Садыкова В. С., Громовых Т. И. // Проблемы медицинской микологии. 2016. N 3. С. 36-41.
13. Веселов А. В. Современное место эхинокандинов в терапии и профилактике инвазивных микозов: краткий обзор // КМАХ. 2020. Т. 22, N 3. С. 197-209.
14. Discovery and development of first in class antifungal caspofungin (CANCIDAS®)--a case study / J. M. Balkovec [et al.] // Nat Prod Rep. 2014. Vol. 31, N1. P. 15–34. doi.org/10.1039/c3np70070d
15. Государственный реестр лекарственных средств : офиц. сайт. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 10.01.2023).

SUMMARY

XXITH CENTURY: MYCOSES AND ECHINOCANDINS. CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS AND PROSPECTIVE DRUGS OF THE ECHINOCANDIN CLASS (MICA FUNGIN, CASPO FUNGIN)

Rusakova A.V., 1th graduate student

Scientific supervisor: **Kolodyaznaya V.A.**, Cand. of Biological Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: anastasia.rusakova@pharminnotech.com

Antimicrobial and antifungal drugs are had significant costs in hospitals. With the sudden appearance of COVID-19 and its variations, the number of patients with invasive mycoses has increased, but effective and rapid diagnosis is still difficult.

This article provides a review of the literature on the problem mycoses over the past 10 years, the clinical picture of invasive aspergillosis and one of the promising options for the treatment of mycoses – echinocandins. It has important advantages due to the specific mechanism of action (wide spectrum of action, reduced side effects, etc).

Keywords: *invasive aspergillosis, caspofungin, micafungin, mycoses, pneumocandin B₉, echinocandins, COVID-19.*

REFERENCES

1. Dinikina Ju.V. et al. Sochetanie invazivnogo aspergilleza i mukormikoza u detej: opisanie klinicheskogo sluchaja i rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija // Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2022. Vol. 24(1). P.14–22. (In Russ) doi.org/10.36488/cmasc.2022.1.14-22
2. Blatun L. et al. Gribkovaja infekcija v hirurgicheskom stacionare. Sistemnaja i mestnaja protivogribovaja terapija // Antibiotiki i himioterapija. 2018. Vol. 63(3–4). P.37–43. (In Russ)
3. Klimko N. N., Shadrivova O. V. Invazivnyj aspergilljoz pri tjazholyh respiratornyh virusnyh infekcijah (grippe i COVID-19) // Zhurnal infektologii. 2021. Vol. 13(4). P.14–24. (In Russ) doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-4-14-24
4. Vergoten G., Bailly C. In silico analysis of echinocandins binding to the main proteases of coronaviruses PEDV (3CLpro) and SARS-CoV-2 (Mpro) // In silico pharmacol. 2021. Vol. 9(1). P. 1–10. doi.org/10.1007/s40203-021-00101-1
5. Kljasova G. A. Novye vozmozhnosti terapii invazivnogo aspergilleza // Onkogematologija. 2021. Vol. 16(4). P.31–39. (In Russ) doi.org/10.17650/1818-8346-2021-16-4-31-39
6. Ahmad'jar N. S., Gurckaja. G. M., Kabdullina R. S. Analiz ispol'zovanija protivogribovych lekarstvennyh sredstv v mnogoprofil'nom stacionare // Medicina (Almaty). 2018. Vol 4 N 189. P.141–144. (In Russ)
7. Prihodchenko A. O. Nechushkina V. M., Vjatkin P. V. Sovremennye podhody k terapii invazivnyh mikofov u onkologicheskikh pacientov // Sovremennaja onkologija. 2021. Vol. 23, N 2. P.349–353. (In Russ) doi.org/10.26442/18151434.2021.2.200478
8. Pristov K. E., Ghannoum M. A. Resistance of Candida to azoles and echinocandins worldwide // Clin Microbiol Infect. 2019. Vol. 25(7). P. 792–798. doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.028
9. Ermakova A. A. Primenenie jehinokandinov v lechenii kandidoza // Usp'ehi medicinskoj mikologii. 2019. Vol. 20. P. 214–218. (In Russ)
10. Lobko S. S., Homenko A. I. Obshhaja racional'naja farmakoterapija mikofov polosti rta // Medicinskie novosti. 2016. Vol 2. P.54–60. (In Russ)

11. Protivogribovye preparaty pri invazivnoj kandidoznoj infekcii u novorozhdennyh: perspektivy na budushee / Bersani I., Pirsigilli F., Goffredo B.M. [et al.] // Neonatologija: Novosti. Mnenija. Obuchenie. 2020. Vol. 2, N 28. P.76-78 (In Russ)
12. Neribosomal'nye peptidy gribov: biologicheskaja aktivnost' i ih perspektivy v medicine / Kuvarina A. E., Kurakov A. V., Sadykova V. S., Gromovyh T. I. // Problemy medicinskoj mikologii. 2016. Vol. 3. P. 36-41 (In Russ)
13. Veselov A. V. Sovremennoe mesto jehinokandinov v terapii i profilaktike invazivnyh mikofov: kratkij obzor // КМАН. 2020. Vol. 3. P. 197-209
14. Discovery and development of first in class antifungal caspofungin (CANCIDAS®)--a case study / J. M. Balkovec [et al.] // Nat Prod Rep. 2014. Vol. 31, N1. P. 15–34. doi.org/10.1039/c3np70070d.
15. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv : official cite. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (Accessed 10.01.2023). (In Russ)

УДК 60:606

РАЗРАБОТКА СОРБЦИОННОГО МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАЗЫ ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Сафарова Е.В., маг. 1 год обучения

Руководитель: **Глазова Н.В.**, кандидат химических наук, доцент кафедры биотехнологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: safarova.ekaterina@spcru.ru

В работе был использован осадок (сырец) дезоксирибонуклеазы (ДНКазы), полученный на заводе ООО «Самсон-Мед». Для выделения ДНКазы из многокомпонентного осадка, содержащего ДНКазу и другие ферменты, был применен впервые сорбционный метод (дробная элюция) на макропористом сорбенте. Подобраны оптимальные условия для выделения ДНКазы и остальных ферментов, содержащихся в сырце. Приведены характеристики сорбентов, выбран оптимальный сорбент для дальнейшего использования с наиболее высоким выходом ДНКазы.

Ключевые слова: ДНКазы, сырец, сульфокатиониты, сорбция, дробная элюция, гель-хроматография.

Одним из перспективных направлений в биотехнологии является разработка лекарственных препаратов на основе ферментов из животного сырья. Поджелудочная железа крупного рогатого скота содержит такие ферменты, как нуклеазы – рибонуклеаза (РНКаза) и дезоксирибонуклеаза (ДНКазы), которые обладают противовирусным и противовоспалительным эффектами. Огромный вклад в разработку технологии получения и выделения ферментов, в частности нуклеаз, внесли ученые кафедры Биотехнологии СПХФУ [1]. ДНКазы обладают наиболее высокой молекулярной массой 43 кДа, а также значением изоэлектрической точки, отличающей ее от других ферментов в сырце. Технология, действующая на ООО «Самсон-Мед», обладает недостатком. Комплекс ферментов, получаемых на заводе при элюции, обладает разными изоэлектрическими точками. ДНКазу получают с низким выходом, так как элюцию ведут при высоком значении рН=11-12, выше изоэлектрической точки зимогенов протеаз. В то время как ДНКазы при элюции могут осадиться. В данной работе рассматривается получение чистой ДНКазы из сырца, в котором присутствуют другие ферменты, методом дробной элюции. Использование сырца ДНКазы позволит экономически подойти к данному вопросу, так как в настоящее время очищенную субстанцию ДНКазы не производят. Сульфокатионит КУ-23 в настоящее время в России больше не выпускается, что имело значение при подборе оптимального сорбента и в разработке сорбционного метода выделения ДНКазы.

Цель. Разработка эффективной технологии выделения и очистки ДНКазы с использованием метода дробной элюции. Для поставленной цели были определены следующие задачи: подбор наиболее эффективного сорбента и определение оптимальных условий проведения сорбционных процессов.

Материалы и методы. Материалом исследования стал сырец ДНКазы, получаемый на ООО «Самсон-Мед» (г. Санкт-Петербург). В работе использовались: метод дробной элюции, спектрофотометрический метод анализа элюатов, определение концентрации белка по методу Лоури.

Результаты и обсуждение. Метод дробной элюции основан на сорбции всех ферментов с последующей десорбцией отдельных ферментов. Определяющим фактором в данном методе является показатель изоэлектрической точки белка, который обуславливает рН десорбции ферментов в раствор.

В данной работе использовался сырец ДНКазы (ООО «Самсон-Мед») крупного рогатого скота, в состав которого входят ДНКазы, РНКаза, зимогены (трипсиноген, химотрипсиноген) и высокомолекулярные примеси. Была проведена гель-хроматография сырца ДНКазы. В качестве молекулярного сита использовался Sephadex G-75. Полученная гель-хроматограмма представлена на рисунке 1, данные зафиксированы в таблице 1.

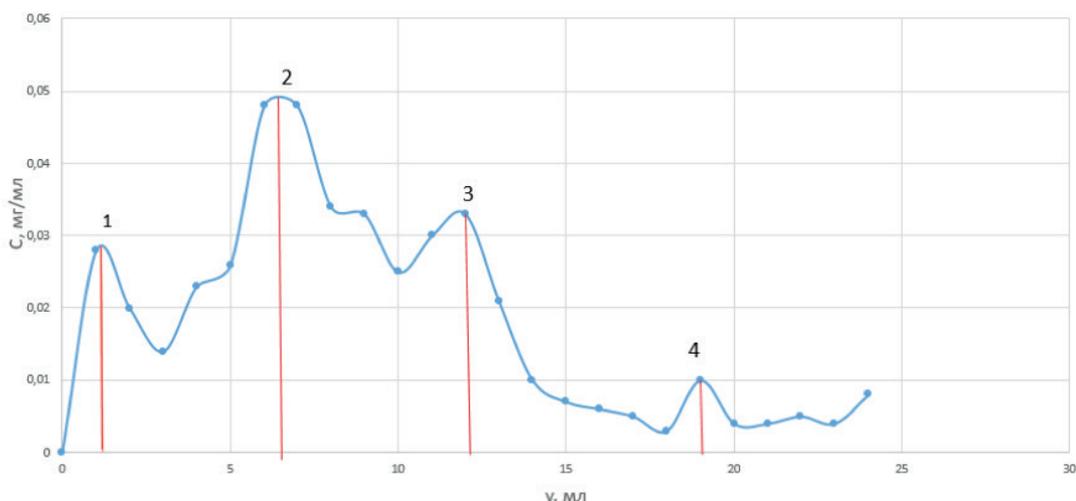


Рисунок 1. Гель-хроматограмма сырца ДНК-азы (ООО «Самсон-Мед»)

Были определены такие показатели как объем выхода пробы из колонки (V_i), объем колонки (V_k) и свободный объем колонки (V_{cb}) для дальнейшего построения калибровочной кривой $\log M = f((V_i - V_{cb})/V_k)$ и нахождения молекулярных масс белков. Молекулярные массы белков определяются как обратный логарифм по калибровочной кривой [2].

Таблица 1 – Данные гель-хроматограммы сырца ДНКазы (ООО «Самсон-Мед»)

№ пика	Белок	Молекулярная масса (M), кДа	Log M	V_i , мл	$(V_i - V_{cb})/V_k$
1	Высокомолекулярные примеси	>70	4,14	11	0,42
2	ДНК-за	42	4,63	3,5	0,14
3	Протеаза	19	4,28	6	0,333
4	РНК-аза	5	3,7	10	0,64

Одной из задач был выбор эффективного сорбента. Были рассмотрены макропористые, сетчатые сорбенты, сульфокатиониты и карбоксильные катиониты.

Таблица 2 – Характеристики сорбентов

Сорбент	Функциональная группа	Насыпной вес, г/мл	Размер частиц, мкм	Коэффициент набухания	Тип полимерной матрицы
1	2	3	4	7	8
KV-23	-SO ₃ H	0,75–0,9	315-1250	1,1	Макропористый, сополимер стирола и дивинилбензола
Purolite C150	-SO ₃ H	0,79–0,83	300-1200	1,6	Макропористый
Purolite C160	-SO ₃ H	0,82–0,86	300-1200	1,4	Макропористый
Purolite C115EC	-COOH	0,66–0,71	425-1200	1,8	Пористая сшитая метакриловая кислота
Purasorb AP500	-SO ₃ H	0,80-0,90	400-900	-	Молекулярный сорбент, поли-D, L-лактид-ко-гликолид
Биокарб	-COOH	-	-	5	Гетеросетчатый, сополимер метакриловой кислоты с длинноцепочечным сшивающим агентом

Использование сетчатых катионов при сорбции крупных ионов БАВ может быть затруднительно, что связано с их невысокой проницаемостью. При осуществлении процесса сорбции-десорбции возможно необратимое связывание БАВ с сорбентом. Причиной этого является увеличение степени гидратации при ионизации функциональных групп, что ведет к изменению объема сетчатого сорбента.

Практический опыт использования макропористых сорбентов для сорбции БАВ обусловлен их преимуществами по сравнению с сетчатыми сорбентами. Для сорбционных методов выделения важны такие свойства макропористых сорбентов, как набухаемость, высокая проницаемость для крупных органических молекул, устойчивость структуры в широком диапазоне значений pH.

В данной работе рассматривался макропористый сорбент Purolite, преимуществами которого среди других сорбентов являются физико-химическая стойкость сорбента, хорошие кинетические характеристики, высокоэффективная сорбция и десорбция органических молекул, отсутствие токсичности. Для дальнейших опытов предпочтение было отдано одному из перечисленных в Таблице 2. Purolite, обладающим слабыми карбоксильными группами, которые позволяют разделять многокомпонентные системы.

Для достижения максимального разделения веществ на колонке необходимо подобрать оптимальные условия проведения динамического процесса: скорость пропускания раствора через колонку, высоту насыпного слоя сорбента и диаметр колонки [3].

Были выбраны следующие параметры скоростей:

- 1) При сорбции – 1 капля в 5-7 секунд;
- 2) При десорбции – 1 капля в 10-14 секунд;
- 3) При промывке – 1 капля в 2-3 секунды.

Была подобрана рабочая лабораторная колонка для проведения дробной элюции диаметром 10 мм с высотой слоя сорбента 15-16 см.

Наибольшее значение в данной работе имеет отделение фермента ДНКазы от протеаз и РНКаз. Был предложен метод дробной элюции сырца ДНКазы. Для проведения процесса было взято 5,0 г сырца, с последующим растворением его в 50 мл очищенной воды. Полученный раствор фильтровали на бумажном фильтре до достижения прозрачного светло-жёлтого раствора. Измеряли оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 280 нм. Оптическая плотность раствора ДНКазы находилась в диапазоне от 3,00 до 4,00. Предварительно 1,0 г сорбента замачивали в очищенной воде, подкисленной серной кислотой $\text{pH}=2,0-2,5$, течении 15-20 минут.

Замоченный сорбент помещали в лабораторную колонку и промывали его серной кислотой $\text{pH}=2,0-2,5$. После этого начинали процесс сорбции в соответствии с определенным параметром скорости. Отбирали фракции, объем которых составлял 1 мл, при этом учитывали свободный объем колонки. Оптическую плотность фракции измеряли на спектрофотометре. Сорбцию вели до максимального значения оптической плотности, приближающейся к исходному значению отфильтрованного раствора ДНКазы. В ходе работы это значение составило 1,0-1,5. После процесса сорбции проводили первую промывку серной кислотой $\text{pH}=2,0-2,5$. Процесс вели до снижения оптической плотности и удерживании ее на минимальном значении, приблизительно равному 0,08-0,1. Получив данное значение, приступали к процессу первой десорбции. Десорбцию вели с использованием аммиачного буферного раствора $\text{pH}=8,0-9,0$. В процессе десорбции формировался пик, обуславливающий выход ДНКазы с колонки. Значение пика составляло 0,30-0,45. Вторую промывку также проводили при помощи серной кислоты $\text{pH}=2,0-2,5$ до минимального значения оптической плотности раствора. Заключаящим этапом является проведение второй десорбции. Использовали аммиачный буферный раствор $\text{pH}=11,0-12,0$. В данном процессе десорбируются оставшиеся белки, наблюдается пик, значение которого варьируется от 0,15 до 0,25.

На рисунке 2 при первой десорбции пик составил 0,441. ДНКазы имеет значение изоэлектрической точки 4,5 и десорбируется с сорбента при $\text{pH}=8,0-8,5$. Оставшиеся белки, изоэлектрическая точка которых лежит при $\text{pH}=11,0-12,0$, выходят с колонки на второй десорбции, имея пик, равный 0,211.

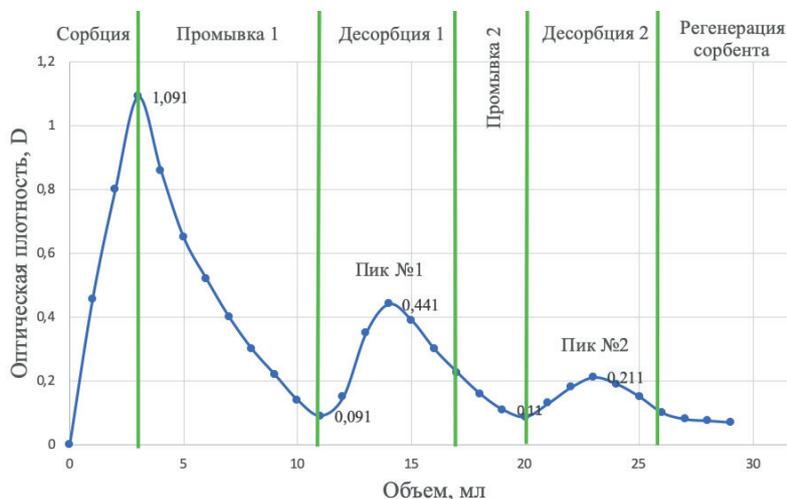


Рисунок 2. Выходная кривая зависимости оптической плотности белков от объема, пропущенного раствора при дробной элюции ДНКазы из раствора сырца

Полученный пик №1 при первой десорбции собирали и проверяли на молекулярную массу, ДНКазную активность и концентрацию белка. Пик №2, полученный при второй десорбции, проверяли на молекулярную массу на соответствие зимогенам.

Заключение. Была доказана возможность использования метода дробной элюции для выделения фермента ДНКазы из осадка сырца, получаемого на ООО «Самсон-Мед». Для осуществления процесса подобран оптимальный сорбент и условия проведения эффективной дробной элюции, позволяющие увеличить выход ДНКазы.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.13.41 Биотехнологическое получение ферментных препаратов

ЛИТЕРАТУРА

1. Глазова Н. В., Кучеренко А. Н. (Серкова), Омельянова О. П. Современные технологии выделения, очистки и модификации биотехнологических АФС (ферментов). Санкт-Петербург: Изд-во Кнорус, 2019. 152 с.
2. Глазова Н. В., Котова Н. В. Технология выделения и очистки биологически активных веществ: учебно-методическое пособие по лабораторным занятиям. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2019. 64 с.
3. Сорбционно-хроматографическая очистка ДНК-азы и цитохрома С в технологии получения фармацевтической композиции: пат. 2013144910 Рос. Федерации . N 2017105030 / С. А. Сальникова Заявл. 07.10.2013. Оpubл. 30.01.2014. 23 с.
4. Фармацевтическая композиция, содержащая фермент дезоксирибонуклеазу и/или рибонуклеазу и липосомы, для местного применения: пат. 2504361 Рос. Федерации. N 2011142042/15 / В. Н. Иванов, А. А. Шенглер, Н. В. Глазова. Заявл. 17.10.2011. Оpubл. 20.01.2014.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF SORPTION EXTRACTION METHOD DEOXYRIBONUCLEASE FROM THE BOVINE PANCREATIC

Safarova E.V., master 1th year of study

Scientific adviser: Glazova N.V., Ph.D of Chemical Sciences, associate prof., department of biotechnology

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: safarova.ekaterina@spcpu.ru

A precipitate (raw) of deoxyribonuclease (DNase) obtained at the LLC «Samson-Med» plant was used in the work. To isolate DNase from a multicomponent sediment containing DNase and other enzymes, the sorption method (fractional elution) on a macroporous sorbent was used for the first time. Optimal conditions have been selected for the separation of DNase and other enzymes contained in the raw. The characteristics of sorbents are given, the optimal sorbent for further use with the highest yield of DNase is selected.

Keywords: DNase, raw, sulfocationites, sorption, fractional elution, gel chromatography.

REFERENCES

1. Glazova N. V., Kucherenko A. N. (Serkova), Omel'yanova A. P. Sovremennye tekhnologii vydeleniya, ochistki i modifikatsii bio-tekhnologicheskikh AFS (fermentov). Saint-Petersburg: Izd-vo Knorus, 2019. 152 p. (In Russ)
2. Glazova N.V., Kotova N.V. Tekhnologiya vydeleniya i ochistki biologicheskii aktivnykh veshchestv: uchebno-metodicheskoe posobio po laboratornym zanyatiyam . Saint-Petersburg: Izd-vo SPKhFU, 2019. 64 p. (In Russ)
3. Sorbtionno-khromatograficheskaya ochistka DNK-azy i tsitokhroma S v tekhnologii polucheniya farmatsevticheskoi kompozitsii: pat. 2013144910 Ros. Federatsii .N 2017105030 / S. A. Sal'nikova. Zayavl. 07.10.2013. Opubl. 30.01.2014. 23 p. (In Russ)
4. Farmatsevticheskaya kompozitsiya, soderzhashchaya ferment dezoksiribonukleazu i/ili ribonukleazu i liposomy, dlya mestnogo primeneniya: pat. 2504361 Ros. Federatsii . N 2011142042/15 / V. N. Ivanov, A. A. Shengler, N. V. Glazova. Zayavl. 17.10.2011. Opubl. 20.01.2014. (In Russ)

УДК 57.013

ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛЕТОЧНОЙ БИОМАССЫ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО КАК АЛЬТЕРНАТИВНОГО ИСТОЧНИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Семенова С.А., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0007-2077-0132)

Руководитель Данилова А.А., инженер лаборатории аддитивных технологий, ассистент кафедры ПТЛП (ORCID:0000-0002-0191-7342)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: svetlana.semenova@spcpu.ru

В составе органов шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) обнаружены разнообразные классы химических соединений, которые могут оказаться важными при разработке фармацевтических препаратов. В связи с чем, *S. baicalensis* является востребованным лекарственным растительным сырьем. Однако, заготовки шлемника для прикладных и исследовательских целей провоцируют постепенное истребление растения в естественном ареале произрастания. Решением данной проблемы может стать культивирование *in vitro*, которое позволит сохранить видовое разнообразие рода *Scutellaria*, а также сможет удовлетворить исследовательские потребности: изучение взаимосвязи между питательной средой и накапливаемыми веществами в биомассе; влияние pH, температуры и света на рост клеточной культуры. В данной работе представлены результаты определения технологических характеристик биомассы *S. baicalensis* и результаты качественного анализа клеточной культуры.

Ключевые слова: шлемник байкальский, каллусная культура, спектры поглощения, технологические характеристики, флавоноиды, алкалоиды, дубильные вещества.

Шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis* Georg) представляет собой травянистое многолетнее растение, распространенное только в восточной части России: Забайкалье, Приамурье, Читинская область и Дальний Восток [1]. Род *Scutellaria* насчитывает более 460 видов, однако только некоторые виды шлемника применяются в качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС), в том числе и шлемник байкальский.

Это объясняется его разносторонней фармакологической активностью. Химический состав надземной и подземной частей растения. Химический состав надземной и подземной частей растения представлен такими классами соединений, как флавоноиды, дубильные вещества, кумарины, полисахариды, эфирные масла. Содержание флавоноидов, включая характерный только для *S. baicalensis* байкаленин, и продуктов их гидролиза в корне шлемника байкальского может достигать порядка 10% [2].

Разнообразие накапливаемых растением веществ объясняет его популярность в восточной медицине (в частности, в Китае, Японии и Монголии) за счет выраженного седативного, гипотензивного, антигистаминного, антисклеротического, противовоспалительного и бактерицидного действия.

Корни *S. baicalensis* являются не только ценным лекарственным сырьем для лечения многих заболеваний, а в контексте последних лет использование растения в фармацевтической разработке связано с исследованием ингибирующего действия на коронавирус. Корейские ученые выяснили, что флавоноид скутелларин, который содержится в корнях шлемника байкальского, подавляет рост неструктурных белков nsPs, в частности- фермент хеликазу, который необходим для протекания практически всех процессов, связанных с молекулами ДНК и РНК (трансляция, транскрипция, репликация, рекомбинация, репарация, сплайсинг) [3].

Кроме того, заготовка этого растительного сырья как в производственных, так и в исследовательских целях может привести к значительному и, скорее всего, необратимому сокращению численности вида.

Поэтому логичным и перспективным путем получения биомассы шлемника байкальского является биотехнологический подход – культивирование растительных клеток *in vitro*. Культивирование в изолированных условиях имеет ряд преимуществ: контролируемость параметров окружающей среды (освещенность, температура, влажность), круглогодичное получение сырья, не зависящее от климата. Культура, выращиваемая на плотной питательной среде и находящаяся в дедифференцированной форме, получила название каллусной. В целом, такие каллусы способны синтезировать и накапливать характерные для традиционного растительного сырья химические соединения. Клеточные культуры открывают большие возможности для биохимических исследований, в частности для тех, которые направлены на создание необходимых условий, опосредующих наработку биологически активных веществ (БАВ). Например, в современной практике известен опыт выращивания стевии медовой (*Stevia rebaudiana*): сравнительное исследование биомассы, выращенной в условиях *in vitro*, и интактного растения, произрастающего на открытом грунте, показало, что в культуре *in vivo* гораздо меньше содержание полифенольных соединений, чем в биомассе, полученной в контролируемых условиях [4].

Очевидно, что перед применением наработанной биомассы (в промышленном или научно-исследовательском аспекте) необходимо провести анализ её свойств, чтобы убедиться в пригодности объекта и возможности потенциального использования в технологическом процессе экстракции.

Целью данного исследования является изучение характеристик биомассы растительных клеток шлемника байкальского. Для достижения поставленной цели необходимо выполнение следующих задач:

1. Получение сухой биомассы *S. baicalensis*;
2. Определение и анализ технологических свойств высушенной клеточной культуры;
3. Фитохимический анализ биологически активных веществ в культуре *S. baicalensis*.

Материалы и методы. Объектом исследования являются каллусные культуры *S. baicalensis*, предоставленные лабораторией растительных клеток СПХФУ. Для получения сухой биомассы рыхлые каллусы отделяли от остатков агара, методом вакуумного фильтрования осуществляли предварительную дегидратацию клеток с последующей сушкой в сушижаровом шкафу при температуре 55°C до постоянной массы. Измельчение сухой биомассы проводилось при помощи фарфорового пестика и ступки.

Определение влажности W (%) сухой биомассы осуществляли по формуле (1):

$$W = \frac{(m - m_1)}{m} \times 100\%, \quad (1)$$

где m – масса каллуса до высушивания, г;

m_1 – масса каллуса после высушивания, г.

Для получения водно-спиртовых вытяжек использовали 70% спирт этиловый. Экстракция проводилась путем мацерации в течение 7 суток при температуре 25°C в темновых условиях.

Определение оптической плотности проводили на спектрофотометре СФ 2000, Россия.

Определение фракционного состава \bar{W} (%) использовался набор сит с диаметром отверстий 0,25; 0,5; 0,8 и 1 мм. Расчет проводили по формуле (2):

$$\bar{W} = \frac{m}{M} \times 100\%, \quad (2)$$

где m – масса сухой культуры, задержавшаяся на сите, г;

M – масса навески сухой культуры, г

Для определения сыпучести использовался прибор модели ВП-12А. Значение сыпучести ω (г/с) рассчитывается по формуле (3):

$$\omega = \frac{m}{t}, \quad (3)$$

где m – масса навески порошка каллусной культуры, г;
 t – полное время, за которое через отверстие воронки пройдет весь образец, с.
 Насыпную плотность K (г/см³) рассчитывали по формуле (4):

$$K = \frac{m}{V}, \quad (4)$$

где m – масса навески порошка каллусной культуры, которая занимает объем равный 50 см³, г;
 V – объем порошка, см³.

Для качественного определения биологически активных веществ с помощью цветных реакций использовали реактивы: 1% раствор FeCl₃, 5% спиртовой раствор КОН, 2% раствор Рb(CH₃COO)₂, 1% раствор желатина, реактив Драгендорфа, реактив Вагнера, раствор железоаммонийных квасцов.

Все эксперименты реализованы в трехкратной повторности. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. Сухая измельченная биомасса шлемника байкальского представляет собой порошок серо-коричневого цвета с гранулами разного размера.

В ходе исследования технологических характеристик установлено, что измельченная биомасса шлемника байкальского представляет собой крупнодисперсный, средний ($0,6 < K < 1,1$ г/см³) порошок с удовлетворительной сыпучестью ($3 < \omega < 6,5$ г/с), (табл. 1, табл. 2).

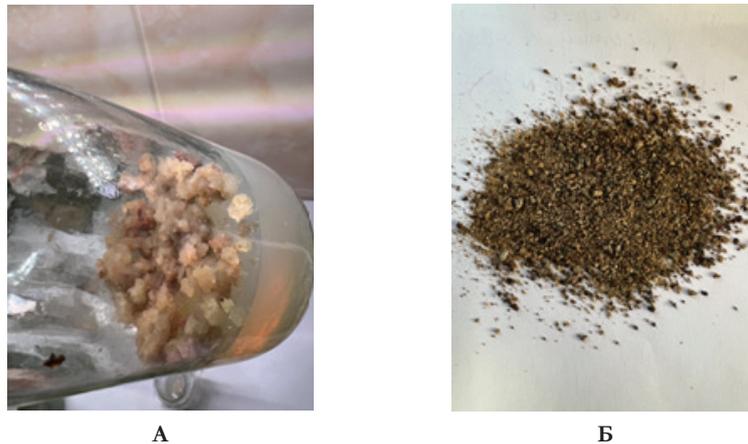


Рисунок 1. Каллусная культура корней шлемника байкальского: А – до высушивания, Б – после высушивания

Таблица 1 – Технологические характеристики сухой биомассы шлемника байкальского

Характеристика	Насыпная плотность K , г/см ³	Сыпучесть ω , г/с	Влажность W , %
Значение	0,6123±0,0002	4,129±0,3006	1,8160±0,1066

Таблица 2 – Фракционный состав сухой биомассы шлемника байкальского

Размер отверстий сита, на котором задержались частицы порошка, мм	Массовая доля порошка, %
Поддон (<0,25)	4,67
0,25	9,82
0,5	4,52
0,8	0,64
1	80,35

Первичный фитохимический скрининг культуры шлемника байкальского осуществляли с помощью качественных реакций на следующие классы веществ: флавоноиды, алкалоиды и дубильные вещества. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты качественных реакций

Класс соединений	Реактивы для проведения качественной реакции	Результат
Флавоноиды	1% раствор FeCl_3	Появление синего окрашивания
	5% спиртовой раствор КОН	Появление красного окрашивания
	2% раствор $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	Выпадение желтого осадка
Дубильные вещества	1% раствор желатина	Появление мутности, выпадение осадка
	Железоаммонийные квасцы	Появление темно-зеленого цвета
Алкалоиды	Реактив Драгендорфа	Выпадение красно-кирпичного осадка
	Реактив Вагнера	Выпадение бурого осадка

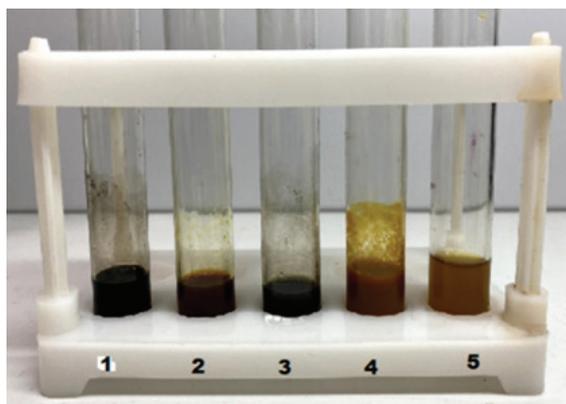


Рисунок 2. Результат проведения качественных реакций на флавоноиды и алкалоиды в извлечениях из корней шлемника байкальского (1 – реакция с FeCl_3 , 2 – реакция с КОН, 3 – реакция с железоммонийными квасцами, 4 – реакция с ацетатом свинца, 5 – реакция с раствором желатина)



А



Б

Рисунок 3. Результат качественных реакций на алкалоиды: А – с реактивом Драгендорфа, Б – с реактивом Вагнера

Качественный анализ клеточной культуры *S. baicalensis* подтвердил, что биомасса, выращенная в условиях *in vitro*, накапливает те же классы химических соединений, что и растение, выросшее в естественных условиях.

По результатам спектрофотометрического анализа обнаружены выраженные максимумы поглощения при длинах волн 275 нм и 325 нм, которые по литературным данным соответствуют следующим полифенольным соединениям: байкаленну и динатину [5]. Этот факт подтверждает, что в биомассе, кроме химических веществ, характерных для рода *Scutellaria* в целом, может содержаться соединение (байкаленн), накапливающееся только в шлемнике байкальском.

Таким образом, сухая биомасса *S. baicalensis* характеризуется удовлетворительными свойствами сыпучести, средней насыпной плотностью и преобладанием крупной фракции. Помимо этого, спектрофотометрический анализ и первичный фитохимический скрининг выявили возможность накопления каллусной культурой шлемника вторичных метаболитов, которые характерны для культуры *in vivo*. В связи с чем, открывается перспектива использования каллусной биомассы в качестве альтернативного и воспроизводимого источника ЛРС.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.09.37 Растительное сырье

62.33.29 Культивирование растительных клеток и тканей

68.35.43 Лекарственные, витаминноносные и инсектицидные растения

ЛИТЕРАТУРА

1. Мингалев С. К., Брусницына О. В. Морфо-биологические особенности иммуностимулирующих растений // Аграрное образование и наука. 2019. N 3. С.51-54.
2. Ким В. Э., Правдюк М. Ф., Коновалов Д. А. Хромо-масс-спектрометрическое исследование фитоэкстракта на основе травы пустырника, корней шлемника байкальского, корневищ с корнями синюхи голубой // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2015. N 1. С. 128-130.
3. Кунакова Р. В., Зайнуллин Р. А. Природные соединения растительного происхождения в борьбе с коронавирусом // Вестник Академии наук Республики Башкортостан. 2020. N 2. С. 87-92.
4. Dzurica M., P Kubica P., I Kwiecień I., Biesaga-Kościełniak J. In Vitro Cultures of Some Medicinal Plant Species (*Cistus × incanus*, *Verbena officinalis*, *Scutellaria lateriflora*, and *Scutellaria baicalensis*) as a Rich Potential Source of Antioxidants—Evaluation by CUPRAC and QUENCHER-CUPRAC Assays.//Plants (Basel) 2021. Vol. 10(3). P. 454 DOI: <https://doi.org/10.3390/plants10030454>
5. Adin S. N. [et al.]. A developed high-performance thin-layer chromatography method for the determination of baicalin in *Oroxylum indicum* L. and its antioxidant activity // JPC—Journal of Planar Chromatography—Modern TLC. 2022. Vol. 35. N 4. P. 383-393. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00764-022-00182-4>

SUMMARY

**THE CHARACTERISTICS OF BAIKAL SKULLCAP CELL BIOMASS
AS AN ALTERNATIVE SOURCE OF HERBAL RAW MATERIAL**

Semenova S.A., 4th year student (ORCID: 0009-0007-2077-0132)

Supervisor: **Danilova A.A.**, additive technology laboratory engineer, Department of Industrial Medicines Technology assistant (ORCID:0000-0002-0191-7342)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: svetlana.semenova@spcpu.ru

Various classes of chemical compounds have been found in the organs of the Baikal skullcap (*Scutellaria baicalensis* Georgi), which may be important in the development of pharmaceuticals. In this connection, *S. baicalensis* is a popular plant raw material. However, the harvesting of the skullcap for application and research purposes causes the gradual extermination of the plant in its natural habitat. This problem could be solved by *in vitro* cultivation, which would allow to keep the species diversity of the genus *Scutellaria* and also could satisfy the research demands: studying the correlation between the nutrient medium and the accumulated compounds in the biomass; the influence of pH, temperature and light on the growth of the cell culture. This work presents the results of determining the technological characteristics of *S. Baicalensis* and the qualitative analysis results of the cell culture.

Keywords: *Baikal skullcap, callus culture, absorption spectra, technological characteristics, flavonoids, alkaloids, tannins.*

REFERENCES

1. Mingalev S. K., Brusnitsyna O. V. Morpho-biological features of immunostimulating plants // Agricultural education and science. 2019. N 3. P.51-54. (in Russ)
2. Kim V. E., Pravdyuk M. F., Konovalov D. A. Chromatic mass spectrometric research of herbal extract based on grass motherwort, the roots of the Baikal skullcap, rhizomes of Greek valerian // Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2015. N 1. P. 128-130. (in Russ)
3. Kunakova R. V., Zainullin R. A. Natural chemicals derived from plants against coronavirus // Bulletin of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan. 2020. N 2. P. 87-92. (in Russ)
4. Dzurica M., Kubica P., Kwiecień I., Biesaga-Kościełniak J. In Vitro Cultures of Some Medicinal Plant Species (*Cistus × incanus*, *Verbena officinalis*, *Scutellaria lateriflora*, and *Scutellaria baicalensis*) as a Rich Potential Source of Antioxidants—Evaluation by CUPRAC and QUENCHER-CUPRAC Assays.//Plants (Basel) 2021. Vol. 10(3). P. 454 DOI: <https://doi.org/10.3390/plants10030454>
5. Adin S. N. [et al.]. A developed high-performance thin-layer chromatography method for the determination of baicalin in *Oroxylum indicum* L. and its antioxidant activity // JPC—Journal of Planar Chromatography—Modern TLC. 2022. Vol. 35. N 4. P. 383-393. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00764-022-00182-4>

УДК 578.224

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ФРАГМЕНТ БЕЛКА ФИБРИЛЛЫ КАК ЭВЕНТУАЛЬНЫЙ АНТИГЕН ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К АДЕНОВИРУСУ 5 ТИПА

Смирнов С.В., лаборант-исследователь¹, маг. 2-го года обучения²; Шалджян А.А., лаборант-исследователь¹

Научные руководители: Грудинин М.П., к.б.н., ведущий научный сотрудник, зав. отделом биотехнологии¹;

Амосова И.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией клеточных культур¹;

Шишляников С.М., к.б.н., научный сотрудник¹; Елпаева Е.А., к.б.н., старший научный сотрудник¹;

Тимошечева Т.А., к.б.н., старший научный сотрудник¹

¹Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева
197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17, Российская Федерация

²Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14, Российская Федерация

E-mail: sergey.smirnov@influenza.spb.ru

В статье представлен обзор, посвященный вопросам структуры и патогенеза аденовирусов, влияния использования аденовекторных вакцин на гуморальный иммунитет к аденовирусам, результаты исследований по получению рекомбинантного белка фрагмента фибриллы аденовируса 5 типа и его характеристика.

Ключевые слова: аденовирус, структура и патогенез, синтетический белок, фибрилла, иммуноферментный анализ, иммуногенность.

Цель: Получить и охарактеризовать рекомбинантный фрагмент белка фибриллы аденовируса 5 серотипа, подтвердив нативность его конформации и определив его иммуногенность.

Аденовирусы (Ад) являются распространёнными возбудителями инфекций человека, вызывающими заболевания верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, конъюнктивы глаза и мочевыводящих путей, особый риск данная инфекция представляет для людей с ослабленным иммунитетом, детей и пациентов, перенёсших операцию по трансплантации органов. Ад циркулируют повсеместно, сезонных особенностей в их распространении не отмечено, доля аденовирусов в общей структуре ОРВИ составляет около 8-9%, а среди детей может достигать 30%.

Международным комитетом по таксономии вирусов Ад отнесены к семейству *Adenoviridae*, которое, в свою очередь, состоит из шести родов: *Mastadenovirus*, (Ад млекопитающих) и *Aviadenovirus* (Ад птиц), *Atadenovirus* (Ад рептилий), *Ichtadenovirus* (Ад рыб), *Siadenovirus* (Ад позвоночных, но не млекопитающих), *Testadenovirus* (Ад черепахах). Семейство объединяет около 130 серотипов. Род *Mastadenovirus* включает Ад человека и приматов. На сегодняшний день описано более 60 различных серотипов Ад, патогенных для человека, которые классифицируются на семь подгрупп от А до G, основываясь на гемагглютинирующей активности и антигенных свойствах, степени гомологии нуклеотидных последовательностей ДНК у различных типов, онкогенном потенциале у грызунов, и на клинических проявлениях заболеваний.

Антигенная структура Ад человека (рис. 1), в отличие от вирусов гриппа, характеризуется стабильностью. Геном Ад представлен 2-цепочечной линейной молекулой ДНК. Вирiónы Ад содержат как группоспецифические, так и типоспецифические антигены, расположенные в трех белках – пентоне, гексоне и фибрилле. Пентон и фибрилла Ад содержат типоспецифические эпитопы. Нуклеокапсид обладает комплементсвязывающими свойствами и является идентичным для различных типов Ад. Белок гексона наиболее изучен, составляет около 60% массы Ад и несет в своем составе обширный консервативный участок с родоспецифическими детерминантами.

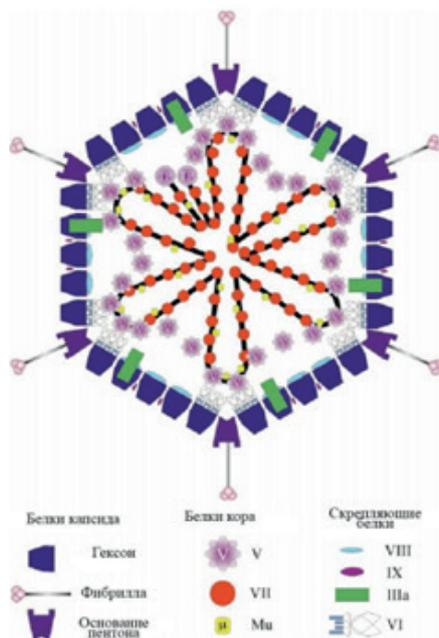


Рисунок 1. Строение вириона аденовируса [1]

Пентон является белком, образующим ковшеобразную структуру, из центра которой выходит фибрилла [2].

Фибрилла представляет собой гликопротеин, ее длина и форма варьирует в зависимости от количества повторов β -спирали в структуре белка и отличается у Ад различных подгрупп. Фибрилла является типоспецифическим антигеном (рис. 2), обладающим гемагглютинирующими свойствами. Структурно белок фибриллы делится на С-концевую глобулярную структуру, «fiber-knob», которая участвует во взаимодействии с рецепторами на поверхности клетки, и N-концевой участок, связанный с пентоновым основанием вирусного капсида [3].

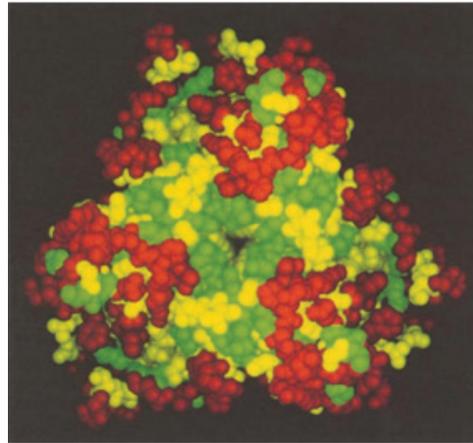


Рисунок 2. Сферическая модель тримерного комплекса белка «fiber-knob» [4]

На модели тримерного комплекса белка «fiber-knob» показано расположение аминокислотных остатков, определяющих отличия в структуре «fiber-knob» у 5, 2, 7 и 3 типов Ад. Красным цветом показаны аминокислотные остатки Ад 5 типа (Ад5), которые отличаются от аминокислотных остатков, представленных в структуре «fiber-knob» Ад2. Желтым цветом показаны аминокислотные остатки идентичные у Ад5 и Ад2. Зеленым цветом показаны аминокислотные остатки, идентичные у Ад5 и Ад2, но отличающиеся от аминокислотных остатков, идентичных у Ад7 и Ад3 (рис 2).

Несмотря на то, что Ад являются естественными патогенами для человека, они широко используются в биотехнологии и медицине в качестве векторов для таргетной доставки терапевтических генов и вакцинных антигенов в организм пациента. В настоящее время на разных стадиях клинических испытаний находится около 200 продуктов на основе аденовирусного вектора для борьбы с такими инфекциями как ВИЧ, грипп, малярия, туберкулез, гепатит С, респираторно-синцитиальная и норовирусная инфекции и др.

Такое широкое использование дефектных Ад в качестве векторов определяется несколькими факторами: естественный механизм взаимодействия и проникновения в клетку, способность обеспечивать длительную экспрессию антигена, способность активировать врожденный иммунный ответ, 2-цепочечная ДНК обеспечивает стабильность генома, репликативно-дефектные Ад не способны интегрироваться в геном клеток человека, что определяет их безопасность.

При всех достоинствах, использование Ад векторов при создании вакцин имеет и ряд недостатков. Во-первых, вакцины на основе Ад векторов обладают провоспалительным эффектом. То есть могут вызывать сильный иммунный ответ. Это один из возможных побочных эффектов большинства Ад вакцин [5]. Во-вторых, большинство Ад – это естественные патогены человека, и преобладающее число людей сталкивались с Ад инфекцией в течение жизни. Следовательно, у людей уже могут быть нейтрализующие антитела к вирусу. Антитела могут связываться с компонентами вакцины и блокировать ее действие. В случае использования Ад для доставки терапевтических генов в клетки пациента, с целью повышения эффективности лечения заболеваний практикуется многократное введение вектора. При этом системное введение Ад векторов в организм приводит к активации врожденного и гуморального иммунитета, что вызывает выработку провоспалительных цитокинов, тромбоцитопению, коагулопатию и повреждение печени [5]. Если нуждающемуся в лечении иммунокомпетентному пациенту ввести Ад вектор (особенно повторно), то могут проявиться нежелательные последствия в совокупности с низкой эффективностью терапии. По этой причине требуется проводить диагностические исследования для определения наличия нейтрализующих антител против Ад.

Для выявления нейтрализующих антител к Ад в настоящее время используется реакция нейтрализации, для постановки которой необходима хорошо оснащенная вирусологическая лаборатория, квалифицированный персонал, наличие дикого вируса, постановка анализа занимает продолжительное время (4-5 суток). Использование высокочувствительных и типоспецифичных синтетических белков в составе ИФА тест-систем может существенно снизить себестоимость анализа, трудо- и время затраты. При конструировании тест-систем для определения антител к определенному типу Ад таким белком может быть фрагмент фибриллы, «fiber-knob», отвечающей за типоспецифическое взаимодействие Ад с рецепторами клетки, синтезированный в *E. coli*.

В ходе исследовательской работы выбрана целевая аминокислотная последовательность белка фибриллы Ад5 – Adeno5Knob (табл.), разработаны технология получения синтетического фрагмента белка фибриллы Adeno5Knob, методы выделения и очистки, изучена специфическая активность Adeno5Knob в ИФА и исследованы его иммуногенные свойства.

Таблица – Целевая последовательность аминокислот домена Adeno5Knob, являющегося фрагментом белка фибриллы аденовируса 5 серотипа

(1)	MGAITVGNKNNDKLTLWTTPAPSPNCRLNAEKDAKLLTLVLTCKGSQLAT	(50)
(51)	VSVLAVKGLAPISGTVQSAHLIIRFDENGVLLNNSFLDPEYWNFRNGDL	(100)
(101)	TEGTAYTNAVGFMPNLSAYPKSHGKTAKSNIVSQVYLNKDKTKPVILTTT	(150)
(151)	LNGTQETGDTTPSAYSMSFSWDWSGHNYINEIFATSSYTFSYIAQE	(196)

Материалы и методы. Для экспрессии фрагмента гена фибриллы, кодирующего домен Adeno5Knob, использовали штамм-продуцент *E. coli* BL21, содержащий рекомбинантную плазмиду pET22b-Adeno5Knob.

Исходную посевную культуру клеток *E. coli* BL-21, содержащую плазмиду pET28a-Adeno5Knob, инкубировали в течение 8 ч при 37 °С. Для получения инокулята посевную культуру переносили в 100 мл-колбы Эрленмейера, содержащие 10 мл среды Лурия–Бертани (LB). Культивирование рекомбинантного штамма вели в шейкере-инкубаторе при температуре 37°С. Состав питательной среды для культивирования продуцента (г/л): гидролизат казеина – 15; дрожжевой экстракт – 7,5; NaCl – 7; глюкоза – 5; NH₄Cl – 1; MgSO₄ – 0,24; KH₂PO₄ × 1H₂O – 3; Na₂HPO₄ × 2H₂O – 14,3; и ампициллин – 0,1.

Индукцию синтеза целевого белка проводили изопропил-β-D-тиогаляктопиранозидом (ИПТГ).

Подтверждение экспрессии синтетического белка Adeno5Knob продуцентом подтверждали методом электрофореза в полиакриламидном геле.

Нативность структуры Adeno5Knob подтверждали в ИФА с использованием сывороток крови людей (n=4), положительных на наличие антител к Ад5 в реакции нейтрализации. Сыворотки крови добровольцев были получены в рамках надзора за гриппом и ОРВИ из коллекции ФГБУ «НИИ гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России.

Исследование иммуногенности проводили на мышах линии BALB/c (n=2). Животным вводили 40 мкг Adeno5Knob с адьювантом Al(OH)₃ внутрибрюшинно с интервалом в 3 недели. Титр антител определяли в ИФА. Для верификации исследования в ИФА использовали очищенный Ад5 (оч.Ад5).

Результаты и обсуждение. Определены оптимальные условия получения Adeno5Knob, которые были достигнуты при культивировании бактериальных клеток в 1-литровых колбах Эрленмейера, содержащих 100 мл культуральной среды (рН 7,4). Экспрессия белка подтверждена методом электрофореза. Согласно результатам анализа, до индукции ИПТГ экспрессия синтетического белка отсутствовала, через 1,5 – 3 часа индукции ИПТГ целевой белок синтезировался штаммом-продуцентом. Молекулярная масса Adeno5Knob соответствовала 23 кДа.

Очистку белка проводили методом металл-аффинной хроматографии. Для регистрации сигнала использовали датчик оптической плотности. Фракции, имеющие поглощение более 150 mAU – соответствующие пику целевого продукта, собирали и объединяли. Наличие фракций, имеющих поглощение до 150 mAU, элюируемых после целевого продукта, объясняется наличием имидазола, входящего в состав элюента и поглощающего излучение при длине волны 280 нм. Для удаления имидазола и примесных солей проводили диализ против буфера ФСБ. В итоге было получено 1,7 мг синтетического белка Adeno5Knob. Концентрацию белка определяли спектрофотометрическим методом.

Специфическую активность Adeno5Knob исследовали в ИФА: сенсibilизированные Adeno5Knob и очищенным концентратом Ад5 (оч.Ад5) планшеты, инкубировали с последовательно 2-кратно разведенными сыворотками, начиная с 1:100. Все сыворотки специфически реагировали с оч.Ад5, 3 сыворотки реагировали с Adeno5Knob, титры антител варьировали в пределах 1:3200-1:12800 и 1:400-1:12800, соответственно.

Иммунизация мышей Adeno5Knob стимулировала образование антител на 42 день после начала иммунизации. Наличие специфических антител в сыворотках иммунизированных животных исследовали в ИФА с использованием оч.Ад5 и Adeno5Knob в качестве антигенов. Титры антител, специфически взаимодействующих с Adeno5Knob и оч.Ад5, достигали значений 1:800-1:1600.

Заключение. Определены оптимальные условия получения и очистки Adeno5Knob. Белок Adeno5Knob обладает специфической иммуногенной и антигенной активностью, что является подтверждением нативной конформации Ad5Knob.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

34.25.00 Вирусология

62.09.39 Микроорганизмы-продуценты для биотехнологического производства

ЛИТЕРАТУРА

1. Russell W. C. Update on adenovirus and its vectors // J Gen Virol. 2000. Vol. 81. N 11. P. 2573-2604. doi: 10.1099/0022-1317-81-11-2573.
2. Zubieta C., Schoehn G., Chroboczek J., Cusack S. The Structure of the Human Adenovirus 2 Penton // Molecular Cell. Vol. 17. N 1. 2005. P. 121-135. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.11.041>.
3. Stasiak A. C., Stehle T. Human adenovirus binding to host cell receptors: a structural view // Med Microbiol Immunol. 2020. Vol. 209. N 3. P. 325-333. doi: 10.1007/s00430-019-00645-2.
4. Xia D., Henry L. J., Gerard R. D., Deisenhofer J. Crystal structure of the receptor-binding domain of adenovirus type 5 fiber protein at 1.7 Å resolution // Structure. 1994 Vol. 2. N 12. P. 1259-70. doi: 10.1016/s0969-2126(94)00126-x.

5. Ahi Y. S., Bangari D. S., Mittal S. K. Adenoviral vector immunity: its implications and circumvention strategies // *Curr Gene Ther.* 2011. Vol. 11. N 4. P. 307-320. doi:10.2174/156652311796150372

SUMMARY

RECOMBINANT FIBER PROTEIN FRAGMENT AS AN EVENTUAL ANTIGEN TO STUDY HUMORAL IMMUNITY TO ADENOVIRUS TYPE 5

Smirnov S.V., research laboratory assistant¹, 2nd year master's student²;

Shaldzhyan A.A., Research laboratory assistant¹

Supervisors: Grudin M.P., Ph.D., Senior scientist, Department of Biotechnology, Director¹;
Amosova I.V., Ph.D., Senior scientist, Laboratory of cell culture, Director¹; Shishlyannikov S.M., Ph.D., Scientist¹;
Elpaeva E.A., Ph.D., Scientist¹; Timoshicheva T.A., Ph.D., Scientist¹

¹The Research Institute of Influenza N.A. Smorodintsev

15/17, Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

²St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14 Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: sergey.smirnov@influenza.spb.ru

The article presents a review devoted to the structure and pathogenesis of adenoviruses, the effect of the use of adenoviral vaccines on humoral immunity to adenoviruses, the results of studies on the production of recombinant protein fragment of adenovirus type 5 fiber and its characterization.

Keywords: *adenovirus, structure and pathogenesis, synthetic protein, fibril, immunoassay, immunogenicity.*

REFERENCES

- Russell W. C. Update on adenovirus and its vectors // *J Gen Virol.* 2000. Vol. 81. N 11. P. 2573-2604. doi: 10.1099/0022-1317-81-11-2573.
- Zubieta C., Schoehn G., Chroboczek J., Cusack S. The Structure of the Human Adenovirus 2 Penton // *Molecular Cell.* Vol. 17. N 1. 2005. P. 121-135. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.11.041>.
- Stasiak A. C., Stehle T. Human adenovirus binding to host cell receptors: a structural view // *Med Microbiol Immunol.* 2020. Vol. 209. N 3. P. 325-333. doi: 10.1007/s00430-019-00645-2.
- Xia D., Henry L. J., Gerard R. D., Deisenhofer J. Crystal structure of the receptor-binding domain of adenovirus type 5 fiber protein at 1.7 Å resolution // *Structure.* 1994 Vol. 2. N 12. P. 1259-70. doi: 10.1016/s0969-2126(94)00126-x.
- Ahi Y. S., Bangari D. S., Mittal S. K. Adenoviral vector immunity: its implications and circumvention strategies // *Curr Gene Ther.* 2011. Vol. 11. N 4. P. 307-320. doi:10.2174/156652311796150372

УДК 61:615.3

ПРОБЛЕМЫ МАСШТАБИРОВАНИЯ ПРОЦЕССА ИОНООБМЕННОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Соловьева М.А., маг. 2 года обучения

Руководитель: Котова Н.В., кандидат химических наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14 А, Российская Федерация

E-mail: soloveva.margarita@pharminnotech.com

В данной статье рассмотрены основные проблемы, возникающие при масштабировании и оптимизации процесса ионообменной хроматографии на российских производствах фармацевтических субстанций в последние годы.

Ключевые слова: *ионообменная хроматография, масштабирование, оптимизация, очистка белков.*

Ионообменная хроматография (ИОХ) является одним из наиболее эффективных инструментов очистки на фармацевтических производствах. Данный метод широко используется, в частности, для очистки гормонов, ферментов и моноклональных антител [1].

Как и для любого биотехнологического процесса при внедрении стадии ИОХ в действующее производство или же на стадии первичной разработки технологии, включающей ИОХ, характерен и незаменим этап масштабирования.

Целью данной работы является критический обзор затруднений, возникающих при оптимизации процесса ионообменной хроматографии как одного из наиболее востребованных инструментов тонкой очистки биофармацевтических белков.

В современных условиях рынка фармацевтических субстанций и готовых лекарственных препаратов в России вопрос расширения производств становится всё более актуальным. Очень большое внимание уделяется масштабированию процессов биосинтеза, и основная проблема здесь – увеличить объем культуры продуцента, не допуская при этом снижения

продуктивности и качества целевого продукта. Однако задачу масштабирования нельзя свести только к увеличению объемов производимой продукции.

В случае с процессами выделения и очистки зачастую оптимизация идёт не по пути увеличения масштаба, а сводится к внедрению менее габаритных, но более сложных систем, позволяющих вести процесс непрерывно, с высокой степенью автоматизации и экономически более выгодно.

Однако и в данном случае незаменимо масштабирование с лабораторной или пилотной установки к промышленным масштабам. Относительно процесса ИОХ масштабирование подразумевает решение довольно трудных задач.

Во-первых, речь идёт о подборе сорбента. Нередко сорбент, хорошо проявивший себя на малогабаритных установках, оказывается непригоден для использования в крупных промышленных колоннах. Это может быть связано с образованием застойных зон или «трещин» в слое из-за неравномерного распределения сорбента при упаковке колонны. Разумеется, отследить качество упаковки сорбента в случае с крупной колонной гораздо труднее, чем при работе с лабораторным или пилотным вариантом, поскольку объемы могут расходиться от нескольких миллилитров до сотен литров.

Для упаковки больших колонн, безусловно, используются различные системы упаковки, однако нельзя назвать этот процесс полностью автоматизированным. Многие сорбенты хранятся в растворах, и даже при непродолжительном хранении частицы сорбента оседают на дно тары, слипаются и слеживаются, из-за чего возникает необходимость взмучивать сорбент в растворе, прежде чем загружать его в систему упаковки. Это не избавляет персонал от тяжелого ручного труда, ведь в случае с крупногабаритными колоннами необходимо загрузить до нескольких сотен литров сорбента.

Помимо качества упаковки влияние на результаты хроматографического разделения при масштабировании могут оказать и свойства самого сорбента. Производители сорбентов для ИОХ как правило указывают диапазон значений pH и электропроводности рабочей среды, а также лиганды, участвующие в ионном обмене. Однако при проведении ИОХ с одним и тем же сорбентом на колоннах разных габаритов часто оказывается необходима не только корректировка электропроводности рабочих растворов, но и корректировка программы элюции. Нередко для процесса большего масштаба требуется полностью заново подбирать программу элюции, опираясь на экспериментальные данные, вплоть до кардинальной смены режима элюирования с градиентного на изократический или наоборот. Данная проблема часто связана с «залипанием» целевого продукта на сорбенте, т.е. для того, чтобы смыть белок с сорбента, требуется высокая концентрация буфера, а это, в свою очередь, ведет к менее четкому разделению целевого и примесного пиков [2,3].

Во-вторых, необходимо учитывать, что подбор колонн, а также высоты слоя сорбента не всегда удаётся масштабировать 1:1 с пилотной схемы, показавшей хорошие результаты в эксперименте. Учесть без эксперимента вес сорбента, плотность упаковки, особенности подачи рабочих растворов на конкретном рабочем хроматографе и многие другие параметры практически невозможно, и данные факторы, которыми в лабораторной установке можно пренебречь, в промышленном масштабе могут привести к невозможности использования разработанной схемы. В этом случае приходится практически с нуля подбирать условия, либо отказываться от данного направления оптимизации.

Фактор трудности подбора оборудования, помимо прочего, осложняется тем, что у доступного производителя может не оказаться колонн требуемых параметров, а изготовление оборудования под заказ в ряде случаев может быть экономически невыгодным и необоснованным. Положительные выводы можно сделать исходя из достаточно широкого ассортимента колонн с регулируемой высотой слоя у различных производителей, но диаметр колонны остаётся, тем не менее, фиксированным.

Трудно не отметить сложности, возникшие у производителей активных фармацевтических субстанций в России в последние годы. Ряд проблем коснулся и стадии ИОХ, как то:

А) Проблемы при закупке сорбентов. Невозможность заказать сорбент, на котором отработан действующий процесс, ведёт к необходимости замены сорбента на доступный вариант, а эксперименты по замене сорбента – чрезвычайно трудоемкий и длительный процесс, требующий большой степени повторности экспериментов, замены условий проведения процесса, вплоть до замены оборудования. К этой же причине можно отнести высокую стоимость сорбентов: при стоимости в несколько сотен тысяч рублей за литр сорбента переупаковка колонны в 300-400 л обходится производителю дорого, что влечёт за собой не только повышение себестоимости готового препарата, но и отказ от оптимизации, ведь если сорбент не подойдет для оптимизированного процесса, предприятие понесёт значительные потери.

Б) Проблемы программного обеспечения и технического обслуживания оборудования. Закупка и использование проверенных и надёжных хроматографов производства стран Европы и США оказались затруднительными, поскольку многие компании отказали российским производителям в технической поддержке, зачастую даже в случаях, когда оборудование находится на гарантии. С другой стороны, открываются возможности для развития российского сегмента на рынке оборудования для хроматографии, однако эффективность данных систем ставится под сомнение многими производителями фармацевтических субстанций. Важно отметить, что основная часть производимого в России хроматографического оборудования непригодна для промышленного производства – это лабораторные и пилотные установки, вполне подходящие для лабораторного анализа и разработки технологии, но недостаточно мощные для тоннажного производства субстанций. Кроме того, ввиду небольшого опыта работы крупных фармацевтических компаний на российском оборудовании потребуется довольно длительный период испытаний и отработки процесса, несущий в себе риск потерь продукта и соответствующих убытков для предприятия. Однако подобные риски сводятся не только к российскому оборудованию, но и к поиску любых других альтернатив. Представители ряда российских фармацевтических компаний, в частности «Биннофарм Групп», отмечают, что переход, например, на работу с китайскими хроматографами, затруднен ввиду специфики технологического обслуживания.

Помимо прочего, можно отметить проблемы, возникающие и в других направлениях оптимизации процесса ИОХ. Так, например, при внедрении технологии мультиколоночной хроматографии в действующее производство со стадией ИОХ на одной колонне возникают затруднения в случае, если рабочий хроматограф не позволяет разделить входящие потоки рабочих растворов на несколько потоков, идущих каждый к конкретной колонне. Это необходимо для независимой работы колонн друг от друга и возможности их параллельного подключения, что как раз является примером оптимизации, идущей по пути не столько укрупнения производственной мощности, сколько в направлении усложнения процесса для значительной экономии времени цикла ИОХ и затрачиваемых ресурсов [4,5,6]. В данном примере возможны несколько решений.

Во-первых, возможна закупка нового хроматографа с бóльшим количеством входных потоков, однако стоимость такого оборудования, как правило, на порядок выше.

Во-вторых, возможно рассмотреть схемы подключения дополнительных насосов, предусмотренных в комплектации некоторых производственных вариантов, или же заказанных дополнительно. Однако установка дополнительного насоса не решает проблему в случае, если резервные входы не предусмотрены конструкцией хроматографа. Это относительно недорогое решение, но не всегда доступное для реализации. Кроме того, в большинстве случаев потребуется установка и подключение дополнительных датчиков, без которых ведение процесса будет затруднительным или вовсе невозможным, особенно это касается датчиков оптической плотности, электропроводности, рН.

В-третьих, доступен вариант установки дополнительного хроматографа. В данном случае решается вопрос с системами датчиков, возникающий в предыдущем варианте. В данном случае потоки разделены, возможно как последовательное, так и параллельное подключение колонн. Особенно этот вариант интересен в ситуациях, когда на предприятии уже имеется резервный хроматограф, который можно взять в работу.

В любом из перечисленных случаев можно столкнуться с вышеупомянутой проблемой закупки и технического обслуживания импортного оборудования и невысоким уровнем представленного ассортимента промышленных российских хроматографов и колонн.

Заключение. Таким образом, масштабирование и оптимизация процесса ионообменной хроматографии – достаточно сложные процессы, требующие внимания к каждому компоненту технологии. Были сформулированы затруднения, которые могут возникнуть как на этапе подбора, закупки и доставки оборудования и сорбентов, так и на стадии пуско-наладки, когда разработанная в условиях лаборатории технология требует существенной корректировки при переходе на производственные мощности. Кроме того, остро стоит проблема развития отечественного сегмента оборудования для промышленной препаративной хроматографии, как в вопросах качества и надёжности, так и в вопросах расширения ассортимента представленной продукции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусаров Д. А. Способы очистки биофармацевтических белков от эндотоксинов клеточной стенки (краткий обзор) // Биофармацевтический журнал. 2009. Т. 1. N 3. С. 10-17.
2. Ion exchange chromatography: Principles and methods // CYTIVA: website. Available at: <https://cdn.cytivalifesciences.com/api/public/content/digi-13101-pdf> (Accessed: 11.02.2023)
3. Ruland Y., Colin H., David L. Batch and Multi Column Chromatography for the Large Scale Production of Biologicals, APIs and Food Ingredients // Russian Journal of Biopharmaceuticals. 2011. Vol. 3(1). P. 4-11.
4. Гусаров Д. А. [и др.]. Оптимизация конфигурации ВЭЖХ колонны на примере производственной очистки инсулина человека // Биофармацевтический журнал. 2009. Т. 1. N 3. С. 30-35.
5. Process and Device for separation with Variable-Length Chromatographic: patent No US6413419B1 / P. Adam, R. M. Nicoud, M. Bailly; O. Ludemann-Hombourger; Appl. No.: 09/670349; Appl. date: 27.09.2000; Pub. date: 02.07.2002.
6. Huang S. H. [et al.]. Scaling-up of affinity chromatography by radial-flow cartridges // Biotechnology progress. 1988. Vol. 4(3). P. 159-165.

SUMMARY

ION EXCHANGE CHROMATOGRAPHY SCALING-UP ISSUES

Soloveva M.A., 2nd year undergraduate

Academic advise: **Kotova N.V.**, Candidate of chemical sciences, senior lecturer

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197002, Russian Federation

E-mail: soloveva.margarita@pharminnotech.com

This article describes the most commonly used scaling-up and optimization issues with ion exchange chromatography technologies that can be arisen on pharmaceutical fields.

Keywords: *ion exchange chromatography, scaling-up, optimization, purification of proteins.*

REFERENCES

1. Gusarov D. A. Methods of purification of biopharmaceutical proteins from cell wall endotoxins (a brief review) // Biopharmaceutical Journal. 2009. Vol. 1. N 3. P. 10-17. (In Russ)

2. Ion exchange chromatography: Principles and methods // CYTIVA: website. Available at: <https://cdn.cytivalifesciences.com/api/public/content/digi-13101-pdf> (Accessed: 11.02.2023)
3. Ruland Y., Colin H., David L. Batch and Multi Column Chromatography for the Large Scale Production of Biologicals, APIs and Food Ingredients // Russian Journal of Biopharmaceuticals. 2011. Vol. 3(1). P. 4-11.
4. Gusarov D. A. [et al.]. Optimization of the HPLC column configuration on the example of industrial purification of human insulin // Biopharmaceutical Journal. 2009. Vol. 1(3). P. 30-35. (In Russ)
5. Process and Device for separation with Variable-Length Chromatographic: patent No US6413419B1 / P. Adam, R. M. Nicoud, M. Bailly; O. Ludemann-Hombourger; Appl. No.: 09/670349; Appl. date: 27.09.2000; Pub. date: 02.07.2002
6. Huang S. H. [et al.]. Scaling-up of affinity chromatography by radial-flow cartridges // Biotechnology progress. 1988. Vol. 4(3). P. 159-165.

УДК 577.151

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРЕ ШАЛФЕЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО (*SALVIA OFFICINALIS*)

Степкина Д.М., студ. 3 курса

Руководители: Нечаева Е.А., кандидат биологических наук, доцент,

Повыдьш М.Н., доктор биологических наук, профессор

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: darya.stepkina@spcpcu.ru

В результате проведенных исследований установлена пероксидазная и каталазная активность световой каллусной культуры шалфея лекарственного *Salvia officinalis* L. разных возрастных периодов. В процессе исследований использовались спектрофотометрические и колориметрические методы количественного определения исследуемых параметров.

Ключевые слова: шалфей лекарственный, каллус, ферменты, пероксидаза, каталаза, антиоксидантная система.

Антиоксидантная система растений представлена обширной группой веществ, в том числе ферментами каталазой и пероксидазой. Каталаза (КАТ, КФ 1.11.1.6) – гемсодержащий тетрамерный фермент (молекулярная масса около 250 кДа), который катализирует разложение пероксида водорода с образованием молекулярного кислорода и воды [1]. Пероксидаза (ПО, КФ 1.11.1.X) – фермент класса оксидоредуктаз, который восстанавливает пероксид водорода до воды, используя в качестве доноров электронов различные субстраты (фенолы, амины, органические кислоты, глутатион и др.). Определение пероксидазной и каталазной активности может служить основой для оценки устойчивости растений к патогенам еще на ранних стадиях развития растений. Шалфей лекарственный обладает широким спектром фармакологического действия. Изучение возможности получения культуры тканей с использованием фитобиотехнологического метода продолжает оставаться актуальным. Реакция компонентов антиоксидантной системы на условия и сроки роста культуры тканей может быть использована для подбора оптимальных условий роста. Понимание функционирования антиоксидантной системы во времени роста каллуса является необходимым для дальнейшего произрастания культуры при наличии стрессорных факторов [2].

Цель работы: Изучить изменение активности ферментов пероксидазы и каталазы в зависимости от возраста в световой каллусной культуре *Salvia officinalis* L.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Освоить методику получения световой каллусной культуры *Salvia officinalis* L.
2. Провести оценку активности ферментов каталазы и пероксидазы в каллусной культуре тканей.
3. Провести анализ полученных данных в зависимости от возраста исследуемых образцов.

Материалы и методы. На подготовительном этапе нами была освоена методика для выращивания каллуса шалфея лекарственного в световых условиях. Использовалась питательная среда по прописи Мурасиге – Скуга в 1 литре которой содержался агар-агар, сахар, гидролизат казеина, мезоннозит, макросоли, микросоли, Fe-хеллат, кинетин (1 мг/л), надукусная кислота (2 мг/мл), витамин В₁, пиридоксин – 0,1 мл, никотиновая кислота – 0,5 мл. Исследованию подвергали пробы каллуса через 1, 2 и 3 недели после пересадки.

Определение активности пероксидаз осуществляли в оптимизированных условиях среды. Проводили ферментативную реакцию пероксидного окисления тирозина, катализируемую пероксидазами, которые были выделены из каллусной культуры шалфея лекарственного однонедельного, двухнедельного и трехнедельного возраста при экстракции 0,05 М фосфатным буфером (рН 7). Навески растительного материала 1 г гомогенизировали в ступке с 10 мл фосфатного буфера. Полученную смесь центрифугировали при 8000 g 10 минут. Для проведения ферментативной реакции отбирали пробы экстракта две пробы по 2 мл (для опытного и контрольного образцов). Общий объем экстракта доводили фосфатным буфером до 3 мл. В контрольных вариантах ферментные белки инактивировали, приливая к ферментному экстракту 5 мл 10 %-ного раствора серной кислоты. К ферментному раствору в контрольных и опытных пробах приливали по 5 мл раствора тирозина с концентрацией 0,06 мг/мл и 1 мл 1%-ного раствора пероксида водорода.

Концентрацию пероксида водорода выбирали определением параметра методики в диапазоне 1-3 %. Растворение тирозина проводилось в фосфатном буфере, с добавлением капли раствора концентрированной соляной кислоты в термостате при температуре 37°C. Ферментативную реакцию проводили в термостате при температуре 37°C в течение 20 мин. По истечении указанного времени к пробе с активным ферментом приливали 5 мл 10%-ного раствора серной кислоты для инактивации ферментов и прекращения ферментативной реакции. Измерение оптической плотности опытной пробы относительно контрольной пробы были проведены спустя 2 минуты после инактивации ферментов в опытной пробе на спектрофотометре при длине волны 280 нм [3].

Активность пероксидаз выражали в нанокаталах в расчете на 1 г растительной массы по формуле:

$$A = \frac{D \times N}{m \times l'}$$

где D – средняя оптическая плотность пробы,

N – разведение пробы, как отношение объема фосфатного буфера, взятое для приготовления гомогенизированной пробы (10 мл), к объему пробы 2 мл, N=5

m – масса сырья, г, m=1 г,

l – толщина кюветы, см, l=1 см.

Определение активности каталазы проводили с помощью метода, основанного на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. Были приготовлены и использованы следующие реактивы: раствор молибдата аммония $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 4%, раствор перекиси водорода (H_2O_2) 0,03%. Гомогенат каллуса готовили путем гомогенизации в ступке 1 г каллуса и 10 мл дистиллированной воды с последующим центрифугированием при 8000 g 10 минут. Реакция запускалась добавлением 0,1 мл гомогената тканей к 2 мл раствора перекиси водорода 0,03%. В холостую пробу вместо гомогената внесли 0,1 мл дистиллированной воды. Содержимое обеих пробирок инкубировали в термостате 10 мин при температуре 37°C. Реакцию останавливали добавлением 1 мл 4% раствора молибдата аммония. Содержимое пробирок центрифугировали 10 минут при 6000 g. Интенсивность окраски измеряли на фотоколориметре при длине волны 410 нм против контрольной пробы, в которую вместо перекиси водорода вносили 2 мл дистиллированной воды [4].

Активность каталазы рассчитывалась по формуле:

$$E = (A_x - A_{\text{оп}}) \times V \times t \times K/m,$$

где E – активность каталазы (мкат/мг),

A_x и $A_{\text{оп}}$ – экстинция холостой и опытной проб,

V – объем вносимой пробы (0,0001 л),

t – время инкубации (600 с),

m – масса ткани во вносимой пробе (мг),

K – коэффициент миллимолярной экстинции перекиси водорода $(22,2 \cdot 10^3 \text{ мМ}^{-1} \cdot \text{см}^{-1})$.

1 катал (кат) – это такая каталитическая активность, которая увеличивает скорость реакции на 1 моль/сек в определенной тест-системе.

Результаты и обсуждение. Результаты измерений оптической плотности исследуемых растворов при изучении активности пероксидаз представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Оптическая плотность по результатам методики «Определение активности пероксидаз»

Оптическая плотность i-го образца	Возраст каллуса		
	1 неделя	2 недели	3 недели
D ₁	0,1193	0,0014	0,0111
D ₂	0,1196	0,0029	0,0106
D ₃	0,1188	0,0024	0,0108
D _{среднее}	0,1192	0,0022	0,0108

Результаты расчетов активности пероксидаз в каллусе представлены на диаграмме (рис. 1). Установлено, что в пробах возрастом 2 и 3 недели от момента пересадки активность фермента снижена по сравнению с пробой недельного возраста.

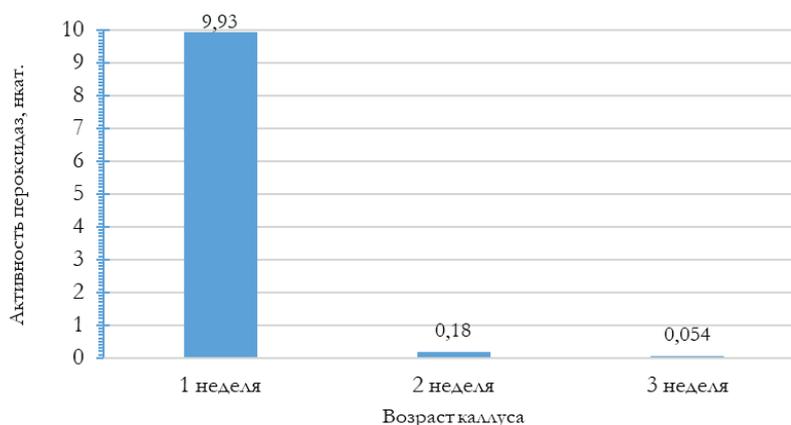


Рисунок 1. Активность пероксидаз в разновозрастном каллусе

Причиной высокой активности пероксидаз в первую неделю роста может быть повышение синтеза субстратов, в том числе соединений фенольной природы. Заметное снижение её активности может говорить о соответствующем снижении синтеза данных соединений.

Результаты измерений оптической плотности исследуемых растворов при изучении активности каталазы представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Оптическая плотность по результатам методики «Определение активности каталазы»

Оптическая плотность i-го образца	Возраст каллуса		
	1 неделя	2 недели	3 недели
D ₁	0,222	0,884	0,954
D ₂	0,221	0,887	0,951
D ₃	0,223	0,879	0,952
D _{среднее}	0,222	0,883	0,952
D _x	0,225	0,935	0,981

Активность каталазы получали в единицах активности в пересчете на нкат.: 1 ед. акт. = 16,67 нкат.

В результате произведенного пересчета показатели активности каталазы в разновозрастном каллусе представлены на диаграмме (рис. 2). Максимальная активность фермента каталазы наблюдается в культуре возрастом 2 недели. Активность каталазы одно- и трехнедельного каллуса заметно снижена. Снижение активности в возрасте 3 недель может быть вызвано разрушением фермента или нарушением путей его синтеза.

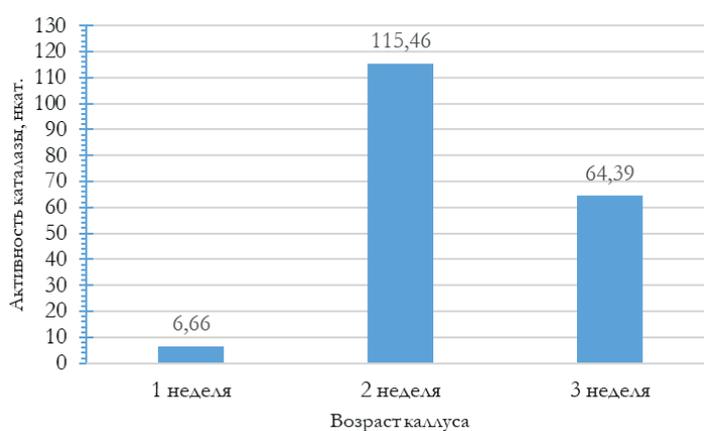


Рисунок 2. Активность каталазы в разновозрастном каллусе

Заключение. В ходе исследования были освоены методы определения активности пероксидаз и каталазы в зависимости от возраста световой каллусной культуры *Salvia officinalis*, Lamiaceae. В результате полученных данных были установлено, что активность пероксидаз с увеличением возраста каллуса уменьшается. Активность фермента каталазы наоборот в культуре недельного возраста достаточно низкая, максимальная активность наблюдается в середине изученного ростового периода. Определение пероксидазной и каталазной активности может служить основой для оценки устойчивости каллусных тканей к патогенам ещё на ранних стадиях развития растений.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.33.29 Культивирование растительных клеток и тканей

ЛИТЕРАТУРА

1. Костерина В. В. Каталаза как представитель биологических катализаторов и ее активность в разных сортах картофеля // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2016. Т. 1. N 4 (15). С. 31-34.
2. Нечаева Е.А. [и др.]. Изучение фенольных соединений шалфея лекарственного (*Salvia Officinalis* L.) в культуре In Vitro // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине. Часть 1. Санкт-Петербург. 2022. С. 141-146
3. Новиков Н. Н. Новый метод определения активности пероксидаз в растениях // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. 2016. N 3. С. 36-46.
4. Королюк М. А. [и др.]. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. N 4. С. 44-47.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE CONTENT OF ENZYMES OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM
IN THE CALLUS CULTURE OF SALVIA OFFICINALISStepkina D.M., 3rd studentScientific supervisors: **Nechaeva E.A.**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,**Povydysh M.N.**, Doctor of Biological Sciences, Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: darya.stepkina@spcpcu.ru

As a result of the research, the peroxidase and catalase activity of the callus culture grown in the light of *Salvia officinalis* L. of different age periods were established. In the process of research, spectrophotometric and colorimetric methods were used for the quantitative determination of the tested parameters.

Keywords: *Salvia officinalis* L., callus, enzymes, peroxidase, catalase, antioxidant system.

REFERENCES

1. Kosterina V. V. Catalase as a representative of biological catalysts and its activity in different potato varieties // Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk region. 2016. Vol. 1. N 4 (15). P. 31-34. (In Russ)
2. Nechaeva E.A. [et al.]. The study of phenolic compounds of medicinal sage (*Salvia Officinalis* D.) in culture In Vitro // Modern achievements of chemical and biological sciences in preventive and clinical medicine. Part 1. Saint Petersburg. 2022. P. 141-146. (In Russ)
3. Novikov N. N. A new method for determining the activity of peroxidases in plants // Izvestiya Timiryazevskaya Agricultural Academy. 2016. N 3. P. 36-46. (In Russ)
4. Korolyuk M. A. [et al.]. Method for determining catalase activity // Laboratory business. 1988. N 4. P. 44-47. (In Russ)

УДК 578.226

ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ РОДСТВЕННЫХ ПРИМЕСЕЙ ПРЕПАРАТОВ
НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ ВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВСухоруков А.А.^{1,2}, маг. 2 года обученияНаучные руководители: **Ломжова Е.А.**², к.фарм.н,

директор Департамента фармацевтической разработки генотерапевтических препаратов АО «БиоКАД»;

Нагибина Г.С.², к.б.н., научный сотрудник Продуктовой команды 2 Департамента фармацевтической разработки

генотерапевтических препаратов, АО «БИОКАД»

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

²АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, Российская Федерация

E-mail: suhorukov.anton@pharminnotech.com

В работе описаны основные родственные примеси, характерные для генотерапевтических препаратов на основе рекомбинантных аденоассоциированных вирусных векторов (rAAV), а также рассмотрены основные аналитические методы для их определения. Проведена характеристика родственных примесей образца rAAV методами иммуноферментного анализа (ИФА), эксклюзионной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Э-ВЭЖХ) и динамического свето-

рассеяния (DLS). В исследуемом образце rAAV определены концентрация частиц вирусных векторов методами ИФА и Э-ВЭЖХ, содержание агрегатов методами Э-ВЭЖХ и DLS, а также рассчитан коэффициент заполненности капсидов.

Ключевые слова: Аденоассоциированный вирусный вектор, rAAV, капсид, агрегаты, иммуноферментный анализ, эксклюзионная высокоэффективная жидкостная хроматография, динамическое светорассеяние.

Аденоассоциированные вирусы (AAV) являются представителями семейства вирусов *Parvoviridae*, состоят из одноцепочечных молекул ДНК, геном которых представлен последовательностью не более 5000 нуклеотидов, кодирующих гены репликации (*rep*) и инкапсидации (*cap*), фланкированные последовательностями инвертированных концевых Т-образных повторов (*inverted terminal repeat, ITR*) длиной около 150 оснований. Геном упакован в капсид, состоящий из белков (VP1, VP2 и VP3), которые являются аминоконцевыми вариантами продукта гена *cap*. Икосаэдрическая вирусная частица имеет диаметр ~ 25 нм [1]. В естественной среде вирус не способен самостоятельно реплицироваться, для этого ему необходимо коинфицироваться со вспомогательным вирусом, например, аденовирусом или вирусом герпеса. Для AAV характерен низкий иммунный ответ в организме человека, а также долговременная экспрессия генов *in vivo*. В силу своих отличительных свойств rAAV нашёл широкое применение в качестве векторов генной терапии. На сегодняшний день на рынке представлены следующие препараты на основе rAAV векторов:

- Glybera для лечения дефицита липопротеинлипазы. Одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) (лицензия отозвана в 2017 году);
- Luxturna для лечения двувалентной дистрофии сетчатки. Одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) и EMA;
- Zolgensma для лечения спинальной мышечной атрофии первого типа. Одобрен FDA и Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения (MHLW) Японии в 2020 году, Минздравом России в 2021 году;
- Rostavian для лечения гемофилии А. Одобрен EMA в 2022 году;
- Hemgenix для лечения гемофилии В. Одобрен FDA в 2022 году.

Наиболее распространённым способом наработки rAAV является транзientная трансфекция клеточной линии HEK293 тремя плазмидами: цис-плазмидой, кодирующей ITR с инвертированными концевыми повторами rAAV вместе с экспрессионной кассетой, транс-плазмидой, кодирующей гены *rep* и *cap* rAAV, а также вспомогательной плазмидой (pHelper), кодирующей гены-помощники аденовируса, от которых зависит наработка rAAV в клетках [1]. Полученную культуральную жидкость подвергают лизису, высвобождая вирус из клеток с последующим осаждением дебриса. Осветлённая вирусосодержащая жидкость проходит последовательные этапы выделения и очистки, включающие в себя различные методы хроматографии, ультрацентрифугирование, концентрирование и несколько стадий диализа.

Основной целью фармацевтической разработки является получение эффективного, безопасного и качественного лекарственного препарата (ЛП), а также технологии его производства, обеспечивающей стабильный выпуск продукта. В процессе фармацевтической разработки для ЛП разрабатывают спецификацию в соответствии с рекомендациями ICH Q6B (Аналитические методики и критерии приемлемости для биотехнологических/биологических препаратов). Спецификация представляет собой перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и соответствующие критерии приемлемости, представляющие собой численные пределы, диапазоны или другие критерии для описываемых испытаний. Для разработки релевантной спецификации требуется в том числе оценить ЛП на присутствие родственных примесей – молекулярных вариантов, образующихся при производстве и хранении целевого продукта, которые не обладают активностью, эффективностью и безопасностью, сопоставимыми с целевым продуктом.

Родственные примеси, образующиеся при производстве препаратов на основе rAAV и потенциально оказывающие влияние на эффективность и безопасность ЛП, перечислены в таблице 1. К ним можно отнести пустые, частично заполненные капсиды и агрегаты. Пустые капсиды представляют собой сформированные частицы, в которых отсутствует генетическая вставка [2]. Из-за низкой эффективности упаковки собранные капсиды не всегда содержат желаемую последовательность, а лишь усеченные фрагменты ДНК, в результате чего ЛП может содержать частично заполненные капсиды. Помимо целевой генетической последовательности, в капсид также могут попасть фрагменты ДНК культуры-клеток, фрагменты плазмид *rep* и *cap* или pHelper. Так, одним из вариантов частично заполненных капсидов являются репликативно-компетентные AAV (rcAAV), которые содержат фрагменты ДНК *rep* и *cap* и могут реплицироваться в присутствии вируса-помощника. Частицы rAAV также имеют тенденцию образовывать коллоидные структуры из агрегированных капсидов размером 100 и более нм в зависимости от концентрации, температуры или pH [2].

Таблица 1 – Родственные примеси аденоассоциированных вирусных векторов

Показатели качества	Литературные данные	Допустимые нормы согласно литературным источникам
Агрегаты AAV	Образование агрегатов может привести к снижению эффективности трансдукции, изменению биораспределения и нежелательной иммуногенности ЛП [2, 3].	Рекомендуемое содержание агрегатов AAV не более 2% [2]
Пустые капсиды	Наличие большого количества пустых капсидов в клинических препаратах на основе rAAV способствует усилению адаптивных иммунных реакций, направленных на вирусный капсидный антиген. Избыток пустых капсидов rAAV может изменить требования к дозировке за счёт снижения трансдукции клеток-мишеней, конкурируя за сайты связывания вектора в клетке [2, 3].	Рекомендуемое содержание пустых капсидов не должно превышать 30% [2]

Показатели качества	Литературные данные	Допустимые нормы согласно литературным источникам
Частично заполненные капсиды	Частично заполненные капсиды могут снижать терапевтический эффект препаратов [2, 3]. Вариантами частично заполненных капсидов могут быть вирусные частицы с инкапсидированной хелперной ДНК или ДНК культуры клеток. Присутствие подобных вариантов вирусных частиц в ЛП может стать потенциальным риском непреднамеренной экспрессии иммуногенных пептидов, экспрессии генов устойчивости к антибиотикам, генотоксичности [2, 3].	Рекомендуемое содержание частично заполненных капсидов не должно превышать 1% [2]
rcAAV	Экспрессия тер или сар из rcAAV в присутствии вируса-помощника увеличивает риск иммунотоксичности [3].	Допустимое содержание rcAAV векторов: ≤ 1 rcAAV на 10^8 вг [3]

Для характеристики родственных примесей rAAV можно отметить несколько аналитических методов.

При использовании метода динамического рассеяния света (dynamic light scattering, DLS) средний размер частиц (гидродинамический радиус) образца количественно определяют путем измерения нестационарной во времени интенсивности света, рассеянного растворенными веществами с течением времени из-за их броуновского движения. В коллоидном растворе возникают флуктуационные участки, которые локально изменяют показатель преломления света. DLS определяет динамический радиус отдельных фракций частиц и их агрегатов. Для проведения анализа не требуется большого количества образца (от 30 мкл), и пробоподготовки [3, 4]. Многоугловое динамическое рассеяние света (MADLS) обеспечивает более надежное, воспроизводимое и точное распределение частиц по размерам в сравнении с DLS за счёт измерения рассеяния света под несколькими углами. В дополнении ко всему MADLS позволяет получать результаты с меньшим шумом, улучшенным разрешением и точностью определения размера частиц, а также определяет как общую концентрацию частиц, так и концентрацию частиц одного фракционного состава [3].

Эксклюзионная хроматография (Э-ВЭЖХ, Size-exclusion chromatography, SEC) – хроматографический метод анализа, при котором разделение частиц происходит в зависимости от их размеров и конформации. Для успешного разделения пустых, заполненных капсидов и агрегатов используют пористые сорбенты, выступающие в роли молекулярного сита [3]. В зависимости от цели исследования регистрация сигналов после хроматографического разделения происходит с помощью различных комбинаций детекторов. Флуориметрический детектор (FLD), детектор светорассеяния (MALS) и детектор преломления (RI) устанавливают процентное содержание агрегатов и вирусных частиц. Анализ пробы методом SEC-MALS позволяет определить абсолютную молекулярную массу образца [2]. При использовании соответствующих стандартных образцов данный метод используют для определения титра капсидов. Различные варианты УФ-детекторов (UV) регистрируют сигналы поглощения нуклеотидов и аминокислот при длинах волн 260 и 280 нм соответственно. По полученным площадям пиков рассчитывают коэффициент заполненности капсидов, который определяют как соотношение площадей (S) пиков вирусных частиц при длинах волн 260 и 280 нм (S260/S280). Данный коэффициент не находится в линейной зависимости от процента заполненности капсидов и согласно экспериментальным данным, для проб, в которых отсутствуют пустые капсиды, значение коэффициента будет находиться в диапазоне от 1.3 до 1.4 [4].

Аналитическое ультрацентрифугирование (AUC, analytical ultracentrifugation) – один из лучших способов, позволяющих определить концентрацию и размер макромолекул и частиц в пробе. Под воздействием центробежной силы молекулы распределяются в объёме раствора в соответствии со своей массой, таким образом агрегаты, полные пустые и частично заполненные капсиды удаётся успешно разделить в процессе седиментации за счёт разности масс. С помощью детекторов (UV-детектор, интерференционная оптика Рэлея и пр.) происходит регистрация сигналов сепарированных частиц. В результате получают кривые седиментации, по которым с высокой точностью можно достоверно определить концентрацию и процентное содержание пустых, полных и частично заполненных капсидов, а также агрегатов. [3, 4]. AUC позволяет разделить частично заполненные капсиды, что не всегда является возможным для других методов. Однако высокая стоимость оборудования, длительность анализа и большой расход пробы ограничивают AUC в использовании.

Просвечивающая (трансмиссионная) электронная микроскопия (Transmission electron microscopy, TEM) – метод, позволяющий получать изображение вирусного капсида с нанометровым разрешением при пропускании ускоренного электронного пучка через тонкий слой образца. Количественная оценка соотношения пустых, полных капсидов и агрегатов зависит от визуальной интерпретации изображений TEM, что создает ряд проблем для получения точных значений. Для достижения статистически значимого результата, для каждого образца AAV необходимо сделать несколько снимков, чтобы получить необходимое количество капсидов на изображении, поэтому время анализа одного образца может составлять до 6 часов [3]. Помимо технических проблем, электронная микроскопия является дорогостоящим методом и требует высокого уровня квалификации оператора оборудования. Несмотря на перечисленные ограничения, TEM зарекомендовал себя как эталонный метод для определения соотношения пустых и полных капсидных частиц и агрегатов в лабораторных условиях.

Целью данного исследования является характеристика родственных примесей исследуемого образца rAAV.

Для достижения поставленной цели были сформулированы задачи:

- Определить концентрацию вирусных частиц в исследуемом образце методами ИФА и Э-ВЭЖХ;
- Оценить содержание агрегатов в исследуемом образце методами Э-ВЭЖХ и DLS;
- Найти соотношение пустых и полных капсидов в исследуемом препарате rAAV путем определения коэффициента заполненности капсидов методом Э-ВЭЖХ.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использован аденоассоциированный вирус пятого серотипа (rAAV5), предоставленный компанией АО «Биокад» и полученный в результате тройной транзientной трансфекции клеточной линии HEK293. Выделение препарата rAAV5 осуществляли методом аффинной хроматографии, с последующим обогащением полными капсидами rAAV посредством ультрацентрифугирования.

Количественное определение титра капсидов проводили методом сэндвич-ИФА с использованием коммерческого набора (AAV5 Titration ELISA, Progen, США) на микропланшетном ридере Infinite M Plex (Tecan, Швейцария).

Определение агрегатов, пустых и заполненных капсидов методом Э-ВЭЖХ осуществляли на жидкостном хроматографе Agilent 1260. Хроматографическое разделение проводили на колонке TSK-gel 5000PWXL (7,8 × 300 мм, 10 мкм, 1000 Å). Скорость потока подвижной фазы (pH 7,3) 0,5 мл/мин. Регистрацию сигналов нуклеотидов и аминокислот проводили на диодноматричный детекторе (DAD) при длинах волн поглощения 260 и 280 нм соответственно. Интенсивность флуоресценции контролировали на детекторе (FLD) при длине волны испускания 340 нм и длине волны поглощения 240 нм.

Определение фракционного состава в образце AAV проводили на анализаторе динамического рассеяния света (Wyatt, DynaPro Plate Reader II, США) в 384 луночном микропланшете.

Результаты и обсуждение. В результате исследования был определён титр вирусных частиц. С помощью сэндвич-ИФА было установлено, что концентрация частиц вирусных векторов составляет $6,8 \times 10^{12}$ частиц/мл.

При постановке Э-ВЭЖХ были получены три характеристические хроматограммы исследуемого образца (рис. 1) (2 хроматограммы на DAD-детекторе при длинах волн 260 и 280 нм и 1 хроматограмма на FLD-детекторе). Хроматограммы стандартного образца и бланка не представлены в работе. Во всех трёх хроматограммах время выхода интересующего пика составило 15,06-15,12 минут (среднее квадратичное отклонение по времени выхода пика 0,03).

Полученные площади пиков при длинах волн 260 и 280 нм (рис. 1А и 1Б) позволили определить коэффициент заполненности капсидов исследуемого образца, который составил 1,18. Согласно литературным сведениям, данному значению соответствует 50% пустых капсидов в образце [4]. Однако, нельзя достоверно судить о данном значении. В силу того, что литературные данные основаны на ранних исследованиях AAV, выполненных для другого серотипа с иной генетической вставкой, значения поглощения на длинах волн 260 и 280 нм могут отличаться для исследуемого серотипа rAAV5. Для установления правдивости данного результата следует провести дополнительные исследования и построить кривую зависимости процента пустых капсидов в пробе от коэффициента заполненности капсидов для исследуемого образца.

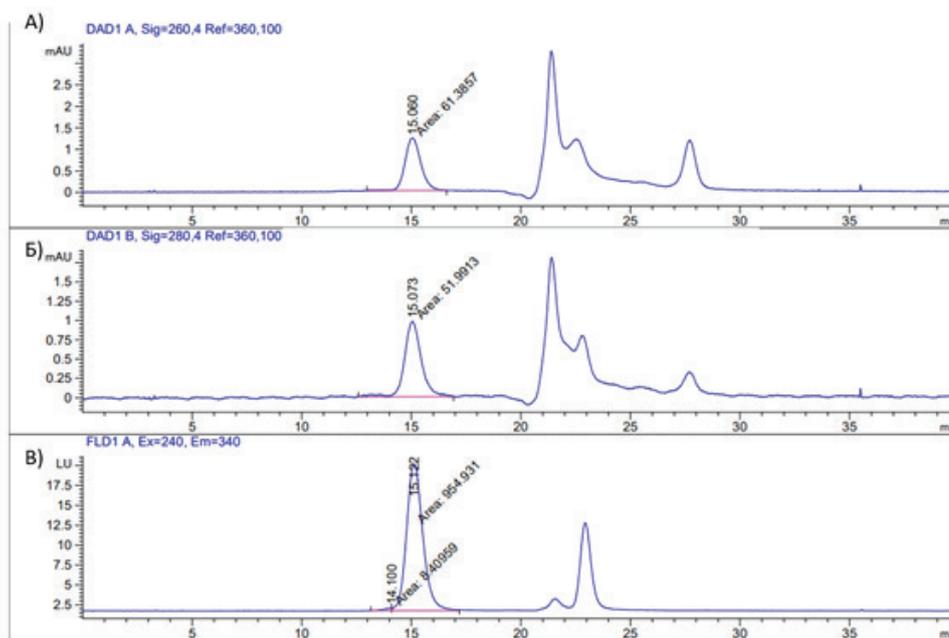


Рисунок 1. Хроматограммы исследуемого препарата AAV5 разведённого в 50 раз.

А) Хроматограмма с детекцией сигнала DAD детектором при длине волны поглощения 260 нм;

Б) Хроматограмма с детекцией сигнала DAD детектором при длине волны поглощения 280 нм;

В) Хроматограмма с детекцией сигнала FLD детектором при длине испускания волны 240 нм и длиной поглощения 340 нм

В результате анализа при FLD-детектировании получена хроматограмма, представленная на рисунке 1В. При разметке площадей пиков мономеров и агрегатов rAAV (рис. 2) установлено, что в исследуемом образце присутствует 0,9% агрегированных частиц от общего количества капсидов. Также на основании FLD хроматограммы исследуемого образца был определён титр вирусных частиц равный $9,4 \times 10^{12}$ частиц/мл. Для метода Э-ВЭЖХ относительное стандартное отклонение установлено в области 5%, для ИФА – 20%, таким образом сопоставимость результатов наблюдается в области половины порядка из-за высокой погрешности метода ИФА.

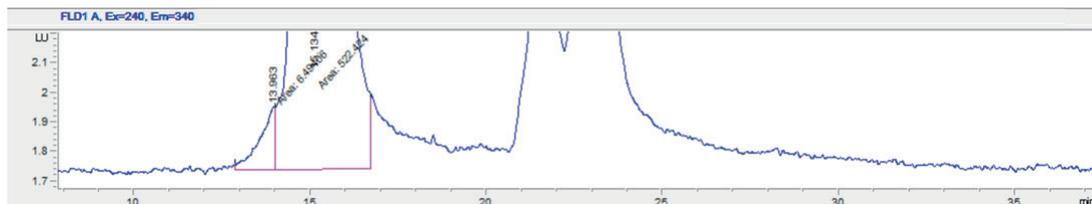


Рисунок 2. Приближенный масштаб FLD хроматограммы у основания детектируемого пика.

Агрегаты AAV представлены неразделённым пиком у основания пика мономеров.

Разметку площадей пиков проводили методом проведения перпендикуляра к базовой линии хроматограммы

Результаты анализа исследуемого образца методом DLS представлены на рисунке 3. В нанесённом на лунку микропланшета образце rAAV5 отсутствовали видимые механические включения, способные повлиять на точность измерений (рис. 3А). В пробе обнаружены частицы диаметром около 29 нм (рис. 3Б). Полученный результат соотносится с данными о размере вирусных частиц AAV, которые встречаются в ранних исследованиях [4]. Как видно, образец отличается низкой полидисперсностью. Однако в некоторых технических повторях (рисунок 3В) наблюдались пики, превосходящие диаметр частиц AAV. Данные пики могут указывать на присутствие в пробе агрегатов вирусных частиц, что подтверждается результатами метода Э-ВЭЖХ (0,9% агрегатов).

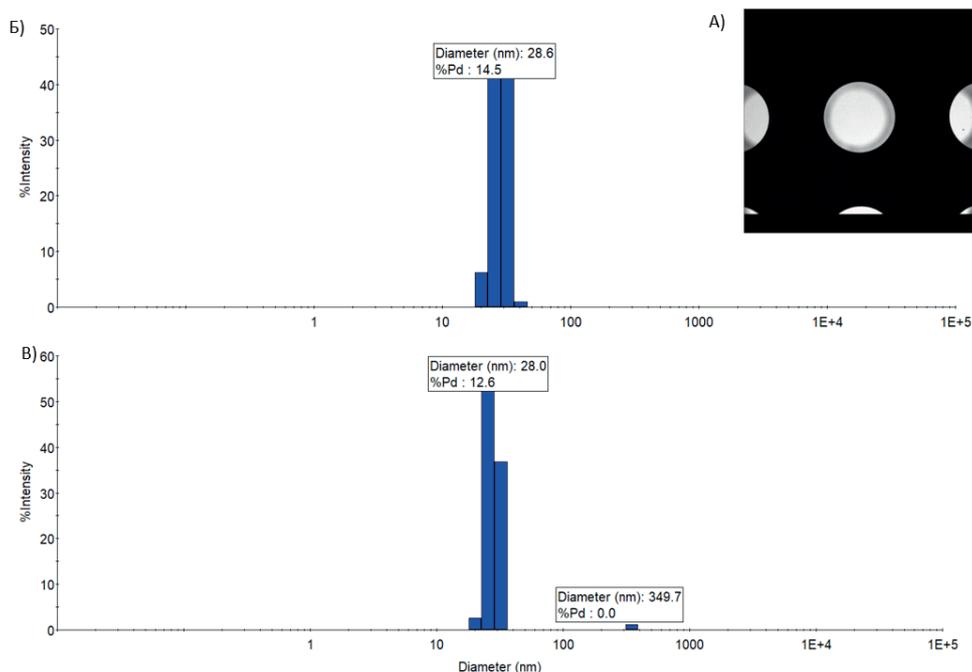


Рисунок 3. Результаты анализа исследуемого образца rAAV5 методом DLS.

А) Лунка планшета с нанесённым в него образцом rAAV5. Видно, что видимых механических частиц, препятствующих анализу, не наблюдается; Б) Интегральная гистограмма 30 технических повторов анализа образца в лунке;

В) Гистограмма одного из 30 повторов анализа образца в лунке.

Видно, что система детектирует присутствие пиков, отличающихся от основного пика по диаметру

Заключение. В результате данного исследования проведена характеристика родственных примесей исследуемого образца rAAV методами Э-ВЭЖХ, ИФА и DLS. Методами ИФА и Э-ВЭЖХ определена концентрация частиц вирусных векторов, полученные результаты сопоставимы в пределах погрешности используемых методик. В исследуемом образце методом Э-ВЭЖХ установлено наличие агрегатов, однако ортогональный метод DLS не выявил высокомолекулярных примесей в образце. Методом Э-ВЭЖХ определен коэффициент заполненности капсидов, который составил 1,18.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.01.81 Измерения, испытания, контроль и управление качеством

ЛИТЕРАТУРА

- Li C., Samulski R. J. Engineering adeno-associated virus vectors for gene therapy // Nature Reviews Genetics. 2020. Vol. 21(4). P. 255–272.
- Gimpel A. L. [et al.]. Analytical methods for process and product characterization of recombinant adeno-associated virus-based gene therapies // Molecular Therapy – Methods and Clinical Development. 2021. Vol. 20. P. 740–754.

3. Wright J. F. Product-related impurities in clinical-grade recombinant AAV vectors: Characterization and risk assessment // *Biomedicines*. 2014. Vol. 2(1). P. 80–97. doi: 10.3390/biomedicines2010080
4. Werle A. K. [et al.]. Comparison of analytical techniques to quantitate the capsid content of adeno-associated viral vectors // *Molecular Therapy – Methods and Clinical Development*. 2021. Vol. 23. P. 254–262. doi: 10.1016/j.omtm.2021.08.009
5. Cole L. [et al.]. Characterization of Recombinant Adeno-Associated Viruses (rAAVs) for Gene Therapy Using Orthogonal Techniques // *Pharmaceutics* 2021 Vol. 13(4). P. 586. doi: 10.3390/pharmaceutics13040586

SUMMARY

**CHARACTERIZATION PRODUCT-RELATED IMPURITIES OF DRUGS PRODUCT
BASED ON ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTORS**

Sukhorukov A.A.^{1,2}, master's degree student of 2 years of study

Scientific supervisors: **Lomkova E.A.**², PhD of pharmacy, director of DPDGTP, JSC «BIOCAD»,

Nagibina G.S.², PhD of biology, research associate of DPDGTP, JSC «BIOCAD»

¹Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

²JSC «BIOCAD»

198515, St. Petersburg, Strelna settlement, Svyazi str., 38, p. 1, Russian Federation

E-mail: suhorukov.anton@pharminnotech.com

The work describes the main product-related impurities of gene therapy drug products based on recombinant adeno-associated viral vectors (rAAV), and also considers the main analytical methods for their determination. The product-related impurities of the rAAV sample were characterized by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), size exclusion-high-performance liquid chromatography (SEC-HPLC) and dynamic light scattering (DLS). The viral vector particles concentration was determined by ELISA and SEC-HPLC methods, the content of aggregates in the test sample was determined by SEC-HPLC and DLS, the empty-to-full capsid ratio was calculated.

Keywords: *adeno-associated viral vector, rAAV, capsid, aggregates, enzyme-linked immunosorbent assay, size-exclusion high-performance liquid chromatography, dynamic light scattering.*

REFERENCES

1. Li C., Samulski R. J. Engineering adeno-associated virus vectors for gene therapy // *Nature Reviews Genetics*. 2020. Vol. 21(4). P. 255–272.
2. Gimpel A. L. [et al.]. Analytical methods for process and product characterization of recombinant adeno-associated virus-based gene therapies // *Molecular Therapy – Methods and Clinical Development*. 2021. Vol. 20. P. 740–754.
3. Wright J. F. Product-related impurities in clinical-grade recombinant AAV vectors: Characterization and risk assessment // *Biomedicines*. 2014. Vol. 2(1). P. 80–97. doi: 10.3390/biomedicines2010080
4. Werle A. K. [et al.]. Comparison of analytical techniques to quantitate the capsid content of adeno-associated viral vectors // *Molecular Therapy – Methods and Clinical Development*. 2021. Vol. 23. P. 254–262. doi: 10.1016/j.omtm.2021.08.009
5. Cole L. [et al.]. Characterization of Recombinant Adeno-Associated Viruses (rAAVs) for Gene Therapy Using Orthogonal Techniques // *Pharmaceutics* 2021 Vol. 13(4). P. 586. doi: 10.3390/pharmaceutics13040586

УДК 61:614.446.1

БУНЬЯВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ В РОССИИ

Титовская Е.А., студ. 2 курса, **Ахмадьшина А.И.**, студ. 2 курса

Руководитель: **Тихомирова О.М.**, кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессор Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: ekaterina.titovskaya@spcru.ru

Отечественное здравоохранение все чаще сталкивается с проблемой «новых» и «возвращающихся» инфекций. Снятие связанных с COVID-19 ограничений приводит к усиленному передвижению людей в южные регионы на долгожданный отдых. В представленной статье уделяется внимание эпидемиологии распространенных в Российской Федерации бунья-вирусных инфекций – геморрагической лихорадки с почечным синдромом и Крым-Конго геморрагической лихорадки. Проведен анализ статистических данных Роспотребнадзора по заболеваемости данными вирусными инфекциями с 2016 по 2022 года в Российской Федерации.

Ключевые слова: *буньявирусы, Витувігалес, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, Крым-Конго геморрагическая лихорадка, заболеваемость, эпидемиология.*

Буньявирусы вызывают целый ряд природно-очаговых инфекций, среди которых есть и распространенные на территории Российской Федерации. Следует иметь в виду, что с 2017 г. семейство *Bunyaviridae* было повышено до уровня порядка (в некоторых источниках – отдела) *Bunyavirales*, в котором выделено более 10 семейств, в том числе включающих представителей, патогенных для человека [1]. **Актуальность** буньявирусных инфекций в настоящий момент довольно высока и обусловлена, в первую очередь, тем, что на фоне снижения заболеваемости COVID-19 и снятия соответствующих ограничений прекратилась изоляция населения, граждане начинают активно посещать южные регионы страны, а также выезжать в сельскую местность, на дачные участки, где риск заражения данными инфекционными заболеваниями существенно повышается.

Целью данной работы является сравнение эпидемиологических особенностей и анализ заболеваемости двумя основными буньявирусными инфекциями в Российской Федерации – геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) и Крым-Конго геморрагической лихорадкой (Крымской геморрагической лихорадкой, вызванной вирусом Конго, ККГЛ) в период 2016 по 2022 года.

Материалы и методы. Для получения данных о заболеваемости ГЛПС и ККГЛ на территории России использовали официальные данные по инфекционной заболеваемости Роспотребнадзора [2, 3], а также сведения, опубликованные в научных изданиях России в 2016–2022 годах.

Результаты и обсуждение. В современном мире перед медицинской наукой встают все новые и новые вызовы, и изменение тенденций ее развития может быть очень быстрым. В борьбе с возбудителями инфекционных заболеваний отечественная и мировая медицина достигла заметных результатов, но, несмотря на множество инноваций, разработку и внедрение эффективных инновационных методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний, вероятность возникновения вспышек «новых» и «возвращающихся» инфекций никуда не исчезла. В связи с этим и работа в данном направлении не прекращается ни на минуту, ведь такие вспышки ведут к появлению новых медицинских и социальных проблем.

В последние десятилетия, уже в XXI веке, можно наблюдать ситуацию, когда появляется множество ранее неизвестных штаммов вирусов, а «возвращающиеся» приобретают новые особенности, иногда весьма угрожающие. К таким можно отнести и буньявирусные геморрагические лихорадки, которые вновь начинают активно распространиться на территории нашей страны. Вспышки заболеваний, вызванных данными вирусами, прослеживаются еще с 1999 года. Так, по данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации эпидемические проявления ККГЛ за период с 1999 г. по 2006 г. были зарегистрированы в 7 из 13 субъектов Южного федерального округа России (Ростовская, Волгоградская, Астраханская области, Ставропольский край, Республики Дагестан, Калмыкия, Ингушетия). За восемь лет ККГЛ заболели 766 человек, из них 45 (5,9%) умерли.

В наши дни можно проследить очередной всплеск заболеваемости буньявирусными геморрагическими лихорадками. Этот рост активности вирусов активности прежде всего связан со снятием ограничений на фоне пандемии COVID-19. Объяснить эту связь можно тем, что население страны перестает быть в изоляции, происходит усиленное движение людей, ранее ограниченный доступ на южные курорты стал снова открыт, границы вновь могут пересекать иностранные граждане и на фоне этого вспышки «возвращающихся» вирусов приобретают более объемный характер.

ГЛПС – острая вирусная инфекция, характеризующаяся интоксикацией, лихорадкой, почечными и геморрагическими проявлениями. Заболевание широко распространено в Европе и Азии, является одним из ведущих среди природно-очаговых инфекций. В России эпидемически активные очаги инфекции находятся в основном в умеренных широтах европейской части и на Дальнем Востоке, наиболее значимые очаги локализуются между Волгой и Уралом [3]. Возбудитель ГЛПС – представитель нового семейства *Hantaviridae* порядка *Bunyavirales* [1]. Хантавирусы ассоциированы с видами грызунов из семейств *Arvicolinae* (Полевковые) и *Murinae* (Мышиные). Наибольшее количество случаев инфицирование людей вирусом происходят в европейской части России в регионах с лесным ландшафтом. В этих местах встречается хантавирус Пуумала, основным хозяевом которого в природе является европейская рыжая полевка (*Meodis glareolus*). Хантавирус Пуумала вызывает легкую форму ГЛПС с летальностью 0,3-1,0%. На Дальнем Востоке России заболевание вызывается вирусами Хантаан, Амур и Сеул, резервуаром которых являются полевая мышь (*Apodemus agrarius*), восточноазиатская мышь (*Apodemus peninsulae*) и серая крыса (*Rattus norvegicus*). Вирус Сеул вызывает заболевание средней тяжести с летальностью 2–5%. На территории Центрального Черноземья заболевание ГЛПС вызывается подтипом вируса Добрава, основным резервуаром которого является полевая мышь (*Apodemus agrarius*). Еще один подтип вируса Добрава – Добрава-Белград (Сочи) вызывает заболевание у жителей субтропической зоны Краснодарского края, где основным природным резервуаром является кавказская лесная мышь (*Apodemus ponticus*). Вирус Добрава вызывает тяжелую форму заболевания с высокими уровнем летальности [4].

Существует несколько путей передачи возбудителя ГЛПС: воздушно-пылевой, алиментарный, контактно-бытовой. Основной из них – воздушно-пылевой, при этом вирус проникает в организм при вдыхании высушенных испражнений инфицированных грызунов. Заражение возможно при контакте поврежденной кожи с фекалиями, мочой, слюной, а также при укусе грызунов. Передача возбудителя от человека к человеку невозможна [2, 4].

ККГЛ – арбовирусная (в отличие от ГЛПС) природно-очаговая инфекционная болезнь, вызываемая вирусом из семейства *Nairoviridae* порядка *Bunyavirales* [1]. В России заболевание распространено преимущественно в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах (в Волгоградской, Ростовской, Астраханской областях, Ставропольском крае, республике Калмыкия, Дагестане). Основными источниками и переносчиками вируса являются 30 видов клещей (*Hyalomma marginatum*, *H. asiaticum* и *H. anatolicum*, *Dermacentor marginatus*, *Rhipicephalus rossicus*, *R. bursa*, *Boophilus annulatus*, *Ixodes ricinus* и др.). Наиболее значимыми переносчиками клещей во время фазы имаго являются крупный и мелкий

рогатый скот, а преимагинальных фаз клещей – птицы семейства врановых и куриных. Заражение организма происходит различными механизмами. Основной путь заражения связан с укусом зараженного клеща (трансмиссивный) с реализацией инокуляционного или контаминационного путей передачи. В отдельных случаях заражение человека может осуществляться путем контакта с кровью, тканями, выделениями больного животного или человека. В некоторых случаях возможно заражение воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями. Таким образом, механизмы и пути передачи двух основных буньявирусов на территории России существенно различаются. Большая вероятность заболевания у людей, работающих на сельскохозяйственных предприятиях и тесно взаимодействующих с животными, например у фермеров или ветеринаров [4].

Следует отметить, что оба вируса относятся ко II группе патогенности и являются, таким образом, особо опасными возбудителями [2, 4, 5].

Анализ статистических данных позволяет сделать несколько важных выводов о цикличности вспышек буньявирусных геморрагических лихорадок на территории России и их особенностях в период с 2016 года по 2022 год. Для этих заболеваний характерно внезапное появление очагов, причины которого остаются неясными. Некоторые исследователи-вирусологи связывают такие вспышки с потеплением климата, другие утверждают, что рост (по ККГЛ) связан с уменьшением уровня обработки противоклещевыми средствами животных и растений [5]. Предположения существенно разнятся, поэтому дальнейшее прогнозирование путей распространения инфекции пока затруднительно.

На рисунке 1 представлена динамика заболеваемости ГАПС с 2016 по 2022 годы. Данные свидетельствуют о том, что показатели заболеваемости в трехгодичный период по 2018 год включительно были более устойчивы по сравнению с 2019 годом, когда прирост зафиксированных случаев составил 140 процентов. Такой колоссальный разрыв можно объяснить ростом выездного и въездного туризма, а также массовыми выездами населения в сельскую местность на отдых [4]. Так, 2019 год стал рекордным по показателям выездных поездок российских граждан в Турцию. Известно, что в Турции ежегодно фиксируется сотни заболевших обеими обсуждаемыми буньявирусными инфекциями ввиду подходящих климатических условий для распространения этих вирусов. По внутренним показателям туризма между субъектами страны число поездок выросло примерно на 15 процентов, особенно в южные регионы, такие как Краснодарский край, Ростовская область, республика Крым. Так, например, в 2019 году было налажено железнодорожное сообщение с Республикой Крым, которое долгое время было недоступно для граждан. Статистика Ростуризма показывает, что спрос на поездки в Крым вырос после этого на 20 процентов. В 2019 году вспышки ГАПС были также зафиксированы и в других частях России. Крупная вспышка ГАПС на территории Саратовской области отмечена в мае 2019 года. Резкий подъем заболеваемости зарегистрирован среди жителей г. Саратова и Саратовского района с 12.05.2019, при этом интенсивный показатель заболеваемости составлял 21,1 на 100 000 населения, что существенно превышало среднегодовое значение для данного периода в области (в мае, в частности, показатель составлял 0,14 на 100 000 населения) [6]. В совокупности данные причины и могут обуславливать высокий рост заболеваемости ГАПС в 2019 году в России. Ограничения, которые были наложены на перемещение населения в период с начала пандемии COVID-19 (2020-2021 гг.), вероятно, способствовали резкому снижению заболеваемости ГАПС, а снятие этих ограничений снова повысило риск заражения (рис. 1).

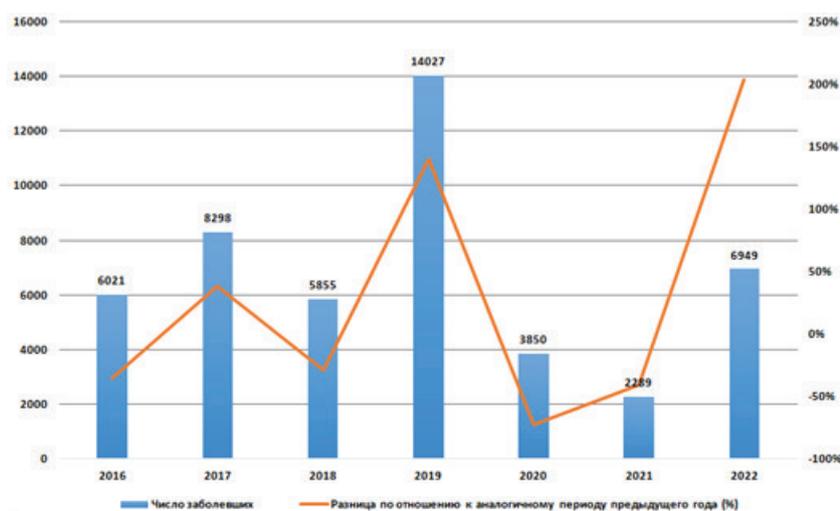


Рисунок 1. Показатели заболеваемости ГАПС в России (2016-2022)

На рисунке 2 представлена динамика заболеваемости ККГЛ в России в период с 2016 по 2022 годы. Исходя из официальных данных Роспотребнадзора в 2017 и 2018 годах был зафиксирован сильный спад заболеваемости по сравнению с 2016 годом, когда были отмечены благоприятные климатические условия для источников и переносчиков инфекции зимой, что отразилось в росте активности клещей в весенний период эпидсезона. Наряду с этой причиной возможно нарушение условий акарицидных обработок сельскохозяйственных животных и природных биотопов (поздние сроки, низкий охват поголовья скота и подлежащих обработке территорий). В 2017 и 2018 году снижение заболеваемости, вероятно, связано с устранением недостатков в акарицидной обработке, что благоприятно отражается на уровне заболе-

ваемости вирусов ККГЛ в южных регионах страны в данный период. В 2019 году можно наблюдать аналогичный рост числа зафиксированных случаев, затем резкое снижение и снова некоторый рост в 2022 году, причиной чего могли стать вышеописанные для ГАПС обстоятельства.

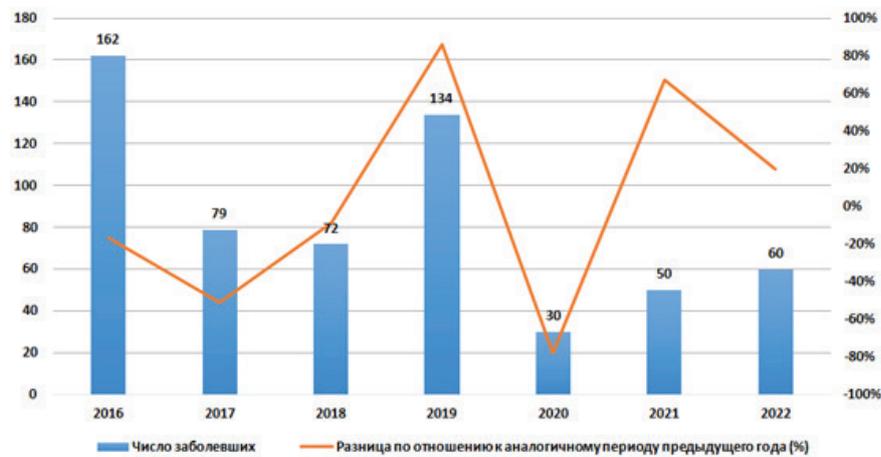


Рисунок 2. Показатели заболеваемости ККГЛ (2016-2022)

Официальная статистика заболеваемости вирусами ККГЛ и ГАПС позволяет сделать вывод, что в период с 2020 года по 2022 год зафиксирован рост числа случаев заболеваний буньявирусными инфекциями в России. По данным Роспотребнадзора, в 2019 году было зафиксировано 14027 случаев заражения вирусом ГАПС и 134 случая заражения вирусом ККГЛ, затем началась пандемия COVID-19, и перемещения граждан были ограничены вплоть до 2021 года включительно. Показатель заболеваемости ГАПС и ККГЛ в 2020 году в Российской Федерации стал самым низким за предыдущие 10 лет [2, 3]. Очевидно, что причиной серьезного снижения регистрации случаев заболевания в 2020 г., даже в эндемичных по ГАПС и ККГЛ регионах, стала пандемия COVID-19, ограничившая перемещение населения, в том числе поездки на дачные участки и в сельские районы, то есть в регионы повышенного риска инфицирования человека. Однако отступление пандемии COVID-19 и открытие возможностей для перемещения людей привело к росту заболеваемости.

Заключение. Представленные данные указывают на то, что изучение эпидемиологии буньявирусных инфекций в России является актуальной проблемой и требует пристального внимания, особенно с учетом отсутствия эффективных средств специфической профилактики и терапии. Распространение вирусов-возбудителей ККГЛ и ГАПС имеет резкий очаговый характер и обуславливается различными причинами. Самые высокие показатели заболеваемости наблюдаются в весенний период, когда переносчики вирусов начинают активизироваться и население посещает регионы и зарубежные страны для весенне-летнего отдыха. Наряду с этим важно регулярно проводить правильную обработку сельскохозяйственных животных и агрокультур против животных – источников и переносчиков возбудителей, проводить просветительскую работу среди населения эндемичных регионов и приезжих, обеспечивать точную диагностику и своевременное назначение адекватного лечения для заболевших.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

ЛИТЕРАТУРА

1. Львов Д. К., Альховский С. В. Отряд Bunyavirales // Проблемы особо опасных инфекций. 2018. N 4. С. 15–19.
2. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: сайт. URL: [https://www.rosпотребнадzor.ru/](https://www.rosпотребнадзор.ru/) (дата обращения: 19.02.2023)
3. Инфекционная заболеваемость: мониторинг // iMonitoring. URL: <https://www.iminfin.ru/areas-of-analysis/health/perechen-zabolevaniy?territory=1/> (дата обращения: 18.02.2023)
4. Савицкая Т. А. [и др.]. Обзор хантавирусных инфекций в мире, эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2020 г. и прогноз на 2021 г // Проблемы особо опасных инфекций. 2021. N 2. С. 62-70.
5. Василенко Н. Ф. [и др.]. Особенности эпидемиологической обстановки по Крымской геморрагической лихорадке в Российской Федерации в 2011 г // Проблемы особо опасных инфекций. 2012. N 1. С. 22-25.
6. Иванова А. В. [и др.]. Эпидемиологические особенности вспышки ГАПС в Саратовской области 2019 г // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. N 2. С. 78-85. doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-78-85

SUMMARY

INFECTION CAUSED BY BUNYAVIRALES IN RUSSIA

Titovskaya E. A., 2nd year student, Akhmadyshina A. I., 2nd year student

Adviser: Tikhomirova O.M., PhD, Associate Professor, Department of Microbiology

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: ekaterina.titovskaya@spcpcu.ru

The problem of emerging and re-emerging infections is one of the important challenges for public health care system in Russia. Lifting of COVID-19 restrictions leads to increased movement of people to the southern regions for a long-awaited vacation. The present article focuses on the epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome and Crimean-Congo hemorrhagic fever as the infections caused by bunyavirales in Russian Federation. The analysis of the statistical data of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор) on the incidence of these viral infections from 2016 to 2022 in the Russian Federation was carried out.

Keywords: *bunyaviruses, Bunyavirales, hemorrhagic fever with renal syndrome, Crimean-Congo hemorrhagic fever, morbidity, epidemiology.*

REFERENCES

1. Lvov, D. K., Alkhovsky, S. V. Detachment Bunyavirales // Problems of especially dangerous infections. 2018. N 4. P. 15-19. (in Russ)
2. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор). Available at: <https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/> (Accessed: 19.02.2023) (in Russ)
3. Infectious morbidity: monitoring // iMonitoring. Available at: <https://www.iminfin.ru/areas-of-analysis/health/perechen-zabolevanij?territory=1/> (Accessed: 18.02.2023) (in Russ)
4. Savitskaya T. A. [et al.]. Overview of hantavirus infections in the world, the epidemiological situation of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Russian Federation in 2020 and forecast for 2021 // Problems of particularly dangerous infections. 2021. N 2. P. 62-70. (in Russ)
5. Vasilenko N. F. [et al.]. Features of the epidemiological situation of Crimean hemorrhagic fever in the Russian Federation in 2011 // Problems of particularly dangerous infections. 2012. N 1. P. 22-25. (in Russ)
6. Ivanova A.V. [et al.]. Epidemiological features of the outbreak of HFRS in the Saratov region in 2019 // Problems of particularly dangerous infections. 2020. N 2. P. 78-85. doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-78-85 (in Russ)

УДК 61:614.446.1

КОКЛЮШ: НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Тихомиров В.А., студ. 2 курса

Руководитель: Тихомирова О.М., кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессор Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: vyacheslav.tihomirov@spcpcu.ru

В связи с ростом заболеваемости коклюшем во многих странах мира, в том числе и в России, важно постоянно следить за распространением возбудителя, выявлять причины неблагоприятной динамики, внедрять в практику эффективные профилактические мероприятия. В данной работе на основе фактических данных проведен анализ заболеваемости коклюшем в Российской Федерации.

Ключевые слова: *коклюш, Bordetella pertussis, заболеваемость, вакцинопрофилактика, цельноклеточная коклюшная вакцина, бесклеточная коклюшная вакцина.*

Несмотря на повсеместное достижение и поддержание в Российской Федерации необходимых уровней охвата профилактическими прививками от коклюша (>95%), в стране наблюдается относительно высокая заболеваемость коклюшем среди всех групп детского населения, что является серьезной проблемой для здравоохранения.

Целью данной работы являлась характеристика эпидемиологического процесса коклюша в Российской Федерации, выявление возможных причин роста заболеваемости и определение путей ее снижения. Задачами исследования были анализ статистических данных Роспотребнадзора по заболеваемости коклюшем среди разных возрастных групп населения и определение основных тенденций ее динамики.

Материалы и методы. Для получения данных о заболеваемости коклюшем на территории России использовали отчетные формы Роспотребнадзора [1], а также сведения из обзорных статей и оригинальных исследований, опубликованных в ведущих профильных научных журналах Российской Федерации («Журнал инфектологии», «Инфекция и иммунитет», «Эпидемиология и вакцинопрофилактика», «Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии»,

«БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение», «Вопросы современной педиатрии», «Поликлиника», «Медицинский альманах», «Лечение и профилактика», «Российский вестник перинатологии и педиатрии»).

Результаты и обсуждение. Коклюш – острое антропонозное инфекционное заболевание с воздушно-капельным путем передачи, своеобразным судорожным приступообразный кашлем и циклическим затяжным течением. Наиболее распространенным возбудителем коклюша является *Bordetella pertussis*.

Заболеваемость коклюшем и охват прививками всего населения в России за 30-летний период (с 1992 по 2022 гг.) представлены на рисунке 1. Представленные данные указывают на четкую связь между заболеваемостью коклюшем и уровнем охвата декретированного населения профилактическими прививками против коклюша. Так, в 1992-1995 годах отмечалось снижение охвата вакцинацией детей декретированного возраста (от 68,7% до 88%), в том числе и в результате массового отказа родителей от вакцинации, что в итоге обусловило существенный подъем заболеваемости коклюшем: 26,6 (1993 год) и 32,9 (1994 год) случаев на 100 000 населения. По мере роста охвата вакцинацией уровень заболеваемости неуклонно снижался.

Увеличение охвата декретированного контингента детей прививками (95%) в 2002 году привело к снижению показателей заболеваемости и относительной стабилизации эпидемиологической ситуации. Так, уровень заболеваемости, зарегистрированный в 2002 году, был более чем в шесть раз ниже, чем в 1992-1995 годах. В последующие годы уровень заболеваемости более не достигал столь высоких значений и колебался от 2,5 (2008 год) до 8,7 (2003 год) на 100 000 человек.

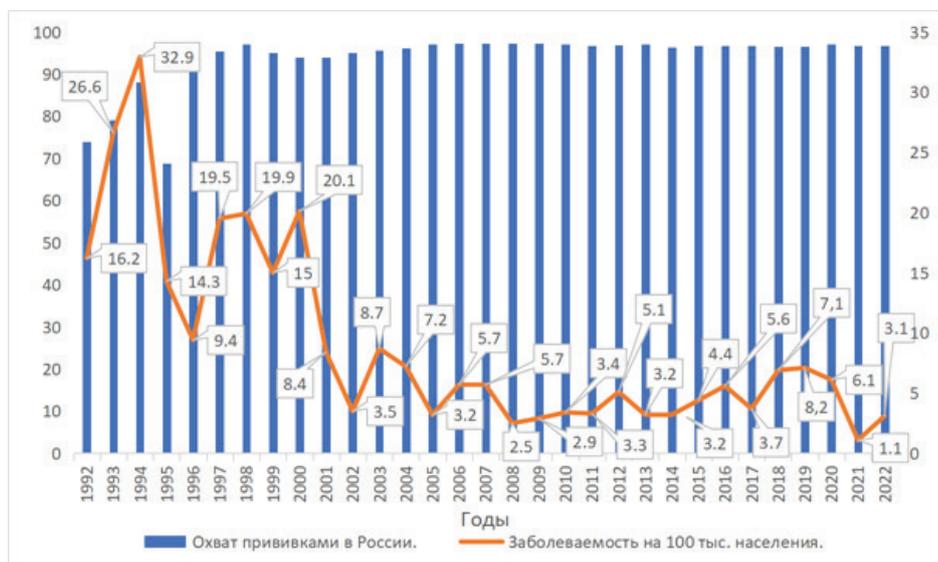


Рисунок 1. Заболеваемость коклюшем и охват прививками по всем возрастным группам в России.

Левая вертикальная ось – охват вакцинацией в %. Правая вертикальная ось – заболеваемость на 100 тыс. населения в год. Линия тренда – сплошная линия на фоне графика

В рассматриваемый период выявлена циклическость эпидемического процесса с характерными подъемами каждые 2–5 лет [2].

В последние годы четыре года (2019–2022 гг.) внедрение в диагностический алгоритм современных методов повысило частоту выявления коклюша, отчасти повлияв на рост показателей заболеваемости [3]. Отмечается подъем заболеваемости в 2019 г. (8,2 на 100 000 населения), который произошел через год после последнего подъема. В 2018 году этому предшествовал рост заболеваемости с показателем 7,1 на 100 000 населения. В 2021 году произошло заметное снижение показателя – до 1,1 на 100 тысяч населения, возможно, из-за изоляции на фоне пандемии COVID-19.

Анализируя заболеваемость коклюшем в России, циклическость эпидемических вспышек заболеваемости сохраняется. Это позволяет констатировать, что циркуляция возбудителя в окружающей среде находится на достаточно высоком уровне, а проводимая вакцинация защищает от болезни или, по крайней мере, от ее тяжелых форм, но передача инфекции продолжается, по-видимому, за счет легких и стертых форм заболевания [2]. Кроме того, нельзя не учитывать появление и распространение штаммов возбудителя с более высокой вирулентностью и упускать из виду факт антигенной изменчивости возбудителя, что приводит к снижению защитной эффективности используемых вакцин [3]. Тем не менее линия тренда на представленном рисунке (рис. 1) показывает тенденцию к снижению заболеваемости в течение ряда лет.

Анализ заболеваемости у детей по возрастным группам за последние 3 года выявил, что максимальные значения заболеваемости у данного контингента определялись в 2020 году: значения показателя колебались от 9,80 в группе 3–6 лет до 109,55 в группе детей до 1 года [6]. Как правило, подъему заболеваемости предшествовал рост инфекции во всех возрастных группах (в 2020 году), после периода подъема наблюдалось значительное снижение (в 2021 году) заболеваемости (рис. 2).

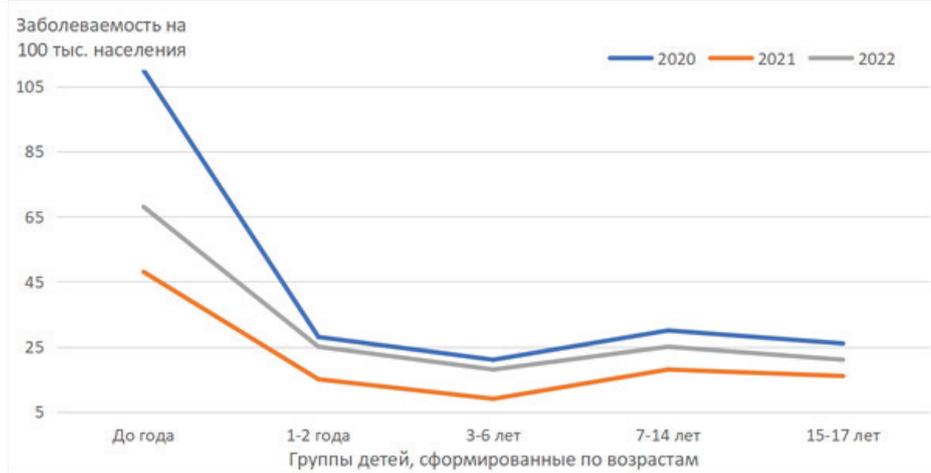


Рисунок 2. Заболеваемость коклюшем по детским возрастным группам в России с 2019 по 2022 год.

Линия тренда – сплошная линия

Традиционно максимальный показатель заболеваемости коклюшем регистрируется в возрастной группе до 1 года: в 2020 г. – 109,55, в 2021 г. – 47,46, в 2022 г. – 66,70 соответственно на 100 тыс. населения. Постепенно, с увеличением возраста, показатель заболеваемости снижается и в группе детей 3–6 лет достигает минимального значения 9,80 на 100 тыс. населения. Возможно, это обусловлено увеличением в данной возрастной группе детей, обладающих постинфекционным и поствакцинальным иммунитетом.

В последние десятилетия было установлено, что не только поствакцинальный иммунитет теряет напряженность через 5–7 лет, но и постинфекционный – также не является пожизненным, что объясняется снижением числа больных в условиях массовой вакцинации детей от коклюша, а значит менее интенсивной циркуляцией возбудителя [4]. В связи с этим во многих странах мира проводят вторую ревакцинацию детей 6 лет перед школой. Реактивация защиты против коклюша у детей и подростков позволяет не только предотвратить заболеваемость у привитых, но и защитить от передачи инфекции детей раннего возраста, у которых заболевание протекает тяжелее.

Анализируя заболеваемость коклюшем в целом у детей от 7 до 14 лет, следует отметить в детской популяции тенденцию некоторого подъема значений показателя, что может быть связано со снижением поствакцинального иммунитета к коклюшу. Показатели заболеваемости составили 30,07 (2020 г.), 18,10 (2021 г.), 24,90 (2022 г.) соответственно на 100 тыс. населения. По мере приобретения постинфекционного иммунитета к коклюшу заболеваемость имеет незначительную тенденцию к снижению, что можно наблюдать в возрастной группе 15–17 лет. Показатели заболеваемости составили 26,22 (2020 г.), 16,66 (2021 г.), 21,75 (2022 г.) на 100 тыс. населения. Линия тренда заболеваемости подтверждает динамику ее снижения от возрастной группы до 1 года к группе 3–6 лет с постепенным возрастанием показателя заболеваемости в группе 15–17 лет (рис. 2).

Для снижения заболеваемости коклюшем необходимо поддерживать охват своевременной вакцинацией и ревакцинацией против коклюша детей на всей территории Российской Федерации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок на уровне не ниже 95%. Возможное совершенствование современных схем вакцинации сводится к снижению возраста введения первой вакцины от коклюша до 6 недель с последующими введениями прививок с интервалом в 4 недели, введению дополнительной ревакцинации детям в 6–7 лет, подросткам в 14 лет и взрослым каждые 10 лет с целью защиты от заболевания коклюшем. При этом следует иметь в виду, что иммуногенность бесклеточной коклюшной вакцины, в целом, ниже, чем у цельноклеточной [4].

Заключение. Существующие эпидемиологические данные по коклюшу среди подростков, взрослых и пожилых людей в России могут привести к недооценке реального бремени болезни в этих группах населения. Необходима надежная информация о распространенности заболевания среди взрослого населения, у которого инфекция часто протекает бессимптомно или в стертой, нетипичной, форме и которое является важнейшим источником передачи возбудителя детям. Эпидемиологические данные показали необходимость стандартизации и применения надежных диагностических инструментов, а также наличия соответствующих систем эпиднадзора. Органы здравоохранения должны разработать и внедрить усовершенствованные и учитывающие возрастные особенности методы диагностики заболеваний, а также предложить соответствующую подготовку врачей, ответственным за своевременную постановку правильного диагноза.

Безусловно, важна и ревакцинация подростков и взрослых с 18 лет каждые 10 лет. Совершенствование вакцинации является ключевым в современном мире, ведь поствакцинальный иммунитет после введения инактивированных и химических вакцин через определенный промежуток времени затухает и не позволяет эффективно противостоять возбудителю.

Также органы здравоохранения должны принять соответствующие меры для повышения осведомленности населения о коклюше у подростков и взрослых и поощрять врачей включать это заболевание в дифференциальный диагноз.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистические материалы // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: официальный сайт. URL: <https://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/> (Дата обращения 01.02.2023).
2. Кокорева С. П., Илунина А. М., Макарова А. В. Течение коклюша в современных условиях // Лечение и профилактика. 2018. Т. 8. N 4. С. 31-35.
3. Николаева И. В., Царегородцев А. Д. Коклюш: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики и профилактики // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 60. N 5. С. 162-167.
4. Российский микробиологический портал: сайт. URL: <https://microbius.ru/> (Дата обращения: 20.01.2023)
5. Костинов А. М., Костинов М. П. Заболеваемость коклюшем и эффект от ревакцинации детей дошкольного и школьного возраста // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8. N 3. С. 284–294. doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-284-294
6. Харит С. М. [и др.]. Вакцинопрофилактика коклюша: проблемы, возможные решения // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12. N 2. С. 50-57.

SUMMARY

PERTUSSIS: UNSOLVED PROBLEMS

Tikhomirov V.A., 2nd year student

Scientific adviser: **Tikhomirova O.M.**, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: vyacheslav.tikhomirov@spcpcu.ru

Because of increasing incidence of pertussis in many countries, including Russia, it is important to monitor constantly pathogen circulation, identify the causes of morbidity dynamics, and put into practice preventive measures. In this work an analysis of the incidence of pertussis in the Russian Federation was carried out based on statistical data.

Keywords: *pertussis, Bordetella pertussis, morbidity, vaccine prophylaxis, whole cell pertussis vaccine, acellular pertussis vaccine.*

REFERENCES

1. Statistical materials // Federal Service for Surveillance in Healthcare : official website. Available at: <https://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials> (Accessed: 01.02.2023) (In Russ)
2. Kokoreva S. P., Lunina L. M., Makarova A. V. The course of whooping cough in modern conditions // Treatment and prevention. 2018. Vol. 8(4). P. 31-35. (In Russ)
3. Nikolaeva I. V., Tsaregorodtsev A.D. Pertussis: topical issues of epidemiology, diagnosis and prevention // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2015. Vol. 60(5). P. 162-167. (in Russ)
4. Russian microbiological portal: website. Available at: <https://microbius.ru/> (Accessed: 20.01.2023) (in Russ)
5. Kostinov A. M., Kostinov M. P. The incidence of whooping cough and the effect of revaccination of preschool and school-age children // Infection and immunity. 2018. Vol. 8(3). P. 284–294. doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-284-294 (In Russ)
6. Harit S. M. [et al.]. Vaccination of pertussis: problems, possible solutions // Journal of Infectology. 2020. Vol. 12(2). P. 50-57. (In Russ)

УДК 61:615.1

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ
К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Федорова К.И., студ. 2 курса, Штырхунова А.А., студ. 2 курса

Руководитель: **Богданова О.Ю.**, канд. биол. наук, доцент кафедры микробиологии
(ORCID: 0000-0002-4492-6599, IstinaresearcherID (IRID): 350661810)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический Университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14 литер. А, Российская Федерация

E-mail: kseniya.fedorova@spcpcu.ru

Статья посвящена изучению глобальной на сегодняшний день проблемы – устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам. Главными целями своей работы мы обозначили анализирование понятия устойчивости микроорганизмов к действию антимикробных препаратов и поиск рационального подхода к решению этого вопроса. В статье содержится актуальная информация о резистентности и механизмах её формирования у микроорганизмов, также описана группа супербактерий, устойчивая к многим представленным видам антимикробных препаратов и сформулированы меры по профилактике резистентности.

Ключевые слова: *антибиотикорезистентность, механизмы развития устойчивости, антибиотикоустойчивые патогенные бактерии, профилактика.*

Актуальность данной темы исследования обусловлена тем, что в современных реалиях распространение антибиотикорезистентности среди патогенных микроорганизмов представляет глобальную угрозу для здоровья человека. В 2017 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала список из 12 приоритетных антибиотикоустойчивых патогенных бактерий, в отношении которых необходимо разработать новые эффективные антибиотики или новые способы лечения вызываемых ими инфекций, потому что с каждым днем появляются всё новые механизмы возникновения и распространения устойчивости. И проблема заключается в безрецептурном отпуске и бесконтрольным использованием антибиотиков человеком. Учёные даже прогнозируют новую эру в жизни человечества, в деятельности медицины – постантибиотическую эру, в которой любая инфекция вновь будет смертельной.

Цели работы: разобраться, что такое резистентность и какие микроорганизмы относятся к антибиотикоустойчивым; установить уровень прогресса в данном направлении на сегодняшний день и наметить перспективы профилактики резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

За последние 5 лет было написано огромное количество статей на тему антибиотикорезистентности микроорганизмов, как в России, так и за рубежом. В России было выпущено минимум 50 тысяч статей. Сравнивая статьи за 2018 и 2022 год, было отмечено, что за последние 4 года были найдены новые патогенные микроорганизмы, их новые механизмы устойчивости, разработаны методы по обнаружению этих микроорганизмов. Однако за это время не было открыто новых природных антибиотиков (в XXI веке было открыто лишь 2 новейших класса природных антибиотиков).

В последние годы идёт активная разработка новых антибиотиков, которые будут воздействовать на бактерию с повреждением её базовых внутриклеточных структур, после чего она просто не успеет приспособиться. Они смогут нарушать синтез мембраны микроба, белков, нуклеиновых кислот. Однако на сегодняшний день почти все фармацевтические компании не заинтересованы в производстве новых видов антибиотиков. Причиной тому та же самая резистентность. Компании попросту невыгодно тратить огромное количество денег, времени и труда на разработку препарата, учитывая, что нечувствительность к нему формируется уже в течение года [1].

Резистентность микроорганизмов к вредным воздействиям – это нормальное явление, более того, оно имеет древнюю историю. Антибиотикорезистентность появилась ещё до открытия Флемингом пенициллина. До нашего появления на Земле бактерии миллиарды лет вырабатывали вещества для борьбы с себе подобными – антибиотики. Соответственно и другие бактерии начали приобретать механизмы защиты от этих веществ [2]. Механизм этот заключается в перестройке гена, который затем передаётся из поколения в поколение. Эти гены сейчас встречаются в любой точке мира и появляются даже у непатогенных бактерий микрофлоры человека. Опасность заключается в том, что даже такие бактерии могут передавать ген резистентности патогенным микроорганизмам [3]. В 1952 г. было показано, что бактерии, устойчивые к пенициллину, существовали до открытия пенициллина. Бактерии могут вырабатывать устойчивость к действию препаратов, как случайно, так и при прямом обмене генетической информацией. Другими словами, не имеющая гена резистентности бактерия, может мгновенно получить её от соседней бактерии, имеющей соответственный ген. Тогда они обе смогут бороться с влиянием антибиотика [1].

Видовая (природная) резистентность является постоянным признаком бактерий конкретного вида. Она определяется наличием соответствующих генов в хромосомах и фенотипически проявляется отсутствием мишени для воздействия антибиотика. Поскольку данная форма резистентности – постоянная характеристика вида бактерий, то рутинная бактериологическая диагностика позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать устойчивость к конкретным антибактериальным средствам [4]. При этом тактика лечения болезней, вызванных бактериями с видовой резистентностью, предопределяет включение в терапевтическую схему любых антибактериальных препаратов, к которым данный вид не проявляет устойчивости [5].

Приобретённая устойчивость к антибактериальным средствам проявляется, как правило, у отдельных штаммов бактерий и характеризуется их способностью сохранять жизнеспособность при концентрациях действующего вещества, подавляющих основную часть микробной популяции. Однако в ряде случаев возможны ситуации, когда приобретённую устойчивость к антибиотикам проявляет значительная доля микробной популяции. Формирование приобретённой резистентности происходит при интродукции новой генетической информации в основную часть бактериальной популяции с помощью транспозонов и/или плазмид, или изменением уровня экспрессии собственных генов, при этом создаётся новый фенотип бактериальной клетки.

Генетические предпосылки определяют конкретные фенотипические механизмы антибиотикоустойчивости. При этом бактерии используют различные механизмы защиты, зачастую сразу несколько. Наиболее хорошо изучены 5 основных фенотипических механизмов развития резистентности:

I – изменения мишеней действия антибиотиков в результате спонтанных генетических мутаций, кодирующих структуру мишеней бактериальной клетки;

II – в результате действия бактериальных ферментов происходит разрушение антибактериального препарата, например действие β-лактамаз или ферментов, модифицирующих аминогликозиды;

III – наиболее широко распространённый механизм устойчивости грамположительных и грамотрицательных бактерий к антибиотикам – активное выведение (эффлюкс) антибактериального и другого лекарственного средства из микробной клетки;

IV – у микроорганизмов, в основном среди грамотрицательных, обладающих внешней мембраной, происходит уменьшение проницаемости оболочки микробной клетки;

V – белки, синтезируемые микроорганизмами, нарушают взаимодействие антибактериального препарата с мишенями действия (ферментами, рибосомами, нуклеотидными последовательностями), формируются так называемые «ложные цепи» [4].

Также, сюда можно отнести метаболическое шунтирование – альтернативный путь для сохранения целостности бактерий. Формирование метаболического «шунта» (приобретение генов метаболического пути, альтернативного тому, который ингибируется антибиотиком), имитация молекулы-мишени, сверхэкспрессия молекулы-мишени [1].

В 2014 году в глобальном докладе «Устойчивость к противомикробным препаратам» Всемирной Организации Здравоохранения по эпиднадзору было показано, что наш мир вступает в эпоху, когда антибиотики теряют эффективность. Повсеместный рост антибиотикорезистентности микроорганизмов приводит к неэффективности стартовой антибактериальной терапии [8].

Среди клинически значимых бактерий в настоящее время определяют группу видов ESKAPE, к которым относят *Enterococcus faecalis/faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, иные представители порядка *Enterobacteriales*, что связано с их способностью вызывать нозокомиальные инфекции и приобретать резистентность к антибактериальным средствам. Бактерии этой группы вносят существенный вклад, обладая адаптивными возможностями и мобильностью биологических свойств. Наряду с формированием резистентности к антимикробным препаратам (АМП), они могут изменять патогенный потенциал. Функциональная лабильность бактерий проявляется при действии АМП и разных местных методов лечения, при нахождении в составе биопленки, хроническом течении патологического процесса [9].

Рассмотрим каждый вид бактерий, входящих в группу. Итак, *Enterococcus faecalis* относится к роду *Enterococcus* – грамположительные факультативно анаэробные кокки. Он входит в состав нормальной микрофлоры пищеварительного тракта человека, но в то же время может являться возбудителем различных инфекций: мочевыводящих путей, органов малого таза, раневых, эндокардита. Фекальные энтерококки, наряду с энтерококками вида *E. faecium* являются наиболее патогенными видами среди энтерококков, они составляют 80–90% от всех выделенных в клиническом материале человека энтерококков. Эти виды обладают способностью быстро адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды за счет формирования резистентности к антибиотикам. Это происходит за счёт приобретения новой генетической информации за счет подвижных генетических элементов, трансформации, трансдукции, конъюгации и мутации собственных генов бактерий. На данный момент появилась информация об изменении генетической информации у энтерококков с помощью трансдукции с участием бактериофагов. Формирование резистентности энтерококков к (АМП) класса бета-лактамов обусловлена «механизмами модификации мишени» (за счёт продукции низкоафинного пенициллинсвязывающего белка) и «инактивации антибиотика» (продукции фермента бета-лактамазы). Также, они обладают природной устойчивостью к аминогликозидам и способны приобретать плазмиды, несущие детерминанты аминогликозид-модифицирующих ферментов. В основе противомикробного действия фторхинолонов лежит блокада 2 бактериальных ферментов: ДНК-гиразы и топоизомеразы IV типа. У энтерококков произошла мутация генов мишеней этих ферментов, следовательно, появилась устойчивость к высоким концентрациям этих АМП [10].

Staphylococcus aureus относится к грамположительным факультативно анаэробным коккам. Его можно обнаружить на коже и слизистых оболочках верхних дыхательных путей. Штаммы этого микроорганизма способны вызывать гнойно-воспалительные процессы различной локализации. До определенного времени пенициллин был основным препаратом при лечении заболеваний стафилококковой этиологии. Затем появились штаммы, устойчивые к этому антибиотику. Оказалось, что резистентность к пенициллину обуславливает фермент, вырабатываемый микроорганизмом – β -лактамаза (который разрушает β -лактамное кольцо в молекуле пенициллина, необходимое для реализации противомикробной активности) [11]. Установлено, что 80% изолируемых штаммов *S.aureus* синтезируют этот фермент. Это связано с продукцией микроорганизмом пенициллин-связывающего белка (ПСБ) *prp2A*, синтез которого в свою очередь связан с приобретением стафилококками хромосомного гена *mecA*. *Staphylococcus aureus* с данным механизмом устойчивости присвоен термин – *meticillin resistans S. aureus* (MRSA). Культуры золотистого стафилококка, обладающие этим геном *mecA* проявляют устойчивость ко всем β -лактамам антибиотикам, обладающим идентичным противомикробного действия – пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам, карбапенемам. В последние годы появились MRSA со сниженной чувствительностью к препаратам «последней линии защиты» – к ванкомицину и даптомицину.

Klebsiella pneumoniae – грамотрицательные факультативно анаэробные неподвижные палочки. Этот микроорганизм способен вызывать у человека пневмонии, бронхиты и бронхопневмонии, а также атрофический ринит. В последние годы скорость формирования клебсиелами антибиотикорезистентности к основным группам антимикробных препаратов существенно увеличилась и достигла пандемического масштаба. Ключевым механизмом резистентности является продукция β -лактамаз, группы которых различны в зависимости от региона, страны, стационара [12]. Было проведено исследование резистентности бактерий *Klebsiella pneumoniae* в период пандемии COVID-19. Исследование чувствительности к АМП диско-диффузионным методом штаммов *K. pneumoniae*, изолированных от ковидпозитивных пациентов, выявило резистентность к ингибиторзащищенным пенициллинам (амоксциллин/ клавулановая кислота) более чем в 90% случаев; резистентность к фторхинолонам (ципрофлоксацин), цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтазидим) составила более 80%. Резистентность их к аминогликозидам (амикацин) и карбапенемам (имипенем, меропенем) выявлена у половины штаммов. Штаммы *K. pneumoniae*, изолированные от ковиднегативных пациентов, обладали резистентностью ко всем перечисленным группам АМП. Она составила в среднем от 50 до 70%. Сравнительная характеристика по частоте обнаружения и уровню резистентности бактерий *K. pneumoniae*, изолированных от ковидпозитивных и ковиднегативных пациентов свидетельствует о том, что ковидпозитивные пациенты контаминированы ими почти в 2 раза реже, но резистентность их в 1,3 раза выше [13].

Acinetobacter baumannii – грамотрицательные бактерии, преимущественно имеющие форму кокков. Микроорганизму приспосабливают широкий спектр заболеваний – он может быть этиологическим агентом вентилятор-ассоциированных пневмо-

ний инфекций кровотока, катетер-ассоциированных бактеремий, инфекций мочевыводящих путей, раневых инфекций, вторичный менингит и эндокардит. В последние годы были выяснены факторы вирулентности данного микроорганизма:

1. Пили и липосахариды, за счёт которых происходит адгезия.
2. Везикулы наружной мембраны. Появились публикации о разнообразии бактериальных молекул белков наружной мембраны. Одна из них – везикула наружной мембраны (OMV), состоящая из липополисахаридов, белков, липидов и ДНК или РНК. Её содержимое доставляется в клетку-хозяина через рецептор-опосредованный эндоцитарный путь.
3. Липазы – ферменты инвазии, с помощью которых ацинетобактерии могут активно проникать через эпителиальные барьеры.
4. Биоплёнки. *Acinetobacter baumannii* легко образуют биопленки на коже и инфекциях мягких тканей, на ранах, на повязках. Это способствует низкому проникновению антибиотиков в клетку и развитию лекарственной устойчивости.
5. Эндотоксин – липид А. Он оказывает токсический эффект на клетки и является стимулятором воспалительной реакции.
6. Капсула из полисахарида К функционирует как гликановый щит.
7. Белковая секреция. Как и другие грамотрицательные патогены, данный микроорганизм имеет в своём арсенале секретрируемые белки, необходимые для более легкой адаптации к клетке-хозяину и окружающей среде [14].

Pseudomonas aeruginosa является грамотрицательным аэробным микроорганизмом, имеющим форму палочки. Он способен вызывать госпитальные инфекции, гнойно-воспалительные заболевания и пищевые токсикоинфекции. Синегнойная палочка является одним из самых опасных оппортунистических патогенов. Резистентность к бета-лактамам у *P. aeruginosa* может быть обусловлена тремя механизмами: выработка неконститутивных (адаптивных) бета-лактамаз, снижение проницаемости мембраны и эффлюкс-зависимое удаление антибиотика из периплазматического пространства. Приобретенная резистентность к антибиотикам группы фторхинолонов и аминогликозидам у *P. aeruginosa* может быть связана с тремя механизмами: модификация мишени действия антибиотика, функционирование систем эффлюкса и ферментативная инактивация антибиотика. На данный момент Всемирная организация здравоохранения считает, что резистентные штаммы *P. aeruginosa* занимают второе место в приоритетном листе патогенов, требующих разработки новых антибиотиков, а поиск новых АМП является критически важной задачей [15].

Также, становятся известны новые суперустойчивые виды микроорганизмов. К ним относятся: *Candida auris* и *Clostridium difficile*. Последняя занимает ведущее положение в развитии антибиотикассоциированных диарей. Было выяснено, что она не реагирует на такие АМП: метронидазол, ванкомицин, эритромицин, тетрациклин, клиндамицин, фторхинолоны, фидаксимицин [16]. А *Candida auris* – новый возбудитель грибковых инфекций, который активно распространяется по всему миру и характеризуется повышенной природой устойчивости к противогрибковым препаратам. Последние исследования выявили в геноме микроорганизма мутации гена ERG11, ассоциированные с формированием резистентности к азолам [17].

В таком случае, к аббревиатуре ESKAPE стоит добавить еще одну букву – С, которая будет предполагать вышеуказанные микроорганизмы.

В связи с этим многие страны приняли национальные планы действия по проблеме устойчивости к противомикробным препаратам, которые в большей мере направлены на сокращение потребления антибиотиков на душу населения [18]. На сегодняшний день можно сформировать следующие меры по профилактике резистентности к АМП:

1. Отслеживание резистентности и инфекций, обладающих резистентностью к антибиотикам. Специальная Национальная референс-лаборатория CDC тестирует образцы бактерий со всей страны с целью обнаружения новых устойчивых форм. По инициативе ВОЗ создана единая компьютерная система надзора за АБР микроорганизмов – WHONET, которая используется в странах Европы, Азии, США, Канаде и предоставляется бесплатно лабораториям клинической микробиологии. С помощью WHONET в каждой страновой лаборатории создается компьютерная база данных – информация о пациенте, отделении, исследуемом материале, дате его получения, спектр выделенных микроорганизмов, их чувствительности к антибиотикам. Программа WHONET имеет собственную встроенную экспертную систему оценки результатов определения чувствительности
2. Улучшение назначения антибиотикотерапии. Страны, объединенные под эгидой ВОЗ, следуют принципу «управление рациональным назначением АМП в клинической практике». Например, риск развития инфекций мочевых путей, вызванных резистентными к ко-тримоксазолу возбудителями в 4,5 раза выше у пациентов, которым в течение 3 предшествующих месяцев назначали любые антибиотики и в 2,5 раза выше при наличии в анамнезе госпитализаций [19].
3. Информирование населения по вопросам применения противомикробных препаратов и проблемам антимикробной резистентности. Главной целью информационных кампаний должно стать мотивирование осведомленного и ответственного поведения при использовании антимикробных средств.
4. Повышение уровня подготовки специалистов в соответствующих отраслях по вопросам, связанным с антимикробной резистентностью.
5. Совершение мер по предупреждению и ограничению распространения и циркуляции возбудителей с антимикробной резистентностью.
6. Обеспечение системного мониторинга распространения антимикробной резистентности.
7. Изучение механизмов возникновения антимикробной резистентности. Разработка противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий, средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний человека, животных и растений.
8. Совершенствование мер по осуществлению контроля над оборотом противомикробных препаратов, химических и биологических средств, введение ограничений, исключающих бесконтрольный приём противомикробных препаратов,

химическим и биологических средств. Устойчивость к антибиотикам возникает как часть естественного процесса эволюции, его можно значительно замедлить, но не остановить. Новые антибиотики и диагностические тесты для определения резистентности всегда будут необходимы, чтобы успевать за ростом числа резистентных бактерий. В ноябре 2009 года Американское общество инфекционных болезней (IDSA) анонсировало инициативу к 2020 году разработать 10 новых антибиотиков. Однако если в 1983–1987 гг. в мире было зарегистрировано 16 новых препаратов, то в 2008–2012 гг. всего два. По данным ВОЗ, в 2008 г. из 167 антибиотиков, находившихся в стадии разработки, только 15 имели новый механизм действия, потенциально способный противостоять развитию резистентности микроорганизмов, однако многие из них находились только на ранних этапах разработки.

9. Обеспечение межведомственного взаимодействия в развитии международного сотрудничества в области предупреждения и ограничения распространения антимикробной резистентности [20].

Заключение. Подводя итог, хотим сказать, что использование антибактериальных препаратов является главным инструментом в борьбе с инфекционными заболеваниями, но использование их привело к появлению такого феномена у бактерий, как антибактериальная резистентность. Это является естественным и закономерным ответом, возникшим в ответ на широкое использование АМП в клинической практике, однако имеет большое социально-экономическое значение и в развитых странах рассматривается как угроза национальной безопасности. Антибиотикоустойчивыми считаются микроорганизмы, способные с помощью различных механизмов защиты противостоять действию АМП. На данный момент основными способами нивелирования проблемы являются улучшение назначения антибиотиков, противогрибковых препаратов, а также обучение и информирование как специалистов в соответствующих отраслях, так и населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саркисова В.В. [и др.]. Антибиотикорезистентность или борьба с глобальной угрозой XXI века // *Science and innovation*. 2022. Т. 1. N 8. С. 232-241.
2. Кисиль О. В. [и др.]. Разработка методов антимикробной терапии, преодолевающих антибиотикорезистентность *Acinetobacter baumannii* // *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2020. Т. 12. N 3 (46). С. 34-45.
3. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А. Антибиотикорезистентность в современном мире // *Педиатрическая фармакология*. 2017. Т. 14. N 5. С. 341-354.
4. Захарова О. И. [и др.]. Антибиотикорезистентность: эволюционные предпосылки, механизмы, последствия // *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. 2018. N 3 (64). С. 13-21.
5. Воробьева А. А. Пути решения антибиотикорезистентности в современной медицине // *Цифровая наука*. 2021. N 2. С. 4-16.
6. Орлова Н. В. Антибиотикорезистентность и современная стратегия антибактериальной терапии // *Медицинский совет*. 2022. Т. 16. N 8. С. 89-97.
7. Мухина Е. Г. [и др.]. Социальная проблема антибиотикорезистентности // *Universum: медицина и фармакология*. 2017. N 6 (40). С. 2.
8. Гусаров В. Г. [и др.]. Антибиотикорезистентность: пути решения проблемы в многопрофильном стационаре // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2014. Т. 9. N 3. С. 108-112.
9. Ярец Ю. И. Патогенный потенциал бактерий группы *eska*ре, выделенных из ран: характеристика фено-и генотипических маркеров и возможность их практического применения // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2022. Т. 20. N 4. С. 400-413.
10. Коменкова Т. С., Зайцева Е. А. Современные представления о механизмах резистентности к антимикробным препаратам *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* // *Антибиотики и химиотерапия*. 2020. Т. 65. N 11-12. С. 38-48.
11. Хайруллина А.Р., Халилова А. О. Антибиотикорезистентность бактерий рода *Staphylococcus* и *Enterococcus*, выделенных в клиниках СПбГПМУ // *FORCIPE*. 2020. Т. 3. N S. 2020. С. 482-483.
12. Анганова Е. В. [и др.]. Состояние антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae* // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017. N 5. С. 70-77.
13. Колотова О. Н. [и др.]. Факторы резистентности бактерий *klebsiella pneumoniae* в период пандемии COVID-19 // *Инфекция и иммунитет*. 2022. Т. 12. N 3. С. 563-568.
14. Лавриненко А. В. Вирулентный *Acinetobacter baumannii* // *Медицина и экология*. 2019. N 3 (92). С. 21-25.
15. Чеботарь И. В., Бочарова Ю. А., Маянский Н. А. Механизмы резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам и их регуляция // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017. Т. 19. N 4. С. 308-319.
16. Сухина М. А. [и др.]. Механизмы антибактериальной резистентности *Clostridium (clostridioides) difficile* // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018. N 12 (160). С. 70-79.
17. Васильева Н. В. [и др.]. Формирование резистентности к азолам клинического изолята *Candida auris*–возбудителя кандидемии // *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2020. Т. 9. N 2 (33). С. 70-76.
18. Джиоев Ю. П. [и др.]. Анализ проблемы «супербактерий» и современные подходы к ее решению // *Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология*. 2019. Т. 9. N 4 (31). С. 665-678.
19. Кулмагамбетов И. Р. [и др.]. Современные подходы к контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности в мире // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. N 9-1. С. 54-59.
20. Давыдов Д. С. Национальная стратегия Российской Федерации по предупреждению распространения устойчивости патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам: трудности и перспективы сдерживания одной из глобальных биологических угроз XXI века // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018. Т. 18. N 1. С. 50-56.

SUMMARY

PROSPECTS FOR PREVENTION OF RESISTANCE
OF MICROORGANISMS TO ANTIMICROBIAL AGENTSFedorova K.I., 2nd year student, Shtyrkhunova A.A., 2nd year student

Supervisor: Bogdanova O.Y., Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of Microbiology Department

(ORCID: 0000-0002-4492-6599, IstitinaResearcherID (IRID): 350661810)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14 Professor Popov St., St. Petersburg, bld.14, lit. A, Russian Federation

E-mail: kseniya.fedorova@spcpcu.ru

This article is devoted to the study of a global problem of antimicrobial resistance of microorganisms. The main purposes of our work are analysis of concept of microbial resistance to antimicrobial agents and search for rational approach to solution of this problem. This article provides relevant information on resistance and mechanisms of its formation in microorganisms, also describes a group of superbacteria resistant to many antimicrobial agents presented, and formulates measures to prevent resistance.

Keywords: *antibiotic resistance, mechanisms of resistance development, antibiotic resistant pathogenic bacteria, prevention.*

REFERENCES

1. Sarkisova V.V. [et al.]. Antibiotic resistance or the fight against the global threat of the XXI century // Science and innovation. 2022. Vol. 1(8). P. 232-241. (In Russ)
2. Kisil O. V. [et al.]. Development of antimicrobial therapy methods overcoming antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* // Acta Naturae (Russian version). 2020. Vol. 12(3-46). P. 34-45. (In Russ)
3. Namazova-Baranova L. S., Baranov A. A. Antibiotic resistance in the modern world // Pediatric pharmacology. 2017. Vol. 14(5). P. 341-354. (In Russ)
4. Zakharova O. I. [et al.]. Antibiotic resistance: evolutionary prerequisites, mechanisms, consequences // Agrarian science of the Euro-North-East. 2018. N 3(64). P. 13-21. (In Russ)
5. Vorobyeva L. L. Ways to solve antibiotic resistance in modern medicine // Digital Science. 2021. N 2. P. 4-16. (In Russ)
6. Orlova N. V. Antibiotic resistance and modern strategy of antibacterial therapy // Medical advice. 2022. Vol. 16(8). P. 89-97. (In Russ)
7. Mukhina E. G. [et al.]. The social problem of antibiotic resistance // Universum: medicine and pharmacology. 2017. N 6(40). P. 2. (In Russ)
8. Gusarov V. G. [et al.]. Antibiotic resistance: ways to solve the problem in a multidisciplinary hospital // Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov. 2014. Vol. 9(3). P. 108-112. (In Russ)
9. Yarets Yu. I. Pathogenic potential of escape group bacteria isolated from the Russian Academy of Sciences: characteristics of phenotypic and genotypic markers and the possibility of their practical application // Journal of Grodno State Medical University. 2022. Vol. 20(4). P. 400-413. (In Russ)
10. Komenkova T. S., Zaitseva E. A. Modern ideas about the mechanisms of resistance to antimicrobial drugs *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* // Antibiotics and chemotherapy. 2020. Vol. 65(11-12). P. 38-48. (In Russ)
11. Khairullina A.R., Khalilova A. O. Antibiotic resistance of bacteria of the genus *Staphylococcus* and *Enterococcus* isolated in clinics of St. Petersburg State Medical University // FORCIPE. 2020. Vol. 3(S). 2020. P. 482-483. (In Russ)
12. Anganova E. V. [et al.]. The state of antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2017. N 5. P. 70-77. (In Russ)
13. Kolotova O. N. [et al.]. Factors of resistance of *klebsiella pneumoniae* bacteria during the COVID-19 pandemic // Infection and immunity. 2022. Vol. 12(3). P. 563-568. (In Russ)
14. Lavrinenko A.V. Virulent *Acinetobacter baumannii* // Medicine and ecology. 2019. N 3 (92). P. 21-25. (In Russ)
15. Chebotar I. V., Bocharova Yu. A., Mayansky N. A. Mechanisms of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics and their regulation // Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2017. Vol. 19(4). P. 308-319. (In Russ)
16. Sukhina M. A. [et al.]. Mechanisms of antibacterial resistance of *Clostridium (clostridioides) difficile* // Experimental and clinical gastroenterology. 2018. N 12 (160). P. 70-79. (In Russ)
17. Vasilyeva N. V. [et al.]. The formation of resistance to azoles of the clinical isolate *Candida auris*—the causative agent of candidemia // Infectious diseases: News. Opinions. Training. 2020. Vol. 9(2-33). P. 70-76. (In Russ)
18. Dzhioev Yu. P. [et al.]. Analysis of the problem of «superbugs» and modern approaches to its solution // News of universities. Applied chemistry and biotechnology. 2019. Vol. 9 (4-31). P. 665-678. (In Russ)
19. Kulmagambetov I. R. [et al.]. Modern approaches to the control and containment of antibiotic resistance in the world // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2015. N 9-1. P. 54-59. (In Russ)
20. Davydov D. S. The national strategy of the Russian Federation for preventing the spread of resistance of pathogenic microorganisms to antimicrobial drugs: difficulties and prospects of containing one of the global biological threats of the XXI century. Prevention, diagnosis, treatment. 2018. Vol. 18(1). P. 50-56. (In Russ)

УДК 615:32

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИОННОГО МЕТОДА ДЛЯ ОЧИСТКИ ЭКСТРАКТА ИЗ ЯНТАРНОЙ ПУДРЫ

Федотова А.А., маг. 1 года обучения

Руководитель: Глазова Н.В., канд.хим.наук, доцент кафедры биотехнологии.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14 Российская Федерация

Е-mail: fedotova.aleksandra@spcru.ru

Очистка целевых биологически активных веществ (БАВ), содержащихся в экстракте из янтарной пудры, проводилась методом ультрафильтрации. Проведен подбор условий проведения процесса ультрафильтрации: выбор метода ультрафильтрации с наиболее оптимальным модулем ультрафильтрационной ячейки, сделан сравнительный анализ экстракта до очистки и после. Показано, что проведение процесса с использованием ультрафильтрационной установки Vivaflow 200 с модулем 5,000 MWCO позволяет достичь наибольшей степени очистки и концентрирования целевого БАВ.

Ключевые слова: янтарная пудра, экстракт, ультрафильтрация, тангенциальная фильтрация.

Одними из наиболее эффективных и современных методов тонкой очистки биологически активных веществ (БАВ) являются мембранные методы, а именно их разновидность – ультрафильтрация. Ультрафильтрация – процесс разделения высокомолекулярных и низкомолекулярных соединений в жидкой фазе с использованием селективных мембран, которые имеют способность пропускать преимущественно или только молекулы низкомолекулярных соединений, при этом высокомолекулярные соединения задерживаются на поверхности мембраны. В качестве движущей силы процесса ультрафильтрации выступает разность давлений (рабочего и атмосферного) по разные стороны поверхности полупроницаемой мембраны, значение давления, как правило, сравнительно низкое – 2-10 кгс/см². Ультрафильтрация бывает двух видов: тангенциальная и тупиковая. Тупиковая ультрафильтрация отличается простотой оформления процесса и экономичностью, однако, при этом методе может возникать нежелательный эффект концентрационной поляризации на поверхности мембраны, что снижает эффективность ее использования. При тангенциальной фильтрации же удается избежать данного эффекта, что позволяет жидкости распределяться равномерно над поверхностью мембраны и иметь достаточно высокую скорость течения. Таким образом, для очистки экстрактов в биотехнологической промышленности процесс ультрафильтрации позволяет значительно очистить фильтруемый экстракт. Мембрана при этом избирательна: целевой продукт проходит, а загрязнения и высокомолекулярные примеси задерживаются, что позволяет получить практически бесцветный, очищенный раствор. Поэтому применение мембранных методов очистки для выделения БАВ является актуальной задачей. [1]

Целью данной работы является подбор подходящего ультрафильтрационного модуля, исходя из молекулярной массы целевого БАВ, а также сравнение полученного фильтрата с исходным экстрактом.

Были поставлены следующие задачи:

- Подобрать оптимальный ультрафильтрационный модуль для повышения эффективности очистки экстракта;
- Провести сравнительный анализ полученного фильтрата и исходного экстракта по ряду интересующих параметров;
- Разработать методику регенерации мембраны после проведения процесса ультрафильтрации;

Материалы и методы. Объект исследования: экстракт, полученный из янтарной пудры.

Ультрафильтрационная установка Vivaflow 200 (производитель Sartorius), представленная на рисунке 1. Основные характеристики представлены в таблице 1.



Рисунок 1. Ультрафильтрационная установка Vivaflow 200

Таблица 1 – Основные технические характеристики установки тангенциальной фильтрации Vivaflow 200

Техническая характеристика	Диапазон
Номинальное отсечение по молекулярной массе, кДа	5,000
Габаритные размеры (Д×В×В), мм	126×138×38
Ширина, высота каналов, мм	10 0,4
Активная площадь фильтрующей мембраны, см ²	200
Материал мембраны	Полиэфирсульфон
Минимальный объем для рециркуляции, мл	≤ 20
Скорость перекачивания, мл/мин	200-400
Максимальное давление, бар	4
Максимальная температура, °С	60

Были использованы растворы: 0,5 мм раствор гипохлорита натрия в 0,5 м растворе гидроксида натрия, 10 % раствор этилового спирта

Результаты и обсуждение.

1.1. Подбор оптимального ультрафильтрационного модуля

В ходе подбора оптимального ультрафильтрационного модуля главным критерием была выбрана молекулярная масса. Из доступных ультрафильтрационных модулей с пределом отсечения по молекулярным массам в 50 000, 10 000 и 5 000 Да был выбран модуль с минимальным значением. Такой выбор обусловлен предыдущими исследованиями, в ходе которых было выяснено, что от высокомолекулярных примесей избавляются в ходе экстракции, а более низкомолекулярные вещества (преимущественно пептиды с молекулярной массой более 5 000 Да) необходимо удалить с помощью мембраны.

1.2. Подготовка ультрафильтрационного модуля к фильтрации

После сборки ультрафильтрационной установки (рис. 2) модуль предварительно промывался 500 мл дистиллированной воды. Жидкость прокачивалась со скоростью 200-400 мл/мин под давлением 2,5 бар, при этом, следили за отсутствием пузырьков воздуха в мембране. При наличии таковых систему промывали дистиллированной водой до полного их исчезновения. Наличие пузырьков в системе может привести к искажению результатов и снижению эффективности фильтрации.

1.3. Проведение процесса ультрафильтрации

Схема подключения линий питания и отвода, а также изображение движения потоков изображены на рисунке 2.

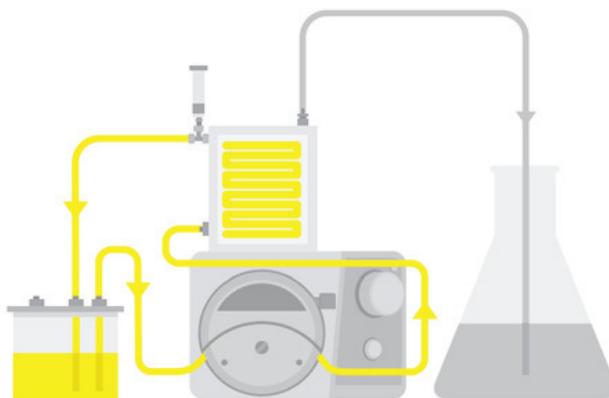


Рисунок 2. Схема ультрафильтрационной установки с изображением движения потоков

Для проведения фильтрации экстракта герметичную емкость заполняли 250 мл исходного раствора и прокачивали через мембрану под давлением 2,5 бар со скоростью 200-400 мл/мин. Процесс завершали по получению 30 мл концентрированного фильтрата. Стоит отметить, что объем задерживаемого объема в мембране ~ 30 мл. Поэтому при фильтрации экстракта, первые 25-30 мл фильтрата собирался в мерный цилиндр.

2. Сравнительный анализ полученного фильтрата и исходного экстракта.

Сравнение полученного фильтрата и исходного экстракта проводилось по трем параметрам: 1) цвет; 2) оптическая плотность; 3) устойчивость при дальнейшем хранении. На рисунке 3 представлен исходный экстракт, а на рисунке 4 – полученный фильтрат.

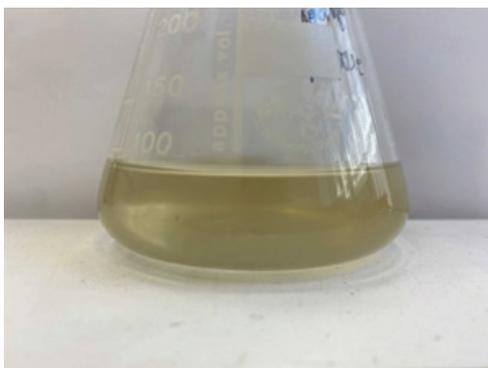


Рисунок 3. Вид исходного экстракта до проведения процесса ультрафильтрации



Рисунок 4. Вид полученного фильтрата после проведения процесса ультрафильтрации

В ходе сравнения было выяснено, что полученный фильтрат более прозрачный, обладает большей оптической плотностью в сравнении с исходным экстрактом. Такие данные говорят об эффективности фильтрации с помощью ультрафильтрационной установки Vivaflow 200, а также успешном концентрировании целевого БАВ. Кроме этого, в ходе длительного хранения обоих образцов при пониженной температуре (2...4 °С) было выяснено, что в отличие от исходного экстракта, фильтрат не кристаллизуется.

3. Регенерация мембраны после проведения процесса ультрафильтрации

После окончания работы на установке очистку мембраны проводили по специальной методике. Обработка мембраны проводилась в следующем порядке:

- 1) Промывка мембраны 200 мл дистиллированной воды под давлением 2,5 бар со скоростью 200-400 мл/мин;
- 2) Рециркуляция 0,5 м раствором гипохлорита натрия в 0,5 м растворе гидроксида натрия: 200 мл раствора рециркулировали в течение 30-40 минут со скоростью 50-100 мл/мин;
- 3) Рециркуляция 250 мл дистиллированной воды в течение 5-10 минут при той же скорости;
- 4) Промывка 500 мл дистиллированной воды.

После очистки модуль заполняли 10% раствором этилового спирта, закрывали входные порты питательной линии и фильтрата и помещали на хранение при температуре 4 °С.

Заключение. В ходе работы был подобран оптимальный ультрафильтрационный модуль. Проведен сравнительный анализ полученного фильтрата и исходного экстракта, который показал эффективность использования ультрафильтрационного метода очистки. А также разработана схема регенерации мембранного модуля после проведения процесса ультрафильтрации.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 62.00.00 Биотехнология
- 62.09.99 Прочие виды биотехнологического сырья
- 62.13.00 Биотехнологические процессы и аппараты

ЛИТЕРАТУРА

1. Глазова Н.В. [и др.]. Современные технологии выделения, очистки и модификации биотехнологических АФС (ферментов): монография. Москва: КНОРУС, 2019. 152 с.

SUMMARY

USING THE ULTRAFILTRATION METHOD FOR CLEANING THE EXTRACT FROM AMBER POWDER

Fedotova A.A., 1st year master student

Scientific supervisor: Glazova N.V., Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: fedotova.aleksandra@spcpu.ru

Purification of target biologically active substances (BAS) contained in the extract from amber powder was carried out by ultrafiltration. The selection of conditions for the ultrafiltration process was carried out: the choice of an ultrafiltration method with the most optimal module of the ultrafiltration cell, a comparative analysis of the extract before and after purification was made. It is shown that carrying out the process using the Vivaflow 200 ultrafiltration unit with a 5,000 MWCO module makes it possible to achieve the highest degree of purification and concentration of the target BAS.

Keywords: *amber powder, extract, ultrafiltration, tangential filtration.*

REFERENCES

1. Glazova N.V. [et al.]. Modern technologies of isolation, purification and modification of biotechnological AFS (enzymes): monograph. Moscow: KNORUS, 2019. 152 p. (in Russ)

УДК 57.085.23

РАЗРАБОТКА КОМПОЗИТНЫХ СКАФФОЛДОВ НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНА
ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Финк М.А., студ. 4 курса

Руководитель: Котова Н.В., кандидат химических наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: maksim.fink@pharminnotech.com

В современном мире в связи с тенденцией к росту техногенных катастроф и дорожно-транспортных происшествий, часто сопровождающихся травматическими повреждениями широко длинных трубчатых костей, проблема лечения дефектов костей стала актуальной проблемой современной травматологии и ортопедии.

Разработка тканеинженерных конструкций на основе коллагена способна ускорить процесс регенерации костной ткани, а возможность применения композитных скаффолдов на его основе позволяет решить недостатки связанные с ранней деградацией матрицы.

Ключевые слова: *костная регенерация, тканеинженерные конструкции, композитные скаффолды, регенеративная медицина.*

Методы восстановления структуры и функции трубчатых костей всегда были направлены на оптимизацию условий их регенерации. Однако лишь за счет постепенного изучения и осмысления анатомо-физиологических особенностей костной ткани стали разрабатываться такие методы лечения, которые создают наиболее адекватные условия для более быстрого и полноценного восстановления структуры костной ткани. При лечении дефектов костей используется 4 основных подхода: костная пластика невааскуляризованными ауто- или аллотрансплантатами, чрескостный остеосинтез, пластика васкуляризованными костными трансплантатами и трансплантация стволовых и прогениторных клеток костного мозга [1].

Целью настоящего исследования является изучение возможности применения композитных скаффолдов на основе коллагена для регенерации костной ткани.

Задачи исследования:

- изучить основные подходы к регенерации костной ткани;
- изучить факторы, детерминирующие оптимальное течение репаративной регенерации;
- изучить компоненты тканеинженерных конструкций для костной ткани;
- исследовать современные перспективы применения композитных скаффолдов для регенерации костной ткани.

Костная ткань в связи со своим высоким регенерационным потенциалом способна полностью восстановить достаточно большие объемы костного вещества [2]. В зависимости от обстоятельств, при которых протекает процесс физиологической регенерации, рассматривают ремоделирование зрелой и незрелой костной ткани. В первом случае обеспечивается постепенная локальная замена «изношенной» зрелой костной ткани без нарушения функции кости. Ремоделирование незрелой костной ткани – многоэтапный процесс, приводящий к «созреванию» кости при ее переходе от ретикулофиброзной к пластинчатой в результате роста и взросления организма и человека в целом [3].

Репаративная регенерация кости – это восстановление ткани после ее повреждения, то есть процесс сращения костных отломков. Репаративная регенерация всегда происходит в условиях нарушения функций органа (кости, конечности)

на фоне реактивной регионарной гиперваскуляризации. В этом состоит основное отличие репаративной от физиологической регенерации, хотя механизмы восстановления ткани у этих процессов едины [4]. В ходе физиологической и репаративной регенерации костной ткани протекают процессы на основе общих закономерностей, а потому можно говорить о качественном единстве этих механизмов.

В процессе репаративной регенерации, как и при физиологической, выделяют два этапа. На первом этапе образуется, а затем последовательно резорбируется ретикулофиброзная костная ткань. На втором этапе (адаптационном) под воздействием биомеханических факторов происходит ремоделирование ретикулофиброзной ткани в пластинчатую костную ткань [3]. В зависимости от завершенности этих двух этапов репаративная регенерация может быть полной или неполной. При полной регенерации (реституции) возмещенная ткань дефекта проходит адаптационный этап и в итоге полностью соответствует погибшей. При неполной репаративной регенерации (субституции) формирование новой костной ткани останавливается на первом этапе, дефект может заместиться только плотной волокнистой соединительной тканью – рубцом (патогенез ложного сустава) [2]. Степень полноты репаративной регенерации зависит от регенеративного потенциала костной ткани, а также от общих и местных факторов. К общим факторам можно отнести: возраст, питание, наличие хронических заболеваний и трофических нарушений (коморбидный фактор), гормональный фон, авитаминоз, состояние иммунной системы. К местным факторам, влияющим на процессы регенерации кости, относятся: сложность и степень смещения костных отломков (степень их репозиции) и стабильность их фиксации (прочность иммобилизации), а также наличие элементов дополнительной фиксации отломков и ее характер (виды остеосинтеза и хирургическая техника) [1]. На степень полноты репаративной регенерации в значительной степени также влияет тяжесть повреждения окружающих кость мягких тканей, нервов и сосудов.

Репаративная регенерация всегда включает [2]:

- процессы распада поврежденных клеток и межклеточного вещества;
- пролиферацию сохранивших жизнеспособность клеток и их дифференцировку;
- установление межклеточных связей (интеграцию);
- адаптационную перестройку регенерата.

Как уже отмечалось, в первой фазе (ранних посттравматических изменений) репаративной регенерации особую роль играет система формирования нового микроциркуляторного русла – неоваскулогенез или ангиогенез. Ангиогенез – это процесс образования новых кровеносных сосудов из существующей сосудистой системы. Выделяют следующие стадии неоваскулогенеза:

- увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны;
- миграция эндотелиальных клеток;
- пролиферация эндотелиальных клеток;
- «созревание» эндотелиальных клеток и ремоделирование сосудов.

Главным механизмом регуляции процессов неоваскулогенеза является высвобождение ангиогенных факторов, источниками которых могут быть эндотелиальные и тучные клетки, макрофаги и др. Под действием ангиогенных факторов происходит активация эндотелиоцитов (преимущественно в посткапиллярных венулах) и миграция их за пределы базальной мембраны с формированием ответвлений основных сосудов. Предполагается, что в механизме миграции эндотелиоцитов большое значение имеет активация экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, например E-селектина [5]. В стабильном состоянии эндотелиоциты не пролиферируют и лишь изредка делятся. Под действием ангиогенных факторов роста и цитокинов происходит активация пролиферации эндотелиоцитов, которая завершается ремоделированием сосуда, после чего вновь сформированный сосуд обретает стабильное состояние. Рост новых сосудов детерминирован балансом между его стимуляторами и ингибиторами.

Другим важным фактором, воздействующим на процессы регенерации кости, является степень репозиции костных отломков, стабильность их фиксации (прочность иммобилизации), а также вид остеосинтеза (накостный, интрамедулярный или внешний). Все эти факторы также связаны с неоваскулогенезом – при сохранении подвижности отломков отсутствуют оптимальные условия для формирования капиллярной сети. Качество иммобилизации и вид остеосинтеза также влияют на процессы ремоделирования соединительной ткани в межотломковой зоне.

Еще одним основным условием для оптимального течения репаративной регенерации и замещения дефекта костной ткани является наличие в межфрагментарной зоне оптимального пластического материала. В природе таким материалом служит гематома. В науке и клинической медицине для создания оптимального пластического материала с целью замещения дефекта костной ткани используют достижения регенеративной медицины, а такие имплантаты называют тканеинженерной конструкцией (ТИК).

Тканеинженерный продукт (конструкция) – это продукт, который содержит (либо состоит из них) ткани или клетки, которые были подвергнуты значительной обработке, либо такие ткани или клетки, которые не предназначены для применения у реципиента для выполнения той же основной функции, что и у донора; представлен как продукт, оказывающий эффект в отношении (или применяемый у людей с целью) регенерации, восстановления или замещения тканей человека. ТИК может содержать клетки или ткани человеческого или животного происхождения, либо те и другие одновременно. Он также может содержать дополнительные субстанции, такие как продукты клеток, биомолекулы, биоматериалы, химические вещества, скаффолды или матрицы. Продукты, не содержащие каких-либо жизнеспособных клеток или тканей, исключаются из данного определения [6]. К ТИК, применяемым для замещения дефекта ткани, предъявляют определенные требования. Такие ТИК должны соответствовать следующим критериям [7, 8]:

- биосовместимость изделия и продуктов его деструкции;

- наличие биостимулирующих свойств;
- возможность регулировать время биодеградации;
- способность к неоваскуляризации и неоиннервации;
- выполнение функции каркаса и питательной среды для клеточных компонентов;
- наличие адгезивных свойств к клеточным культурам и стимулирование их пролиферации;
- возможность стерилизации без изменения медико-технических свойств конечного продукта.

ТИК для замещения дефекта кости должны включать в себя [9]:

- тканеспецифические клетки, способные формировать функционирующий внеклеточный матрикс;
- биоактивные молекулы (цитокины, факторы роста), которые оказывают биостимулирующее действие на клетки поврежденной ткани;
- биодеградируемый носитель (матрикс) для трансплантации клеток.

Необходимо отметить, что элементом ТИК могут быть не только зрелые специфические клетки, но и стволовые или прогениторные клетки [10]. Однако и те и другие нуждаются в своем специфическом микроокружении, так как при его отсутствии клетка любой дифференцировки будет неспособна к пролиферации. При таком подходе, довольно важную роль в пролиферации клетки и регенерации ткани играет внеклеточный матрикс и его компоненты. Внеклеточный матрикс (ВКМ) – набор определенных внеклеточных белков, продуцируемых клетками данной ткани, которые создают структуру ткани и являются необходимым компонентом микроокружения. Контакт с внеклеточным матриксом контролирует многие функции клеток, включая пролиферацию и миграцию [6]. В матриксе действуют многочисленные ферменты, при каталитическом участии которых происходит формирование секретированных клетками макромолекул и образование более сложных супрамолекул (в том числе коллагена). Через матрикса, от клетки к клетке, переносятся сотни небольших сигнальных белковых молекул – факторы роста, интерлейкины, цитокины и др.

Биоактивные молекулы, которые оказывают биостимулирующее действие на клетки поврежденной ткани, имеют общую схему действия: после выделения из клетки по внеклеточному матриксу путем диффузии молекулы взаимодействуют с комплементарными рецепторами на поверхности клеток. Через элементы внутриклеточной трансдукции сигнал передается на ядро, где активируются соответствующие гены. Полипептиды способны осуществлять контролируемую стимуляцию роста, пролиферации и дифференцировки клетки. Играют ключевую роль в межклеточной сигнализации, дифференцировке стволовых клеток, участвуют в биорегуляции, хеморегуляции, иммунорегуляции, поддерживают клеточный баланс органов и тканей в организме, запускают различные биохимические реакции (например, синтез коллагена) [2]. Полипептиды обладают широким спектром биологического действия на клетки способны стимулировать или ингибировать митогенез, хемотаксис, дифференцировку. В последнее время внимание ученых в области регенеративной медицины обратили на себя секретлируемые мезенхимными стволовыми клетками (МСК) внеклеточные везикулы, которые могут обеспечивать долговременные регенеративные эффекты. По мнению некоторых ученых, ключевыми активными компонентами внеклеточных везикул являются регуляторные микро-РНК [11].

Скаффолд – это [6]:

- каркас, носитель или матрица для облегчения миграции, связывания или переноса клеток или биологически активных агентов;
- каркас, трехмерная структура для заселения и культивирования клеток с целью пространственного формирования будущего клеточного органа или его фрагмента для трансплантации.

Скаффолды могут быть натуральными или синтетическими. Материалы, применяемые для замещения дефектов с помощью скаффолдов [12, 13, 14]:

- природные полимеры, или биомиметики (коллаген, целлюлоза, фибронектин, хитозан, альгинат и агароза, фибрин);
- синтетические полимеры (полилактид (PL), полигликолид (PGL), поликапролактон (PCL), полиэтиленгликоль (PEG));
- биокерамика (гидроксиапатит ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_6$), трикальций фосфат, биоактивные стекла (биоситаллы));
- комбинация материалов.

По данным лабораторных и экспериментальных исследований, процесс интеграции живой ткани организма в пластический материал различается в зависимости от его состава и физико-химических свойств. Неорганические имплантаты интегрируются в кость за счет адсорбции на их поверхности ионов и протеннов с последующим формированием био пленки и адгезией клеток [8]. Органические имплантаты интегрируются в кость и замещают дефект ткани за счет прорастания сосуда вглубь ткани имплантата [1]. Такой механизм интеграции, основанный на постепенном замещении имплантата нативной тканью, является наиболее предпочтительным, поэтому использование тканеинженерных конструкций на основе природных полимеров (биомиметиков) перспективное направление биоинженерии.

Биомиметик – материал, структурно или химически аналогичный определенному компоненту ткани, который может применяться для производства продуктов, использование которых основано на характеристиках данной ткани [6]. Принимая во внимание, что органический компонент костной ткани составляет 45% от всего объема и на 85-90% состоит из коллагена, можно выдвинуть гипотезу о том, что матрица тканеинженерной конструкции на основе коллагена при определенных условиях может благоприятно влиять на процесс остеорегенерации. Если организм человека рассматривать с точки зрения биохимии, то ВКМ является биожидкостью, в которой выделяют растворитель (это вода с минеральными солями) и высокомолекулярные соединения (полимеры) – по большей части коллаген. В ходе химического или физического воздействия на коллаген возможно изменение структуры и формы белка (конформации) полимеризации. В результате полимеризации молекулы коллагена вступают во взаимодействие между собой и

образуют прочную полимерную систему с объемной (3D) формой [8]. Такая матрица способна менять свою консистенцию от жидкой до желеобразной без нарушения решетчатой структуры, а в нормальном состоянии имеет гелеобразную форму [15]. Вышеописанные свойства гидрогелей придают матрице стабильность и контролируемую резорбцию, а природная биоактивность коллагена способствует неоангиогенезу и пролиферации клеток с остеогенным потенциалом [16]. Тканеинженерные конструкции, построенные на основе коллагеновых гидрогелей, имеют хорошие перспективы для практического применения в ходе замещения дефектов костной ткани. Особый интерес к тканеинженерным конструкциям представляет возможность внедрять в структуру скаффолов любые активные субстанции. Известны работы над конструкциями, содержащими субстанции с антирадикальной и антиоксидантной активностью для применения на раневой поверхности тканей.

Заключение. Как уже было отмечено, идея применения различных биоматериалов для замещения дефектов ткани активно развивается и находит свое практическое применение в самых различных областях медицины (прежде всего это косметология, стоматология, челюстно-лицевая хирургия) [17]. Современные знания в области регенеративной медицины позволяют применять на практике возможности тканевой инженерии. Например, моделирование микроокружения МСК является перспективным подходом в развитии скаффолд-технологий [7]. При лечении пациентов с дефектом кости можно использовать коллагеновый биомиметик внеклеточного матрикса и биоактивные стекла – таким образом формируют тканеинженерную конструкцию (скаффолд) [18]. Теоретическим обоснованием сочетания указанных компонентов материалов является способность МСК к быстрой адгезии к поверхности культуральных сред, а также эффект интеграции и связывания внеклеточным матриксом всех составляющих элементов тканевых ниш МСК [19, 20]. С другой стороны, контролируемая резорбция используемого коллагенового биомиметика в области имплантации предположительно вызывает ответ от МСК/перицитов в виде их рекрутинга и миграции в зону повреждения с одновременной их экспрессией биоактивных молекул, что также положительно сказывается на репаративной регенерации дефекта кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гололобов В. Г. Костная ткань – повреждение – регенерация. Закономерные процессы посттравматического остеогенеза // Вопросы морфологии XXI века. 2010. С. 90-95.
2. Циган Е. Н., Деев Р. В. Морфофункциональные основы остеопороза: монография. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова. 2005. 116 с.
3. Омеляненко Н. П. Соединительная ткань: (гистофизиология и биохимия): монография. Москва: Изд-во «Известия». 2009. Т. 1. 378 с.
4. Корж Н. А., Радченко В. А., Кладченко А. А., Малышкина С. В. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль индукции и кодукции в остеогенезе // Ортопедия, травматология и протезирование. 2003. Т. 2. С. 150-157.
5. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine // Nature. 2005. Vol. 438(7070). P. 932-936. doi.org/10.1038/nature04478
6. Аюпян Ж. А. [и др.]. Справочник международных терминов, применяемых в биомедицине. Можайск: Можайский полиграфический комбинат, 2019. 256 с.
7. Стогов М. В., Кононович Н. А., Насокин А. Н. Особенности остеорепаративных процессов при заживлении экспериментальных переломов с различной степенью травматизации костного мозга // Гений ортопедии. 2008. N 2. С. 5-8.
8. Wong S. W. [et al.]. Controlled deposition of 3D matrices to direct single cell functions // Advanced Science. 2020. Vol. 7(20). P. 2001066. doi.org/10.1002/advs.202001066
9. Севастьянов В. И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014. Т. 16. N 3. С. 93-108.
10. Дергилев К. В. [и др.]. Применение тканеинженерных конструкций на основе пластов клеток для восстановления тканей и органов // Гены и клетки. 2016. Т. 11. N 3. С. 23-32.
11. Fang S. [et al.]. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs suppress myofibroblast differentiation by inhibiting the transforming growth factor- β /SMAD2 pathway during wound healing // Stem cells translational medicine. 2016. Vol. 5(10). С. 1425-1439. doi.org/10.5966/sctm.2015-0367
12. Bhumiratana S., Vunjak-Novakovic G. Concise review: personalized human bone grafts for reconstructing head and face // Stem cells translational medicine. 2012. Vol. 1(1). С. 64-69. doi.org/10.5966/sctm.2011-0020
13. Campiñez M. D. [et al.]. A new biodegradable polythiourethane as controlled release matrix polymer // International journal of pharmaceutics. 2015. Vol. 480(1-2). С. 63-72. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.01.011
14. Gandhimathi C. [et al.]. Biomimetic hybrid nanofibrous substrates for mesenchymal stem cells differentiation into osteogenic cells // Materials Science and Engineering: C. 2015. Vol. 49. С. 776-785. doi.org/10.1016/j.msec.2015.01.075
15. Lenzini S. [et al.]. Matrix mechanics and water permeation regulate extracellular vesicle transport // Nature nanotechnology. 2020. Vol. 15(3). С. 217-223. doi.org/10.1038/s41565-020-0636-2
16. Xin S., Gregory C. A., Alge D. L. Interplay between degradability and integrin signaling on mesenchymal stem cell function within poly (ethylene glycol) based microporous annealed particle hydrogels // Acta biomaterialia. 2020. Vol. 101. С. 227-236. doi.org/10.1016/j.actbio.2019.11.009
17. Willerth S. M., Sakiyama-Elbert S. E. Approaches to neural tissue engineering using scaffolds for drug delivery // Advanced drug delivery reviews. 2007. Vol. 59(4-5). С. 325-338. doi.org/10.1016/j.addr.2007.03.014
18. Bellucci D. [et al.]. A revised replication method for bioceramic scaffolds // Bioceramics Development and Applications. 2011. Vol. 1. P. 1-8. doi.org/10.4303/bda/D110401

19. Xiao W. [et al.]. Cellular and molecular aspects of bone remodeling // Tooth movement. 2016. Vol. 18. C. 9-16. doi.org/10.1159/000351895
20. Surguchenko V. A. [et al.]. The cell-engineered construct of cartilage on the basis of biopolymer hydrogel matrix and human adipose tissue mesenchymal stromal cells (in vivo study) // J. Biomed. Mater. Res. A. 2015. Vol. 103(2). P. 463-470. doi.org/10.1002/jbm.a.35197

SUMMARY

DESIGN OF COLLAGEN-BASED COMPOSITE SCAFFOLDS FOR BONE TISSUE REGENERATION

Fink M.A., 4th year student

Supervisor: **Kotova N.V.**, candidate of chemical sciences, docent

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: maksim.fink@pharminnotech.com

In the modern world, due to the increasing tendency of technogenic accidents and traffic accidents, often accompanied by traumatic injuries of wide long tubular bones, the problem of bone defects treatment has become an urgent issue of modern traumatology and orthopedics.

The design of tissue-engineered structures based on collagen can accelerate the process of bone tissue regeneration, and the possibility of using composite scaffolds based on it allows solving the drawbacks associated with early matrix degradation.

Keywords: *bone regeneration, tissue-engineered structures, composite scaffolds, regenerative medicine.*

REFERENCES

- Gololobov V. G. Bone tissue – damage – regeneration. Regular processes of posttraumatic osteogenesis // Questions of morphology of the XXI century. 2010. P. 90-95.
- Tsygan E. N., Deev R. V. Morphofunctional foundations of osteoporosis: monograph. St. Petersburg: Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 2005. 116 p.
- Omelianenko N. P. Connective tissue: (histophysiology and biochemistry): monograph. Moscow: Izvestia Publishing House, 2009. Vol. 1. 378 p.
- Korzh N. A., Radchenko V. A., Gladchenko L. A., Malyshkina S. V. Implantation materials and osteogenesis. The role of induction and conduction in osteogenesis // Orthopedics, traumatology and prosthetics. 2003. Vol. 2. C. 150-157.
- Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine // Nature. 2005. Vol. 438(7070). P. 932-936. doi.org/10.1038/nature04478
- Hakobyan J. A. [et al.]. Handbook of international terms used in biomedicine. Mozhaisk: Mozhaisk Printing Plant, 2019. 256 p.
- Stogov M. V., Kononovich N. A., Nasedkin A. N. Features of osteoreparative processes in the healing of experimental fractures with varying degrees of bone marrow traumatization // Genius of orthopedics. 2008. N 2. P. 5-8.
- Wong S. W. [et al.]. Controlled deposition of 3D matrices to direct single cell functions // Advanced Science. 2020. Vol. 7(20). P. 2001066. doi.org/10.1002/adv.202001066
- Sevastianov V. I. Technologies of tissue engineering and regenerative medicine // Bulletin of Transplantology and Artificial Organs. 2014. Vol. 16(3). P. 93-108.
- Dergilev K. V. [et al.]. Application of tissue engineering structures based on cell layers for tissue and organ repair // Genes and cells. 2016. Vol. 11(3). P. 23-32.
- Fang S. [et al.]. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs suppress myofibroblast differentiation by inhibiting the transforming growth factor- β /SMAD2 pathway during wound healing // Stem cells translational medicine. 2016. Vol. 5(10). C. 1425-1439. doi.org/10.5966/sctm.2015-0367
- Bhumiratana S., Vunjak-Novakovic G. Concise review: personalized human bone grafts for reconstructing head and face // Stem cells translational medicine. 2012. Vol. 1(1). C. 64-69. doi.org/10.5966/sctm.2011-0020
- Campiñez M. D. [et al.]. A new biodegradable polythiourethane as controlled release matrix polymer // International journal of pharmaceutics. 2015. Vol. 480(1-2). C. 63-72. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.01.011
- Gandhimathi C. [et al.]. Biomimetic hybrid nanofibrous substrates for mesenchymal stem cells differentiation into osteogenic cells // Materials Science and Engineering: C. 2015. Vol. 49. C. 776-785. doi.org/10.1016/j.msec.2015.01.075
- Lenzini S. [et al.]. Matrix mechanics and water permeation regulate extracellular vesicle transport // Nature nanotechnology. 2020. Vol. 15(3). C. 217-223. doi.org/10.1038/s41565-020-0636-2
- Xin S., Gregory C. A., Alge D. L. Interplay between degradability and integrin signaling on mesenchymal stem cell function within poly (ethylene glycol) based microporous annealed particle hydrogels // Acta biomaterialia. 2020. Vol. 101. C. 227-236. doi.org/10.1016/j.actbio.2019.11.009
- Willerth S. M., Sakiyama-Elbert S. E. Approaches to neural tissue engineering using scaffolds for drug delivery // Advanced drug delivery reviews. 2007. Vol. 59(4-5). C. 325-338. doi.org/10.1016/j.addr.2007.03.014
- Bellucci D. [et al.]. A revised replication method for bioceramic scaffolds // Bioceramics Development and Applications. 2011. Vol. 1. P. 1-8. doi.org/10.4303/bda/D110401

19. Xiao W. [et al.]. Cellular and molecular aspects of bone remodeling // Tooth movement. 2016. Vol. 18. С. 9-16. doi.org/10.1159/000351895
20. Surguchenko V. A. [et al.]. The cell-engineered construct of cartilage on the basis of biopolymer hydrogel matrix and human adipose tissue mesenchymal stromal cells (in vivo study) // J. Biomed. Mater. Res. A. 2015. Vol. 103(2). P. 463-470. doi.org/10.1002/jbm.a.35197

УДК 581.6:577.13

ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ РАСТЕНИЙ РОДА *VITEX*

Хван А.Э., студ. 4 курса, Мусинская М.А., маг. 1 года обучения

Руководители: Некрасова Е.В., старший преподаватель кафедры биотехнологии,

Володина С.О., к.б.н., доцент кафедры биотехнологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: alina.hvan@spcpu.ru

В ходе данной работы получены данные сравнительного содержания полифенолов и флавоноидов в различных видах растений рода *Vitex* L.

Ключевые слова: *Vitex agnus-castus*, *Vitex negundo*, *Vitex triplinata*, полифенолы, флавоноиды, растительное сырье.

С древних времен люди использовали растения для лечения болезней. Научные исследования растительного сырья подтвердили их терапевтическую эффективность вследствие огромного разнообразия вторичных метаболитов в его составе. Лекарственные средства на основе растительного сырья широко используется в медицине. Как правило, они обладают меньшей токсичностью и минимальным проявлением побочных реакций. Кроме того, фитопрепараты могут применяться для устранения симптоматических проявлений, а также использоваться в комплексной терапии патологических процессов при хроническом течении заболевания. Перед использованием того или иного растительного сырья в фармацевтической промышленности необходимо знать его фитохимический состав и содержание вторичных метаболитов для оценки фармакологической активности будущих лекарственных препаратов [1].

В данной работе объектами исследования являлись растения рода *Vitex* (Витекс) из семейства *Lamiaceae* (Яснотковых) или *Labiatae* (Губоцветных), который насчитывает 250 видов, распространенных по всему миру. Растения рода *Vitex* содержат различные биологически активные вещества, такие как эфирные масла, придоиды, полифенолы, циклические дитерпены, органические кислоты, флавоноиды и другие вещества вторичного обмена и обладают обезболивающим, противовоспалительным, вазопротекторным, противомикробным, антипролиферативным, противоопухолевым и антиоксидантным свойствами [2].

Целью настоящего исследования является сравнительное изучение содержания полифенолов и флавоноидов в пяти видах *Vitex*: *V. agnus-castus*, *V. negundo*, *V. triplinata*, *V. canescens*, *V. rotundifolia*.

Vitex agnus-castus (витекс священный), широко известный как целомудренное дерево, представляет собой красивое маленькое лиственное дерево или большой кустарник с эффектными летними цветами, широко распространен по берегам рек и побережий в Средиземноморье, Южной Европе и Центральной Азии. Он представляет собой раскидистое растение высотой 3-6 м и примерно столько же в ширину. Листья 7,6-10 см в диаметре, пальчато-сложные с 5-7 пальчатыми листочками. Листва ароматная, обычно от серо-зеленого до темно-зеленого сверху и светлее снизу. Разветвленные соцветия образуются на новой древесине в конце весны и в начале лета и спорадически цветут до начала осени. Он также ароматен и привлекает пчел-опылителей и колибри. За цветами следует плод, содержащий четыре семени, которые иногда используются в качестве приправы, подобно черному перцу (еще одно из распространенных названий этих видов – монашеский перец). Цвет цветов варьируется от фиолетового до синего и темно-фиолетового.

Vitex negundo распространен по всему миру, в основном встречается в Пакистане, Индии и Шри-Ланке. Он имеет крупные и прямостоячие ароматные кустарники, вырастающие до 2–5 м в высоту. Листья с пятью листочками в пальчатом расположении, острые верхушечные листочки (16-32 мм) с черешком длиной 1-1,3 см, ланцетные, длиной 4-10 см, снизу опушенные и заостренные с обоих концов. Голубовато-фиолетовые цветки многочисленные. Плоды сочные, черные при созревании, округлые, диаметром около 4 мм.

Vitex triplinata – кустарники или деревья 4-8 м высотой. Ветви серо-коричневые; веточки в сухом состоянии черно-фиолетовые, заметно чечевицеобразные. Листья трехлисточчатые; черешок 2-5 мм; листочки узкоэллиптические, узкояйцевидные, яйцевидные или обратнояйцевидные, голые, зеленоватые и желтые железистые, основание от клиновидного до полукруглого, край цельный, верхушка имеет вид от остроконечного до заостренного; центральный листочек от 3 до 11 в длину и 2-4 см в ширину. Плоды черные в сухом виде, шаровидные, около 1 см в диаметре. *Vitex triplinata* произрастает в Камбодже, Лаосе, Таиланде, Вьетнаме и на острове Хайнань.

Vitex canescens – деревья 3-15 м высотой; кора черно-бурая. Веточки густо опушенные, серо-желтые. Листья 3-5-листочковые; черешок 7-10 см; листочки эллиптически-ланцетные, эллиптические или яйцевидные, от 6 до 18 в длину и 2,5-9 см в ширину, густо опушенные, основание от клиновидного до полукруглого, край цельный или волнистый, вершина остроконечная.

Vitex rotundifolia – раскидистый куст, который может достигать 1,5 м в высоту, хотя обычно его высота составляет от 0,5 до 1 м высотой. Листья ароматные, усиливаются при измельчении. Большинство листьев простые, но иногда они могут быть пальмовыми трехлиственными или двухлиственными. Листья от 2 до 6,5 см в длину и 1-4,5 см в ширину. Поля листа цельные. Форма листа варьируется от яйцевидной до обратнойяйцевидной с острым основанием и тупой вершиной. Иногда верхушки листьев острые или выемчатые. Верхние поверхности листьев темно-зеленые, а нижние поверхности листьев имеют цвет от серебристого до белого и светло-зеленого; все поверхности листьев войлочные. Основания черешка обычно несколько пурпурные и имеют длину от 0 до 1 см. Плоды – шаровидные костянки, которые пока незрелые имеют зеленую окраску, по мере созревания окраска плодов меняется от желто-красного до голубовато-черного цвета.

Полифенолы составляют основную долю продуктов вторичного метаболизма растений. Они являются метаболитами, содержащими бензольное кольцо с несколькими гидроксильными группами. Полифенолы, являясь компонентами растений, участвуют во многих процессах жизнедеятельности, а именно в процессах дыхания, окислительно-восстановительных и защитных реакциях. Широкий спектр природных антиоксидантов представлен полифенолами, присутствующими в лекарственных растениях. Данные метаболиты обладают также противовоспалительным, антимикробным и спазмолитическим действиями [3].

Флавоноиды представляют собой биологически активные вещества природного происхождения, содержащиеся в различных растениях, имеющих полифенольную структуру. Они обладают многими биологически активными свойствами, включая противовоспалительную, антибактериальную, антиканцерогенную и антиапоптотическую активность, которые снижают риск развития рака, сердечных заболеваний и других расстройств. Флавоноиды можно разделить на семь подклассов в зависимости от типа задействованного гетероцикла: флавонолы (кемпферол, кверцетин, мирицетин и физетин), флавоны (лютеолин, апигенин и тангеритин), флаваноны (гесперитин, нарингенин и эриодиктиол), флаванолы (катехины и проантоцианидины), антоцианы, изофлавоны и халконы.

Флавоноиды также служат природными антиоксидантами, поскольку они содержат несколько гидроксильных групп в качестве основных антиоксидантных активных групп. Гидроксильные группы в бензольном кольце образуют стабильные семихиноновые радикалы после потери атома H, обрывая цепную реакцию свободных радикалов. Таким образом, количество гидроксильных групп в экстракте флавоноидов и их положение тесно связаны с их антиоксидантной активностью [4].

В процессе жизнедеятельности в организме протекают окислительно-восстановительные реакции и образуются свободные радикалы, которые негативно сказываются на здоровье человека. Активные формы кислорода запускают в клетках разнообразные свободнорадикальные окислительные реакции, целью которых являются жизненно-важные мишени [5]. Для регулирования уровня содержания свободных радикалов в организме присутствуют такие вещества, как антиоксиданты, источником которых выступают растения. Антиоксиданты способны нейтрализовать свободные радикалы, воздействуя на клеточную мембрану и окислительно-восстановительные процессы, что оказывает положительный эффект на здоровье человека.

На сегодняшний день широко используются препараты на основе лекарственного растительного сырья, содержащего широкий спектр веществ, обладающих антиоксидантной активностью.

Материалы и методы. Объекты исследования – образцы растений *V. agnus-castus*, *V. negundo*, *V. triplinata*, *V. canescens*, *V. rotundifolia*, предварительно высушенные при температуре 50 °С и измельченные до однородного состояния.

В качестве экстрагента использовали 70 %-ный водный раствор этилового спирта. Для приготовления экстрактов 0,5 г навески измельченных листьев помещали в коническую колбу, после чего дозатором добавляли 5 мл раствора этилового спирта. Спустя сутки содержимое фильтровали через бумажный фильтр. После чего фильтраты разводили для приготовления рабочих растворов.

Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре марки Shimadzu UV mini 1240.

Определение полифенолов в экстрактах растений проводили спектрофотометрическим методом. Количественное определение общей суммы полифенольных соединений в пересчете на галловую кислоту определяется согласно методике, основанной на образовании окрашенных продуктов окисления полифенолов с реактивом Фолина-Чокальтеу в щелочной среде, образуемой насыщенным раствором карбоната натрия, при длине волны 765 нм. В качестве внутреннего стандарта использовали галловую кислоту. Данная методика является высокоспецифичной и включена в ГФ РФ XIV изд.

Содержание флавоноидов определяли спектрофотометрическим методом на, основанном на определении оптической плотности комплексов, образующихся при взаимодействии флавоноидов с хлоридом алюминия. В качестве стандарта использовали кверцетин. Определение массовой доли суммы флавоноидов в водно-спиртовых экстрактах растений рода *Vitex* в пересчете на кверцетин проводили при длине волны 410 нм.

Результаты и обсуждение. В работе были проведены исследования по определению содержания полифенолов и флавоноидов спектрофотометрическим методом в образцах листьев растений *V. agnus-castus*, *V. negundo*, *V. triplinata*, *V. canescens*, *V. rotundifolia*. Суммарное содержание полифенольных соединений и флавоноидов представлено в таблице и на рис. 1, 2.

Таблица – Суммарное содержание полифенолов в пересчете галловую кислоту (г/кг) и флавоноидов (%) в пересчете на кверцетин в образцах растений рода *Vitex*

№	Вид	Содержание полифенолов, г/кг	Содержание флавоноидов (%)
1	<i>V. agnus-castus</i>	1405,43±103,69	35,8±1,3
2	<i>V. negundo</i>	963,85±98,72	18,9±4,2

№	Вид	Содержание полифенолов, г/кг	Содержание флавоноидов (%)
3	<i>V. tripinnata</i>	663,85±80,03	7,3±1,5
4	<i>V. canescens</i>	279,49±13,18	8,8±2,3
5	<i>V. rotundifolia</i>	1060,23±70,81	24,7±2,7

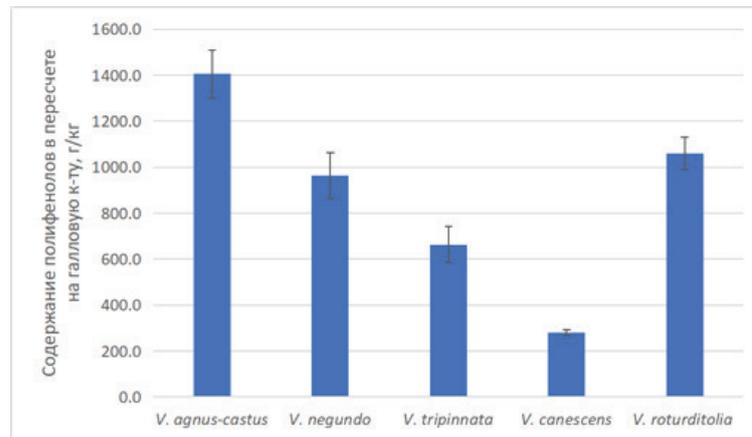


Рисунок 1. Суммарное содержание полифенолов в спиртовых экстрактах растений рода *Vitex*

Как следует из полученных данных, по сравнению с другими видами витексов наибольшее количество полифенолов содержится в экстрактах листьев *V. agnus-castus* и *V. rotundifolia*. Наименьшее количество полифенолов содержится в листьях *V. canescens*.

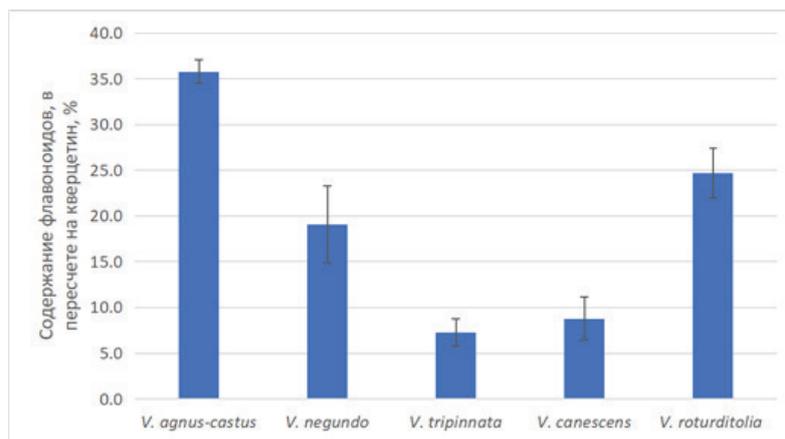


Рисунок 2. Суммарное содержание флавоноидов в спиртовых экстрактах растений рода *Vitex*

По результатам полученных данных, наибольшее количество флавоноидов содержится в экстракте листьев *V. agnus-castus*. Наименьшее количество флавоноидов содержится в листьях *V. canescens* и *V. tripinnata*.

Заключение. В ходе данного исследования было проведено сравнительное изучение содержания полифенолов и флавоноидов в экстрактах листьев растений *V. agnus-castus*, *V. negundo*, *V. tripinnata*, *V. canescens*, *V. rotundifolia*:

1. Отмечено, что наибольшее содержание полифенолов содержится в экстрактах листьев *V. agnus-castus* и *V. rotundifolia*, в то время как *V. canescens* отличается наименьшим содержанием полифенольных соединений.

2. Наибольшее количество флавоноидов содержится в экстракте листьев *V. agnus-castus*, а наименьшее их содержание в листьях *V. canescens* и *V. tripinnata*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Очагова А. Ю., Некрасова Е. В. Иридоиды растений рода *Vitex* L. (Lamiaceae) // Молодая фармация – потенциал будущего: сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 апреля 2022 года. Санкт-Петербург, 2022. С. 538-541.
2. Meena A. K., Singh U., Yadav A. K., Singh B., Rao M. M. Pharmacological and phytochemical evidences for the extracts from plants of the genus vitex – a review // International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2010. Vol. 2(1). P. 1–9.
3. Hano C., Tungmunthum D. Plant polyphenols, more than just simple natural antioxidants: oxidative stress, aging and age-related diseases // Medicines (Basel, Switzerland). 2020. N 7(5). P. 26.
4. Huang X. [et al] Effect of irradiation treatment on the functional properties of flavonoid extracts // Applied Food Research. 2023. Vol 3 (1). P. 100277.

5. Мальцева Е. М., Егорова Н. О., Егорова И. Н., Мухамадияров Р. А. Антиоксидантная и антирадикальная активность *in vitro* экстрактов травы *Sanguisorba Officinalis L.*, собранной в различные фазы развития // Медицина в Кузбассе. 2017. N 16. С. 32-38.

SUMMARY

SECONDARY METABOLITES OF PLANTS OF THE GENUS VITEX

Khvan A.E., 4th year student, **Musinskaya M.A.**, master's student 1 years of study
Supervisors: **Volodina S. O.**, Ph.D. of Biological Sciences, Associate Professor of Biotechnolog,
Nekrasova E.V., Senior Lecturer, Department of Biotechnology
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation
E-mail: alina.hvan@spcpcu.ru

In the course of this work, data were obtained from a comparative analysis of various plant species of the genus *Vitex L.* on the content of polyphenols and flavonoids.

Keywords: *Vitex agnus-castus*, *Vitex negundo*, *Vitex tripinnata*, polyphenols, flavonoids, vegetable raw materials.

REFERENCES

1. Ochagova A. Yu., Nekrasova E.V. Iridoids of plants of the genus *Vitex L.* (Lamiaceae) // Young pharmacy – the potential of the future: collection of materials of the XII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation, St. Petersburg, March 14 – April 18, 2022. Saint Petersburg, 2022. P. 538-541 (In Russ.)
2. Meena A. K., Singh U., Yadav A. K., Singh B., Rao M. M. Pharmacological and phytochemical evidences for the extracts from plants of the genus vitex – a review // International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2010. Vol. 2(1). P. 1–9.
3. Hano C., Tungmunnithum D. Plant polyphenols, more than just simple natural antioxidants: oxidative stress, aging and age-related diseases // Medicines (Basel, Switzerland). 2020. N 7(5).P. 26.
4. Huang X. [et al] Effect of irradiation treatment on the functional properties of flavonoid extracts // Applied Food Research. 2023. Vol 3 (1). P. 100277
5. Malceva E. M., Egorova N. O., Egorova I. N., Mukhamadiyarov R. A. Antioxidant and antiradical activity *in vitro* of herb extracts of *Sanguisorba officinalis L.*, gathered in various development stages // Medicine in Kuzbass. 2017. N 16. P. 32-38 (In Russ.)

УДК 602.4:606:663.1:579.66

МОРФОЛОГО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВЫХ ШТАММОВ АГАРИКОМИЦЕТОВ

Чернышенко В.С., студ. 4 курса

Руководители: **Псурцева Н.В.**, к.б.н., ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией биохимии грибов БИН РАН,
Гурина С.В., к. б. н., доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
БИН РАН

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 2, литера В, Российская Федерация

E-mail: Valeriya.Chernyshenko@spcpcu.ru

В результате исследования ростового и ферментативного потенциалов штаммов грибов порядка Agaricales (класс *Agaricomycetes*, отдела *Basidiomycota*), собранных и выделенных в чистую культуру на территории Приморского края в 2021 г, для дальнейшей работы были выбраны наиболее перспективные штаммы. Проведено глубинное культивирование в жидкой среде, рассчитаны выходы биомассы на последний день культивирования. Проведен опыт по определению количества потребленной глюкозы и изменение рН-среды в конце культивирования. Проведено исследование антимикробной и протеолитической активностей. На основании полученных результатов были выбраны штаммы базидиомицетов, которые имеют наиболее выраженный ростовой и биосинтетический потенциал для дальнейшего их исследования и использования в качестве продуцентов биологически активных веществ.

Ключевые слова: *агарикомицеты*, накопление биомассы, биосинтетическая активность, протеолитическая активность, полисахариды.

Грибы – уникальный источник природных биологически активных соединений. Быстрое накопление биомассы и продуцирование различных биологически активных веществ, применение которых возможно во многих областях медицины, сделали базидиомицеты важными объектами биотехнологических исследований [1]. Более 50 видов базидиальных грибов, обладающих лекарственными свойствами, годами активно применяются в традиционной китайской медицине. Однако, применение грибных препаратов в России не распространено. Несмотря на наличие у многих базидиомицетов

перспективных фармакохимических свойств и биологической активности широкого спектра действия, только чуть более десятка лекарственных грибов используется или активно изучается.

Многие базидиальные грибы содержат биологически активные противоопухолевые и иммуностимулирующие полисахариды различного типа, которые экстрагируются горячей водой, а также ряд полисахаридов, обладающих гепатопротекторными свойствами [3]. При этом полисахариды не оказывают токсического воздействия на человеческий организм и безопасны с медицинской точки зрения [4]. Биологическую активность проявляют и низкомолекулярные метаболиты базидиомицетов: терпены и терпеноиды, а также их производные, обладающие антифунгальной и антибластомной активностью в отношении ряда линий раковых клеток [4]. Липидные препараты грибов, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты, могут использоваться для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, различных воспалительных заболеваний, раневых и ожоговых повреждений [1]. Кроме вышеперечисленных биологически активных соединений имеются данные, что почти 40% базидиомицетов образуют антибиотики, которых насчитывается около 60 типов. При этом большая часть из них обладает не только антибактериальной, но и антифунгальной активностью [1].

Таким образом, грибы обладают большим потенциалом для производства полезных биоактивных метаболитов и являются перспективным объектом изучения в биотехнологии.

Целью данной работы является выявление наиболее перспективных для биотехнологического изучения агарикоидных базидиомицетов, синтезирующих различные вещества с антимикробной, противоопухолевой, иммуномодулирующей и тромболитической активностями.

Для достижения поставленной цели были выполнены следующие задачи:

1. Первичное исследование ростовых и ферментативных характеристик штаммов агарикоидных базидиомицетов, их таксономическая верификация с использованием культурально-морфологических и молекулярно-генетических методов и отбор наиболее перспективных штаммов.

2. Сравнительное культивирование отобранных штаммов на стандартных коммерческих средах.

3. Глубинное культивирование отобранных штаммов и сравнительный анализ накопления биомассы.

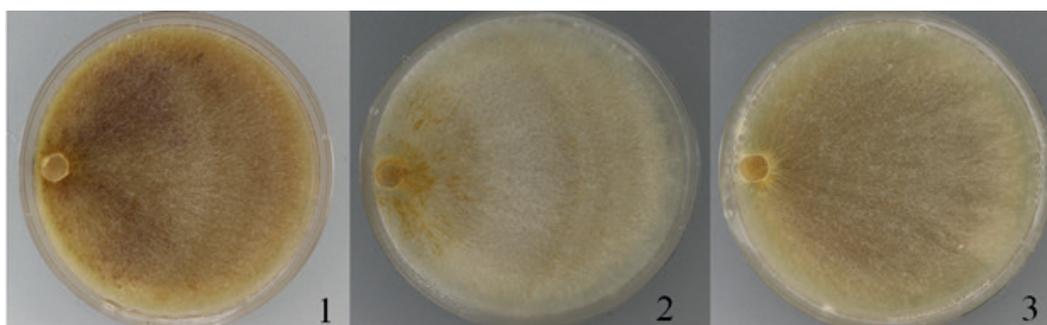
4. Изучение антимикробной и ферментативной активностей у штаммов с наибольшим накоплением биомассы.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись штаммы различных видов базидиомицетов, включающих агарикоидные и гетеробазидиальные грибы, а также несколько штаммов сумчатых макромицетов. Образцы были собраны и выделены в культуру в 2021 году в Приморском крае. В работе представлены номера, введенные в коллекцию культур базидиомицетов Ботанического института им. В.А. Комарова Российской академии наук (LE-BIN).

На первом этапе исследования были изучены ростовые характеристики, а именно линейная скорость роста мицелия мм\сут на плотном субстрате (4%) – агаре (2%) при 25°C в течение 14 дней или до полного зарастания поверхности субстрата. Так как грибы обладают разнообразным ферментным аппаратом, необходимым для разложения органических субстратов, было проведено исследование активности окислительных ферментов (лакказ) на субстратах сиригаладин и гваякол, протеолитических ферментов на примере желатиназной активности, а также целлюлолитических ферментов на субстрате из агаризованной микрокристаллической целлюлозы. Для подтверждения видовой принадлежности исследуемых штаммов проводили секвенирование ITS участка nrDNR, с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР-анализ). Верифицированные штаммы были введены в фонд Коллекции культур базидиомицетов БИН РАН (LE-BIN) с использованием трех методов хранения: суб-культура в пробирках на агаризованном солодово-ростковом экстракте (СРЭ) и дисковый метод в микропробирках под дистиллированной водой при 4 °С, а также метод криоконсервации в микропробирках в 10% растворе глицерина при -80 °С. Полученные сиквенсы верифицированных штаммов были депонированы в международный генетический банк NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov).

На основе первого этапа исследований были выбраны штаммы, проявляющие наиболее высокую протеолитическую активность и линейную скорость роста, которые по данным литературы способны проявлять различную биологическую активность. Были выбраны следующие штаммы: *Pleurotus djamor* LE-BIN 4802, *Gleostereum incarnatum incarnatum* LE-BIN 4805, *Flammulina fennae* LE-BIN 4806, *Gymnopillus junonius* LE-BIN 4816, *Omphalotus quepiniformis* LE-BIN 4818, *Coprinellus xanthobrix* LE-BIN 4820. Для агарикоидных родов *Pleurotus* и *Flammulina* известны синтезируемые ими полисахариды с противоопухолевым действием, а также вещества, обладающие антифунгальной, гиполипидемической и гипохолестеринемической активностью [5]. Для рода *Gleostereum* известно наличие антимикробная, противоопухолевая, иммуностимулирующая активностей. Род *Omphalotus* обладает люминесцентными свойствами, за счет синтеза рибофлавина. Род *Gymnopillus* содержит алкалоид псилобицин – психоделик, используемый при лечении психологических заболеваний [1]. Грибы рода *Coprinellus* обладают высокой протеолитической и фибрино-тромболитической активностями [1].

Результаты и обсуждение. Были изучены культурально-морфологические свойства выбранных штаммов базидиомицетов на трех агаризованных средах: СЭА (солодовый экстракт 4% – агар 2%); картофельно-декстрозный агар (PDA) (картофельный экстракт – 0,4 %, агар – 1,5%, глюкоза – 1%) агара – 2%; мальт-экстракт агар (MEA) (мальт-экстракт 1,5 %, агар – 2%. Перед использованием для солодового экстракта устанавливали значение pH 5,6-5,8 с помощью 5% раствора гидроксида калия или 10% раствора соляной кислоты. Штаммы выращивали в чашках Петри диаметром 90 мм при 24±2°C в течение 14 дней или до полного зарастания поверхности субстрата мицелием. В процессе роста культур измеряли линейную скорость роста (мм/сут), описывали макро- и микроморфологические признаки колоний (рис 2). На рисунке 1 представлены мицелиальные колонии на 3-х средах: СЭА, PDA и MEA соответственно, на примере штамма *Coprinellus xanthobrix* LE-BIN 4820.

Рисунок 1. Мицелий *Coprinellus xanthothrix* LE-BIN 4820 на трех средах

Примечание: 1 – СЭА, 2 – РДА, 3 – МЕА.

Колония *Coprinellus xanthothrix* перистая с мицелиальными пучками гиф, радиально отходящими от центральной оси, веерообразно расположенные. Край волнистый бахромчатый, гифы расположены язычками. Колония растет не плотным слоем бежево-коричневого цвета. Реверзум в зоне инокулюма оранжево-коричневый. При более обильном росте культура приобретает характерный коричневатый оттенок, что видно на рисунке 1.

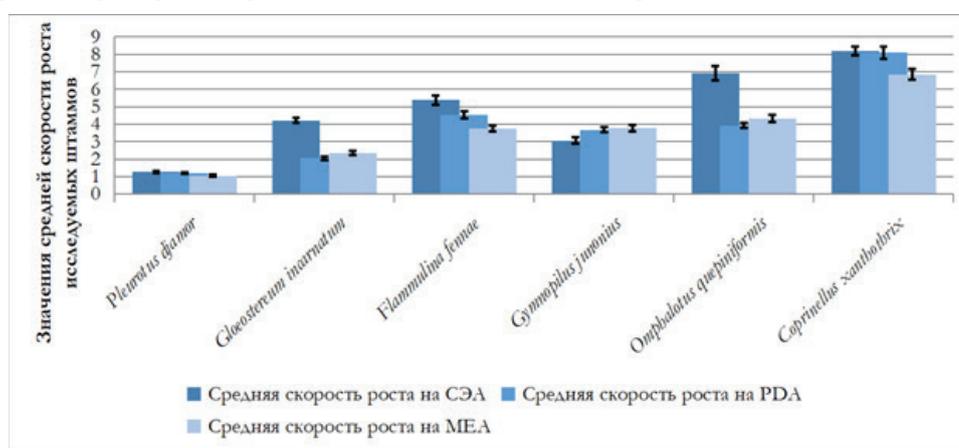


Рисунок 2. Средняя скорости роста исследуемых штаммов на различных средах

При сравнении средних значений линейной скорости роста исследуемых штаммов на использованных средах было показано, что наибольшая скорость роста всех штаммов наблюдалась при их выращивании на СЭА, поэтому солодовый экстракт (4%) был использован для выращивания посевного материала.

В ходе исследований культуры поддерживали на среде СЭА с постоянными пересевами каждые 3-4 недели.

Посевной материал получали выращиванием штаммов в колбах объемом 500 мл с фарфоровыми бусами на жидкой среде, содержащей 100 мл солодового экстракта (рН 5,6-6,0) в течение 7 дней или до образования пленки мицелия на поверхности жидкой среды при 24 ± 2 °С. После зарастания поверхности жидкой питательной среды мицелием, визуально проверяли штаммы на контаминацию. Выросший мицелий разбивали при помощи бус путем интенсивного вращения колб до образования гомогенной суспензии мицелия.

Для проведения культивирования готовили колбы объемом 250 мл с 50 мл жидкой глюкозопептонной среды. Состав среды представлен в таблице 1. Значение рН устанавливали на уровне 5,6-6,0.

Таблица 1 – Состав глюкозопептонной среды

Компоненты среды	Концентрация г (или мл) на 1 л
Пептон	3 г
Глюкоза	10 г
Сульфат магния ($MgSO_4$)	0,5 г
Кальция хлорид ($CaCl_2$)	0,05 г
Карбонат цинка ($ZnCO_3$)	1 мл
Карбонат железа ($FeCO_3$)	0,5 мл
Гидроортофосфат калия (K_2HPO_4)	0,4 г
Дигидроортофосфат калия (KH_2PO_4)	0,6 г

Стерилизацию проводили в автоклаве ГК-100 1 атм (121 °С) в течение 30 мин. Посев осуществляли в асептических условиях, предварительно простерилизованными пипетками Мора на 5 мл. Культивирование проводили в двух повтор-

ностях на круговом шейкере-инкубаторе BioSan E20 при 180 об/мин и 25 °С в течение 8 дней. После съема образцов культуральные жидкости фильтровали через сетчатый и бумажный фильтры с использованием колбы Бунзена и воронки Бюхнера с использованием вакуумного насоса. Полученные культуральные фильтраты перемещали в пробирки типа Eppendorf объемом 1,5 мл (две повторности) и помещали в морозильную камеру при –24°С на хранение, также из всего объема культурального фильтрата отбирали пробы для определения pH и уровня потребления глюкозы. Уровень потребления глюкозы устанавливали с помощью глюкозо-оксидазного метода по качественной реакции с Реагентом 1 из набора реагентов для определения содержания глюкозы «КлиниТест-Глюкоза». К реактиву в количестве 1 мл добавляли 10 мкл культурального фильтрата. Через 30 минут с начала постановки эксперимента отмечали изменение или отсутствие изменений окраски реактивной смеси и делали выводы о количестве потребленной глюкозы в ходе культивирования. На рисунке 3 представлены примеры окраски реактивной смеси.

Отсутствие окраски или бледно-розовое окрашивание говорит о практически полном потреблении глюкозы в ходе культивирования; розовое окрашивание означает частичное потребление глюкозы, а ярко-розовое или фиолетовое – о том, что в среде осталось большое количество глюкозы, т.е. она практически не была потреблена.

На основе результатов измерения потребления глюкозы в среде судили об интенсивности роста и метаболизма исследуемых штаммов, а также на какой, предположительно стадии развития находятся культуры. Это давало возможность спрогнозировать время достижения стационарной стадии и начало автолиза (отмирания культуры), а впоследствии оптимизировать состав питательной среды (количество глюкозы) и время культивирования.

После отделения культурального фильтрата, биомассу мицелия промывали дистиллированной водой, переносили на новый, предварительно взвешенный, бумажный фильтр и высушивали в течение 2-3 суток при 22±2° С. После высушивания биомассы каждую повторность взвешивали и выражали как среднее из двух повторностей в пересчете на г/л воздушно-сухой биомассы. Выходы биомассы для 6-ти штаммов в ходе культивирования представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Выходы биомассы на 7-ой день культивирования, г/л

Название штамма	Биомасса, г/л
<i>Pleurotus djamor</i> LE-BIN 4802	1,13
<i>Gleostereum incarnatum</i> LE-BIN 4805	6,97
<i>Flammulina fennae</i> LE-BIN 4806	5,88
<i>Gymnopillus junonius</i> LE-BIN 4816	4,35
<i>Omphalotus quepiniformis</i> LE-BIN 4818	6,54
<i>Coprinellus xanthothrix</i> LE-BIN 4820	7,07

В соответствии с результатами выходов биомассы на последний день культивирования, были выбраны штаммы с наиболее высокой массой биоматериала, такие как: *Gleostereum incarnatum* LE-BIN 4805 и *Coprinellus xanthothrix* LE-BIN 4820.

В ходе анализа по определению антимикробной активности исследуемых штаммов базидиомицетов приготовили взвесь бактерий в соответствии с международным стандартом мутности, соответствующему содержанию 10⁹ клеток в 1 мл. Для этого стерильно вносили микробиологической петлей в 1 мл физ. раствора тест-бактерии, выросшие в пробирке на скошенной питательной среде мясо-пептонный агар (МПА).

Антимикробную активность штаммов определяли с помощью аппликации мицелиальных дисков на газон с разными штаммами бактерий. Взвеси бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*) готовили в соответствии с международным стандартом мутности, соответствующему содержанию 10⁹ клеток в 1 мл. На чашки Петри 90 мм с мясопептонным агаром вносили пипеткой по 2 капли суспензии бактерий и распределяли их по поверхности субстрата шпателем в асептических условиях. Далее на подготовленные чашки Петри с газоном бактерий методом аппликации вносили мицелиальные диски, вырезанные с использованием дырокола из краевой зоны 7-дневных колоний (4 повторности). Чашки инкубировали в термостате при 24-25°С. Через 24 и 48 часов после начала опыта измеряли зоны вокруг диска, на которых отсутствовал рост бактерий. В результате была отмечена внутриклеточная активность метаболитов штамма *Gleostereum incarnatum* LE-BIN 4805 в отношении *Bacillus cereus* и *Staphylococcus aureus*. Антимикробная активность в отношении грамотрицательной бактерии *Escherichia coli* отсутствовала. Диаметр зон составил в среднем 23,5 мм в отношении *Staphylococcus aureus* и 19,6 мм в отношении *Bacillus cereus*. Полученные результаты представлены на рисунке 3. Для выявления антимикробной активности внеклеточных метаболитов, было принято решение повторить опыт с использованием культурального фильтрата.



Рисунок 3. Результаты определения антимикробной активности штамма *Gleostereum incarnatum* LE-BIN 4805 в отношении *Staphylococcus aureus*

Заключение. Таким образом, в результате работы были исследованы культурально-морфологические особенности штаммов, проведена их верификация молекулярными методами и депонирование ITS сиквенсов в генбанк NCBI, проведено изучение процесса глубинного культивирования. Были определены пути оптимизации как выращивания посевного материала, так и получения наибольшего выхода биомассы в процессе культивирования. На основании исследований были выявлены наиболее перспективные штаммы для будущих биотехнологических разработок. Для дальнейшего фармакохимического исследования были выбраны такие штаммы как: *Gleostereum incarnatum* LE-BIN, *Coprinellus xanthothrix* LE-BIN 4820.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ardigò W. Healing with Medicinal Mushrooms: a practical handbook / Edited by S. P. Wasser, P. A. Volz. Tricase: Via Roma, 2017. 382 p.
2. De Silva D. D., Rapior S., Sudarman E., Stadler M., Xu J., S. Aisyah Alias S., Hyde K. D. Bioactive metabolites from macrofungi: ethnopharmacology, biological activities and chemistry // Fungal Diversity. 2013. Vol. 62. N 1. P. 1-40. doi 10.1007/s13225-013-0265-2
3. Хайтметова С. Б., Тураев А. С., Халилова Г. А., Тагайалиева Н. А., Аббосхонова М. О. Изучение активности полисахаридов, выделенных из базидиальных грибов *Ganoderma Lucidum*, на модели токсического гепатита // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022. Т. 85. N 12. С. 38-41
4. Сакович В. В., Жерносеков Д. Д. Базидиомицеты как источники биологически активных веществ // Вестник Полесского Государственного университета. Серия природоведческих наук. 2018. N 1. С. 3-13
5. Симахина В. И., Бибик П. А., Тарнопольская В. В. Биохимический состав продуктов глубинного гетерофазного культивирования мицелия грибов рода *Pleurotus* // XVI королевские чтения : сборник материалов Международной молодёжной научной конференции, посвящённой 60-летию полёта в космос Ю.А. Гагарина, в 3 томах, Самара, 05–07 октября 2021 года. Т. 2. Самара, 2021. С. 616-617.

SUMMARY

MORPHOLOGICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF NEW STRAINS OF AGARICOMYCETES

Chernyshenko V.S., 4th year undergraduate students

Academic advise: **Psytseva N.V.**, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher,

The Head of the Laboratory of Fungal Biochemistry BIN RAS,

Gurina S.V., Candidate of Biological Sciences, senior lecturer

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

BIN RAN

St. Petersburg, st. Prof. Popova, 2B, Russian Federation

E-mail: Valeriya.Chernyshenko@spcpu.ru

As a result of the study of the growth and enzymatic potentials of strains of fungi of the order Agaricales (class Agaricomycetes, division Basidiomycota) collected and isolated into pure culture on the territory of Primorsky Krai in 2021, the most promising strains were selected for further work. Deep cultivation in a liquid medium was carried out, the biomass yields for the last day of cultivation were calculated. An experiment was conducted to determine the amount of glucose consumed and the change in the pH medium at the end of cultivation. The study of antimicrobial and proteolytic activities was carried out. Based on the results obtained, basidiomycete strains were selected that have the most pronounced growth and biosynthetic potential for their further research and use as producers of biologically active substances.

Keywords: *agaricomycetes, biomass accumulation, biosynthetic activity, proteolytic activity, polysaccharides.*

REFERENCES

1. Ardigò W. Healing with Medicinal Mushrooms: a practical handbook / Edited by S. P. Wasser, P. A. Volz. Tricase: Via Roma, 2017. 382 p.
2. De Silva D. D., Rapior S., Sudarman E., Stadler M., Xu J., S. Aisyah Alias S., Hyde K. D. Bioactive metabolites from macrofungi: ethnopharmacology, biological activities and chemistry // Fungal Diversity. 2013. Vol. 62. N 1. P. 1-40. doi 10.1007/s13225-013-0265-2
3. Khaytmetova S. B., Turaev A. S., Khalilova G. A., Tagayalieva N. A., Abboskhonova M. O. Studying the activity of polysaccharides isolated from *Ganoderma Lucidum* basidial fungi on a model of toxic hepatitis // Experimental and clinical pharmacology. 2022. Vol. 85. N 12. P. 38-41 (In Russ).
4. Sakovich V. V., Zhernosekov D. D. Basidiomycetes as sources of biologically active substances// Bulletin of the Polessky State University. A series of natural sciences. 2018. N 1. P. 3-13 (In Russ)
5. Simakhina V. I., Bibik P. A., Tarnopol'skaia V. V. Biokhimiicheskiy sostav produktov glubinnogo geterofaznogo kul'tivirovaniia mitseliia gribov roda *Pleurotus* // XVI korolevskie chteniia : sbornik materialov Mezhdunarodnoi molodezhnoi nauchnoi konferentsii, posviashchennoi 60-letiiu poleta v kosmos Iu.A. Gagarina, v 3 tomakh, Samara, 05–07 oktiabria 2021 goda. T. 2. Samara, 2021. P. 616-617. (In Russ).

УДК 616-006.6

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ АНТИМИКРОБНОГО ПЕПТИДА ПРОТЕГРИНА-1 (PG-1) НА КЛЕТКИ ГЛИОБЛАСТОМЫ

Чутко А.А.¹, студ. 4 курса, Шарапов Я.А.², студ. 3 курса

Руководитель: Галимова Э.С.^{3,4}, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, отдел общей патологии и патологической физиологии ИЭМ РАМН, старший научный сотрудник, междисциплинарная лаборатория нейробиологии ИЭФБ РАН

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова 14, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет
199034 Санкт-Петербург, Университетская наб. 7–9, Россия

³Институт экспериментальной медицины
197022, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, 12, Россия

⁴Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН,
194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза 44, Россия

E-mail: aleksej.chutko@spcru.ru

Цель данного исследования – изучить цитотоксическое действие PG-1 и его комбинаций с химиопрепаратами в отношении клеток глиомы человека U251 *in vitro*. При сравнении 50%-ингибирующей концентрации (ИК₅₀) PG-1 с ИК₅₀ химиопрепаратов установлено, что PG-1 обладает сильным цитотоксическим действием на клетки глиомы U251 в МТТ-тесте (ИК₅₀ 2,14 нМ). Анализ данных комбинационного индекса (КИ) выявил синергетическое цитотоксическое действие комбинация PG-1 с этопозидом на U251. Таким образом, наши результаты демонстрируют синергический эффект PG-1 и этопозидом *в отношении клеток U251 in vitro*, и предполагают его преимущество для разработки нового подхода в лечении GBM.

Ключевые слова: *глиобластома, протегрин-1 PG-1, химиотерапия, цитотоксический эффект, синергизм, ИК₅₀, комбинированная терапия.*

Глиобластома (GBM) остается наиболее летальной и распространенной первичной опухолью головного мозга даже после лечения несколькими методами лечения, такими как хирургическая резекция, химиотерапия и облучение [1]. Хотя большие успехи в развитии медицины и усовершенствование терапевтических методов привели к некоторому увеличению медианы общей выживаемости (OS) пациентов, прогноз остается неблагоприятным. Основной причиной его неблагоприятных исходов является высокая частота рецидивов опухоли, которая тесно связана с ее резистентностью к стандартным методам лечения. Таким образом, возникает острая необходимость в разработке новых препаратов и эффективных подходов лечения.

Многочисленные исследования показывают, что катионные антимикробные пептиды (АМП) обладают значительным терапевтическим потенциалом и могут рассматриваться в качестве кандидатов на роль противоопухолевых препаратов следующего поколения. На сегодняшний день известно более 23253 АМП [2]. АМП – это молекулы, имеющие в своем составе 12–50 аминокислот с высоким содержанием аргинина и/или лизина. АМП обладают антибиотической активностью в отношении бактерий, одноклеточных грибов, простейших и вирусов, а также иммуномодулирующим, ранозаживляющим действием. Более того было установлено, что АМП проявляют выраженную цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток [3]. PG-1 способен оказывать цитотоксическое действие на опухолевые клетки человека, повреждая мембраны клеток и проникая во внутриклеточное пространство [4].

Химиотерапия по-прежнему остается золотым стандартом лечения опухолей мозга, хотя она связана с нежелательными побочными эффектами и развитием лекарственной устойчивости. По этой причине комбинация препаратов является

подходом, который был предложен для преодоления проблем, связанных с монотерапией. Несколько исследований уже продемонстрировали превосходство комбинированной терапии над монотерапией. Основной целью при разработке и оценке комбинаций лекарственных средств является достижение синергетического эффекта путем демонстрации того, что комбинированные эффекты значительно превосходят ожидаемые от аддитивных эффектов отдельных препаратов, что позволяет снизить дозировку и, следовательно, уменьшить токсичность [5].

Таким образом, цель данного исследования – изучить цитотоксическое действие PG-1 и его комбинаций с химиопрепаратами в отношении клеток глиомы человека U251 *in vitro*.

Материалы и методы

Реагенты и соединения

Протегрин-1 (PG-1) – предоставлен профессором Р. Лерером (Калифорнийский университет Лос-Анджелеса, США); гентамицин сульфат (раствор 40 мг/мл, Shandong Weifang Pharmaceutical Factory Co., КНР); доксорубин-ЛЭНС® (РФ, раствор 2 мг/мл, флакон 10 мг); карбоплатин-ЛЭНС® (РФ, концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, флакон 50 мг/5 мл); темозоломид (темодал капсулы 100мг, Орион Корпорейшн Орион Фарма Финляндия); цисплатин-ЛЭНС (РФ, раствор 0,5 мг/мл, флакон 50 мл); этопозид-Эбеве (Ebewe Pharma, Австрия, 20 мг/мл, раствор для инфузий 10 мл).

Культура клеток

Культура клеток глиомы U251 человека получена из Российской коллекции клеточных культур, Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург. Клетки глиомы U251 человека культивировали в количестве 500 тыс/мл в чашках Петри (Nunc, Дания) или 96-луночных плоскодонных планшетах (TPP, Швейцария, 10 тыс /луночку) в среде Игла в модификации Дульбекко (DMEM, Sigma-Aldrich, США), содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma-Aldrich, USA) и сульфата гентамицина 10-4 г/мл (Shandong Weifang Pharmaceutical Factory Co., КНР) при, 37°C, 95%-влажности и 5% CO₂ в течение 1-2 сут.

МТТ тест

Оценку цитотоксического действия химиопрепаратов и PG-1 на клетки GBM проводили с помощью МТТ-теста. При этом PG-1 тестировали в дозах 2, 4, 8, 16, 32 и 64 мкМ.

Для этого в лунки 96-луночных планшетов вносили 10000 клеток, разведенных в 50 мкл среды DMEM за 1 сут до добавления химиопрепаратов и пептидов. Готовили двукратные серийные разведения PG-1 и 2-10 кратные разведения химиопрепаратов в среде DMEM, после чего вносили по 50 мкл полученных растворов в лунки планшетов с культурами клеток. Для каждой концентрации реагента делали 3 повтора. В случае комбинации двух веществ, вносили по 25 мкл каждого из них в соответствующей концентрации. Использовали два вида контролей. При *положительном контроле* вместо реагента в лунки с опухолевыми клетками вносили 50 мкл среды DMEM. При *отрицательном контроле* в пустые лунки вносили по 100 мкл среды DMEM, имитируя отсутствие живых клеток. Планшеты с реагентами инкубировали 1 сут. при температуре 37°C и 5%-ном содержании CO₂. Через 1 сут в лунки планшета добавляли по 25 мкл раствора МТТ, приготовленном на ФСБ в концентрации 5 мг/мл, инкубировали 3 ч при тех же условиях. По окончании инкубации в лунки вносили по 50 мкл изопропанола, содержащего 0,04 М HCl, и перемешивали до полного растворения формазана. Измерение оптической плотности проводили при длине волны 540 нм, вычитая величину оптической плотности при 690 нм, как фоновую, с помощью планшетного спектрофотометра SpectraMax 250 (Molecular Devices, США). Экспериментальные данные собирали с помощью программы SoftMax Pro 5.2 (Molecular Devices, США). На основе собранных данных определяли цитотоксичность действующих веществ. Процент погибших клеток рассчитывали на основании сравнения оптической плотности проб с *положительным* (100% жизнеспособных клеток) и *отрицательным* (0% жизнеспособных клеток) контролями по формуле 1:

$$ПК (\%) = \frac{OD (\text{контроль}) - OD (\text{пробы})}{OD (\text{контроль}) - OD (0\% \text{ ЖК})} \times 100\%, \quad (1)$$

где ПК(%) – процент погибших клеток в пробе;

OD(пробы) – оптическая плотность пробы, содержащей исследуемое вещество в заданной концентрации;

OD(100%ЖК) – средняя оптическая плотность лунок с интактными клетками;

OD(0%ЖК) – средняя оптическая плотность лунок с культуральной средой, не содержащей клеток.

Определение дозы ИК₅₀, комбинационного индекса и эффектов комбинаций

Для оценки цитотоксической активности PG-1 и химиопрепаратов на клетки GBM рассчитывали дозу, вызывающую 50%-ное ингибирование жизнеспособности клеток (IC₅₀) методом нелинейного регрессионного анализа с помощью программы Origin Pro 8.5. Таким образом, клетки GBM были обработаны PG-1 в концентрациях 2, 4, 8, 16, 32, и 64 мкМ. Химиопрепараты тестировали в следующих дозах – cisplatin: 1660, 830, 330, 166, 83, 33.2 мкМ; carboplatin: 26900, 2690, 1350, 673, 269, 134 мкМ; doxorubicin: 920, 460, 73.6, 36.8, 18.4, 7.36 мкМ; temozolomid: 15000, 5200, 1550, 773, 386, 155 мкМ; etoposide: 27, 13.5, 6.8, 3.4, 1.7, 0.8 мкМ.

Также рассчитывали IC₅₀ комбинаций PG-1 с химиопрепаратами, при этом IC₅₀ химиопрепарата в каждой комбинации определяли исходя из фиксированных пропорций, для каждой пары подбираемых в зависимости от показателей ИК₅₀ химиопрепарата по формуле 2:

$$IC_{50} \text{ химиопр} = IC_{50} \text{ комбинации} \times W, \quad (2)$$

где W – доля химиопрепарата в комбинации.

Рассчитав ИК₅₀ химиопрепаратов, PG-1 и их комбинаций, можно определить по формуле 4 комбинационный индекс (CI) и типы эффектов комбинаций (синергизм, антагонизм, аддитивизм).

$$CI = \frac{(D)1}{(Dx)1} + \frac{(D)2}{(Dx)2'} \quad (3)$$

где CI – комбинационный индекс;

D₁ и D₂ – дозы ИК₅₀ веществ 1 и 2, вызывающих гибель клеток при обособленном применении;

(Dx)₁ и (Dx)₂ – дозы ИК₅₀ эти веществ в комбинации. ИК₅₀ вещества в комбинации рассчитывали по формуле 3.

Аддитивным считали эффект комбинации (ЭК) меньше суммы эффектов комбинантов, но больше эффекта более активного комбинанта:

$$A + B > ЭК, \text{ но } AB > Э_{\max} (A \text{ или } B),$$

где A и B – эффекты веществ при обособленном применении.

Синергическим считали эффект ЭК меньше суммарного эффекта равных по эффекту комбинантов, но больше, чем эффекты одного из веществ:

$$A \text{ или } B < ЭК, \text{ но } AB < Э\Sigma(A + B)$$

Снижением эффекта (антагонизм) считали ЭК меньше, чем эффект более активного комбинанта:

$$ЭКAB < Э_{\max}(A \text{ или } B)$$

Для комбинаций, проявляющих синергизм, также был рассчитан по формуле 4 индекс снижения дозы (ИСД):

$$ИСД = \frac{(D)1}{(Dx)1} \quad (4)$$

Статистический анализ

Каждый эксперимент проводили не менее чем в трех (три–пять) независимых повторах. Результаты представляли, как среднее арифметическое плюс/минус стандартное отклонение для выборки объема n (M±m). Статистическая значимость коэффициентов корреляций в выборках, подчиняющихся нормальному распределению, оценивали по критерию Стьюдента t. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости p<0,05. В случае отклонения нормальности в независимых выборках и наличия малого количества образцов (n<30) для их сравнения использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для проведения описательной статистики и оценки статистической значимости различий между двумя группами данных использовали программы StatPlus 2005 пакета Statistica 6.0 и GraphPad Prism 8.1. Рисунки выполнены в графическом редакторе Excel 2010.

Результаты и обсуждение

Оценка цитотоксического действия протегрина-1 на клетках глиомы U251 человека

Для определения цитотоксических эффектов PG-1 и химиотерапии проводили анализ МТТ с использованием клеточной линии U251. Результаты показали, что клетки U251 были чувствительны к лечению дозозависимым образом. Кривые зависимости дозы от эффекта показаны на рисунке 1. Были установлены значения IC50 для PG-1 и химиотерапевтических агентов. Значения IC50 тестируемых агентов по отношению к клеткам U251 представлены в таблице 1, рисунки 1-3.

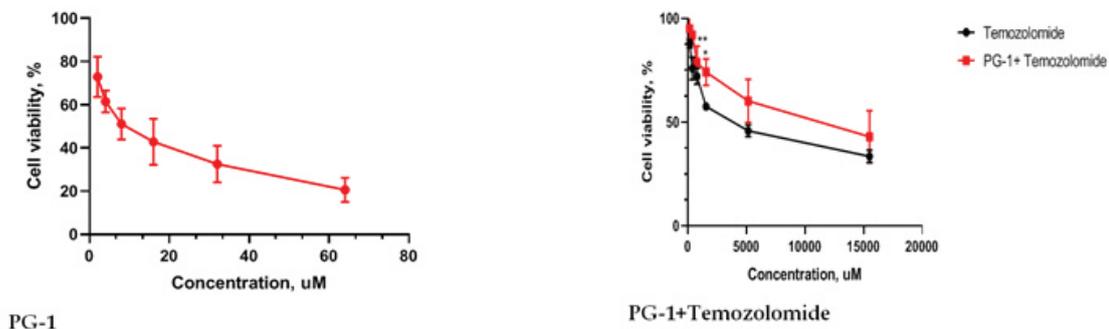


Рисунок 1. График зависимости жизнеспособности от концентрации препарата (PG-1 и PG-1+Temozolomide)

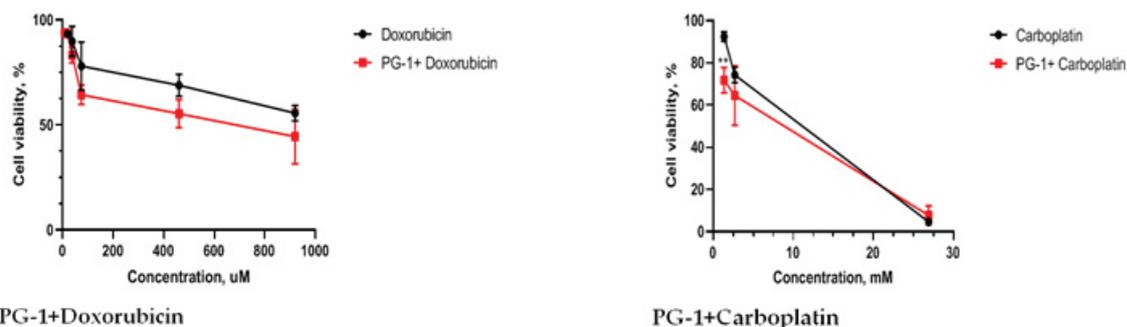


Рисунок 2. График зависимости жизнеспособности от концентрации препарата (PG-1+Doxorubicin и PG-1+Carboplatin)

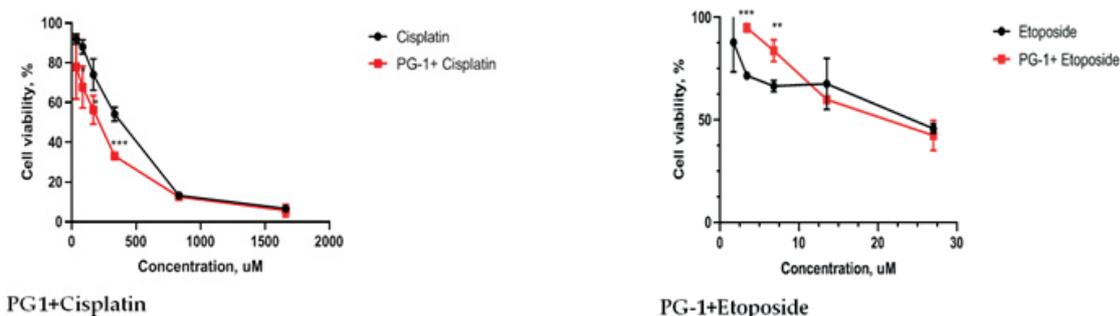


Рисунок 3. График зависимости жизнеспособности от концентрации препарата (PG-1+Cisplatin и PG-1+Etoposide)

Приведенные данные являются репрезентативными для трех отдельных экспериментов, и значения приведены как среднее значение ± SD. Статистически значимая разница: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$

Таблица 1 – Показатели ИК₅₀ химиопрепаратов и PG-1 при одностороннем действии на клетки глиомы U251 в МТТ тесте

Соединение	N	IC50 μM, МТТ тест
Доксорубин	3	1554.98±207.5
Карбоплатин	3	3652.9±670.8
Темозоломид	3	1725.7±494.0
Цисплатин	3	371.5±23.50
Этопозид	3	25.90±0.61
PG-1	3	26.1±7.6

Данные таблицы 1 показывают, что PG-1 обладает сильной противоопухолевой активностью, превосходящей действие химиопрепаратов по результатам МТТ теста (26,1 мкМ). Согласно руководству по доклиническому испытанию лекарственных средств, соединение нового класса считается цитотоксически активным при ИК₅₀ ≤ 10⁻⁴М, аналог известного противоопухолевого препарата оценивается как цитотоксичный, если его ИК₅₀ ≤ ИК₅₀ препарата сравнения. Поскольку ИК₅₀ PG-1 значительно меньше 10⁻⁴М, поэтому его можно считать соединением с цитотоксической противоопухолевой активностью. Из химиопрепаратов наибольшим цитотоксическим действием на клетки глиомы U251 обладает этопозид.

Оценка цитотоксического действия комбинаций протеогина-1 с химиопрепаратами на клетки глиомы U251

С целью определения цитотоксической противоопухолевой активности комбинаций PG-1 с химиопрепаратами на культуре клеток глиомы U251 их действие сравнивали по ИК₅₀ с действием химиопрепаратов и пептидов в МТТ тесте (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели ИК₅₀ химиопрепаратов, PG-1 и их комбинаций при действии на клетки глиомы U251 по результатам МТТ теста

Соединение	N	Монотерапия, IC ₅₀ μM	PG1+ химиопрепараты, IC ₅₀ μM
МТТ test			
Доксорубин	3	1554.98±207.5	730.9±12.43
Карбоплатин	3	3652.9±670.8	2938.9±529.7
Темозоломид	3	1725.7±494.0	9761.7±997.0

Соединение	N	Монотерапия, IC ₅₀ мМ	PG1+ химиопрепараты, IC ₅₀ мМ
Цисплатин	3	371.5±23.50	237.9±29.83
Этопозид	3	25.90±0.61	17.0±1.80
PG-1	3	26.1±7.605	

Данные МТТ теста, представленные в таблице 2, показывают, что ИК₅₀ комбинаций PG-1 с доксорубицином (2,1 раза), карбоплатином (в 1,2 раза), цисплатином (в 1,6 раза) и этопозидом (в 1,5 раза) меньше ИК₅₀ препаратов в монотерапии, что свидетельствует о более сильной цитотоксической противоопухолевой активности этих комбинаций в сравнении с действием химиопрепаратов. Вместе с тем, только ИК₅₀ комбинации PG-1 с этопозидом оказалась ниже в 1,5 раза, чем ИК₅₀ PG-1. Значения ИК₅₀ остальных сочетаний PG-1 с темозоломидом было выше, чем ИК₅₀ данного химиопрепарата, что указывает на более слабую цитотоксическую активность этой комбинации по сравнению с химиопрепаратами на клетки глиомы U251 человека. За исключением PG-1 + этопозид, ИК₅₀ всех комбинаций оказалась выше, чем ИК₅₀ PG-1.

После определения ИК₅₀ химиопрепаратов, PG-1 и их комбинаций рассчитывали по формуле 4 КИ, по которому устанавливали типы эффектов комбинаций (синергизм, антагонизм, аддитивизм). КИ и варианты комбинационных взаимодействий PG-1 с химиопрепаратами в МТТ тесте на клетках глиомы U251 показаны в таблице 3.

Таблица 3 – КИ комбинаций химиопрепаратов с PG-1 при действии на клетки глиомы U251 в МТТ тесте

Соединение	PG1 + химиопрепараты
Доксорубицин	0,94 (аддитивизм)
Карбоплатин	1,46 (антагонизм)
Темозоломид	6,04 (антагонизм)
Цисплатин	1,38 (антагонизм)
Этопозид	0,65 (синергизм)

Значения КИ в таблице 3 показывают, что по результатам МТТ-теста только комбинация PG-1 + этопозид проявляла синергизм (КИ 0,65) по сравнению с воздействием химиопрепарата на клетки глиомы U251. ИСД для этой комбинации составил 41,2. Сочетание PG-1 с доксорубицином оказывало аддитивный эффект на глиому U251 по сравнению с химиопрепаратом. Для остальных комбинаций был характерен антагонизм. Наиболее сильный антагонизм проявляла комбинация PG-1 с темозоломидом.

Заключение

1. По результатам МТТ установлено, что PG-1 оказывает сильное цитотоксическое действие на культуру клеток глиомы U251.
2. Комбинация PG-1 с этопозидом оказывает синергическое цитотоксическое действие на культуру клеток глиомы U251.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, грант № 075-15-2022-302 (20 апреля 2022 г.) НЦМУ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»).

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.33.31 Культивирование клеток и тканей человека и животных

ЛИТЕРАТУРА

1. Le Rhun E., Preusser M., Roth P., Reardon D.A., van den Bent M., Wen P., Reifenberger G., Weller M. Molecular targeted therapy of glioblastoma // *Cancer Treat. Rev.* 2019. Vol.80. P.101896. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101896.
2. Ye G., Wu H., Huang J., Wang W., Ge K., Li G., Zhong J., Huang Q. LAMP2: a major update of the database linking antimicrobial peptides // *Database (Oxford)*. Vol. 2020. Art. ID baaa061. doi: 10.1093/database/baaa061
3. Чернов А. Н., Балдуева И. А., Нехаева Т. А., Галимова Э. С., Алавердиан Д. А., Шамова О. В. Молекулярные механизмы множественной лекарственной устойчивости глиобластом человека // *Вопросы онкологии*. 2021. Т. 67. N 1. С. 20-28.
4. Чернов А. Н., Орлов Д. С., Шамова О. В. Пептиды врожденного иммунитета как потенциальные противоопухолевые агенты: плюсы и минусы // *Медицинская иммунология*. 2021. N 6. С.1285-1306. doi: 10.15789/1563-0625-POT-2303
5. Duarte D., Vale N. Evaluation of synergism in drug combinations and reference models for future orientations in oncology // *Curr. Res. Pharmacol. Drug Discov.* 2022. Vol. 3(100110). doi:10.1016/j.crphar.2022.100110

SUMMARY

CYTOTOXIC EFFECT OF THE ANTIMICROBIAL PEPTIDE PROTEGRIN-1 (PG-1)
ON GLIOBLASTOMA CELLS.Chutko A.L.¹, 4th year student, Sharapov Ya. A.², 3rd year studentSupervisor: Galimova E.S.^{3,4}, PhD, Senior Researcher, Department of General Pathology and Pathological Physiology, IEM RAMS, Senior Researcher, Interdisciplinary Laboratory of Neurobiology, IEFB RAS¹St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197022 St. Petersburg, Prof. Popova str. 14, Russia

²Sankt-Petersburg State University

199034 Saint Petersburg, Universitetskaya nab. 7-9, Russia

³Institute of Experimental Medicine

197022, Saint Petersburg, 12 Akademika Pavlova Street, Russia

⁴I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences

194223, Saint Petersburg, 44 Torez Ave., Russia

E-mail: aleksej.chutko@spcpu.ru

The purpose of this study is to study the cytotoxic effect of PG-1 and its combinations with chemotherapy drugs on human glioma cells U251 in vitro. When comparing the 50% inhibitory concentration (IC50) of PG-1 with the IC50 of chemotherapy drugs, it was found that PG-1 has a strong cytotoxic effect on U251 glioma cells in the MTT test (IC50 2.14 µM). Analysis of the data of the combination index (CI) revealed a synergistic cytotoxic effect of the combination of PG-1 with etoposide on U251. Thus, our results demonstrate the synergistic effect of PG-1 and etoposide on U251 cells in vitro, and suggest its advantage for the development of a new approach in the treatment of GBM.

Keywords: glioblastoma, protegrin-1 PG-1, cytotoxic effect, synergism, IC50, flow cytometry, apoptosis, necrosis.

REFERENCES

1. Le Rhun E., Preusser M., Roth P., Reardon D.A., van den Bent M., Wen P., Reifenberger G., Weller M. Molecular targeted therapy of glioblastoma // *Cancer Treat. Rev.* 2019. Vol. 80. P.101896. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101896.
2. Ye G., Wu H., Huang J., Wang W., Ge K., Li G., Zhong J., Huang Q. LAMP2: a major update of the database linking antimicrobial peptides // *Database (Oxford)*. Vol. 2020. Art. ID baaa061. doi: 10.1093/database/baaa061
3. Chernov A. N., Baldueva I. A., Nekhaeva T. L., Galimova E. S., Alaverdian D. A., Shamova O. V. Molecular mechanisms of multiple drug resistance of human glioblastomas // *Questions of oncology*. 2021. Vol. 67. N1. P. 20-28. (In Russ)
4. Chernov A. N., Orlov D. S., Shamova O.V. Peptides of innate immunity as potential antitumor agents: pros and cons // *Medical immunology*. 2021. N 6. P.1285-1306. doi: 10.15789/1563-0625-P0T-2303 (In Russ)
5. Duarte D., Vale N. Evaluation of synergism in drug combinations and reference models for future orientations in oncology // *Curr. Res. Pharmacol. Drug Discov.* 2022. Vol. 3(100110). doi:10.1016/j.crphar.2022.100110

УДК 615.37

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ РЫНОК ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ ВАКЦИН

Шеховцова М.А., маг. 1 года обучения

Научный руководитель: Коваленко А.В., канд. экон. наук, доцент кафедры ЭиУ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: shekhovcova.mariya@spcpu.ru

В работе представлен обзор отечественных вакцин от гриппа и их основные характеристики, а также группы лиц, которым они показаны. Исследована текущая ситуация с вакцинацией от гриппа в России. Изучены вопросы, связанные с финансированием государственных закупок вакцин, а также с их стоимостью в рамках прохождения платной вакцинации.

Ключевые слова: грипп, вакцинация, российский фармацевтический рынок, четырехвалентная вакцина против гриппа, трехвалентная вакцина против гриппа, профилактика.

Ежегодно в Российской Федерации увеличивается количество населения вакцинированного от гриппа. Вакцинация является наиболее важным компонентом в борьбе с гриппом [1]. В настоящее время Российская Федерация располагает всеми ресурсами для обеспечения и увеличения производства вакцин против гриппа и полностью обеспечена необходимым количеством вакцин. В эпидемиологическом сезоне 2022-2023 годов в России для профилактики гриппа используются вакцины отечественного производства.

Грипп остается одним из серьезных респираторных заболеваний, представляющих огромную угрозу как для взрослого, так и для детей. Ежегодно эта инфекция поражает от 10 до 40 % населения Российской Федерации[2].

Вакцинопрофилактика на данный момент остается самым действенным и основным методом в борьбе с вирусами гриппа.

Целью работы является проведение анализа рынка противогриппозных вакцин.

Ключевыми **задачами** являются:

1. Представить ключевые лекарственные препараты для профилактики гриппа.
2. Рассмотреть объем закупок на 2022-2023 эпидемиологический сезон.
3. Обосновать актуальность противогриппозных вакцин.

Актуальность исследования рынка противогриппозных вакцин указывает на высокую значимость данных препаратов для населения страны. Каждый год грипп уносит жизни тысячи людей.

Вакцинация против гриппа не дает полной гарантии, что человек не заболит, но она снижает вероятность заболеть, а также практически исключает вероятность серьезных осложнений. Высокий охват вакцинации от гриппа снижает распространение в коллективе, тем самым защищая непривитых [3].

Вакцинация против гриппа внесена в НКПП (Национальный календарь профилактических прививок). Вакцинации подлежат:

- Дети с 6 мес.;
- Обучающиеся с 1 по 11 классы, а также же учащиеся в учреждениях профессионального образования и вузах;
- Медицинские работники и работники в сфере образования и транспорта, работники коммунальной сферы;
- Взрослые старше 60 лет;
- Беременные женщины;
- Лица, подлежащие призыву на военную службу;
- Лица с хроническими заболеваниями [4,5].

В 2019 году ВОЗ была обозначена Глобальная стратегия борьбы с гриппом в период 2019-2030 гг. Данная стратегия предусматривает совершенствование современных вакцин: переход от трехвалентных к четырехвалентным вакцинам, новые адьюванты, производство универсальных вакцин и др.

В 2020 году была утверждена Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней, которая содержит план действий до 2035 г. В данном плане одним из главных пунктов является переход от использования трехвалентных вакцин к четырехвалентным [6].

В России вакцинация проводится инактивированными вакцинами. Состав вакцин обновляется каждый год [7,8]. Это связано с постоянной изменчивостью вируса гриппа. Состав вакцин на предстоящий сезон определяется на основе прогнозирования, какие штаммы вируса будут циркулировать.

Толчком для создания четырехвалентных вакцин стала сложность в прогнозировании циркулирующих штаммов и необходимость в расширении серотипового состава вакцин (включение дополнительного штамма вируса В).

Первые четырехвалентные вакцины начали разрабатываться в 2012 г. В России первая четырехвалентная вакцина Гриппол® Квадривалент, производителем которой является компания «Петровакс», была зарегистрирована в 2018 году.

На данный момент рынок вакцин против гриппа в России представлен только отечественными трехвалентными и четырехвалентными вакцинами. Четырехвалентные вакцины представлены такими препаратами, как Гриппол® Квадривалент, Ультрикс® Квадри и Флю® М Тетра. Что касается трехвалентных вакцин, то к ним относятся: Совигрипп® , Гриппол® Плюс, Ультрикс® и Флю-М® [9,10]. Характеристика вакцин представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика гриппозных вакцин

Вакцина/производитель	Входящие антигены	Характеристики
Флю-М® Тетра ФГУП СПбНИИВС ФМБА России	A(H1N2), A(H3N2), B (Yamagata), B (Victoria)	Инактивированная расщепленная вакцина, содержит стабилизатор Тритон X – 100 и консервант Тиомерсал (мертиолят)
Гриппол® Квадривалент Петровакс	A(H1N2), A(H3N2), B (Yamagata), B (Victoria)	Инактивированная субъединичная вакцина с полимерным адьювантом, азоксимера бромид – ПОЛИОКСИДОНИЙ, не содержит консервантов
Ультрикс® Квадри ООО ФОРТ	A(H1N2), A(H3N2), B (Yamagata), B (Victoria)	Инактивированная расщепленная вакцина, не содержит иммуномодуляторов, адьювантов и консервантов
Флю-М® ФГУП СПбНИИВС ФМБА России	A(H1N2), A(H3N2), B (Victoria)	Инактивированная расщепленная вакцина, содержит стабилизатор Тритон X – 100, может содержать консервант Тиомерсал (мертиолят)
Совигрипп® АО НПО Микроген ООО ФОРТ ФГУП СПбНИИВС ФМБА России	A(H1N2), A(H3N2), B (Victoria)	Инактивированная вакцина, содержит адьювант Совидон, консервант Тиомерсал (мертиолят)
Гриппол® Плюс Петровакс	A(H1N2), A(H3N2), B (Victoria)	Инактивированная субъединичная вакцина с полимерным адьювантом, азоксимера бромид – ПОЛИОКСИДОНИЙ, не содержит консервантов
Ультрикс® ООО ФОРТ	A(H1N2), A(H3N2), B (Victoria)	Инактивированная расщепленная вакцина, не содержит иммуномодуляторов, адьювантов и консервантов

Ультрикс® Квадри и Флю® М Тетра можно применять для вакцинации всех возрастных групп в том числе детей с 6 месяцев и беременных женщин. Гриппол® Квадривалент показан для применения детям с 6 лет, подросткам и взрослым до 60 лет.

Флю® М Тетра производят по специальной технологии полного цикла, которая обеспечивает меньшее остаточное содержимое куриного белка, как в сравнении с российскими, так и с зарубежными аналогами[11]. Это актуально для людей, которые имеют аллергическую реакцию на куриный белок.

ФКУ «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» Минздрава России приобрело на 2022-2023 гг. для вакцинации населения две вакцины – трехвалентную Совигрипп®, производства компании АО НПО Микроген и четырехвалентную Ультрикс® Квадри, производства компании ООО ФОРТ.

На два года ведомство закупило 113 млн доз вакцины Совигрипп® на 18,3 млрд рублей и 25,12 млн доз Ультрикс® Квадри на 8,3 млрд рублей [12].

На 2022 год ФКУ «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» Минздрава России потратило на закупку вакцин против гриппа 13,3 млрд рублей, что на 2,8% меньше, чем в 2021 году. Но по сравнению с предыдущим годом количество приобретенных препаратов увеличилось на 14,8% (составило 69 млн доз).

В 2022 году Минздрав не закупал трехвалентную вакцину Флю-М и четырехвалентную Флю-М Тетра, хотя по данным Headway Company в 2021 году СПбНИИВС реализовал Флю-М Тетра на 218,9 млн рублей для региональных учреждений и органов здравоохранения.

Ранее можно было привиться еще и импортными вакцинами от гриппа. Сейчас же страна полностью обеспечена необходимым количеством отечественных вакцин [13,14].

На основе платных услуг можно привиться четырехвалентными вакцинами Гриппол® Квадривалент, Ультрикс® Квадри и Флю® М Тетра и трехвалентными вакцинами, такими как Гриппол® Плюс, Ультрикс® и Флю-М®.

В ходе работы были изучены цены на оказание платных услуг по вакцинации против гриппа среди клиник Санкт-Петербурга. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Стоимость вакцинации против гриппа среди частных клиник Санкт-Петербурга

Вакцина/ производитель	Стоимость оказания услуг по вакцинации	
	С осмотром врача	Без осмотра врача
Флю-М® Тетра ФГУП СПбНИИВС ФМБА России	От 2200 до 4200 рублей	От 900 до 3200 рублей
Гриппол® Квадривалент Петровакс	От 900 до 1300 рублей	От 817 до 1100 рублей
Ультрикс® Квадри ООО ФОРТ	От 1500 до 3700 рублей	От 500 до 2500 рублей
Флю-М® ФГУП СПбНИИВС ФМБА России	От 600 до 2500 рублей	От 600 до 2500 рублей
Гриппол® Плюс Петровакс	От 900 до 1100 рублей	От 817 до 1100 рублей
Ультрикс® ООО ФОРТ	От 1500 до 2200 рублей	От 950 до 2200 рублей

В эпидемиологический сезон 2022-2023 было запланировано привить не менее 60% населения. На конец декабря в России вакцинацию от гриппа прошли 74 млн человек, что составляет около 52,2% населения страны [15].

С каждым годом охват вакцинации против гриппа среди населения страны растет, что приводит к снижению уровню заболеваемости и смертности.

Заключение. В результате проведенной работы был проанализирован рынок противогриппозных вакцин, рассмотрены ключевые лекарственные препараты для профилактики гриппа и объемы закупок на 2022-2023 эпидемиологический сезон. В данный момент Российская Федерация обладает собственными ресурсами для производства отечественных трехвалентных и четырехвалентных вакцин. Отечественные вакцины ничем не уступают импортным. Российские фармацевтические компании с каждым годом наращивают объемы производства. В этом году отечественные фармацевтические компании полностью обеспечивают страну необходимым количеством доз противогриппозных вакцин.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

06.58.51 Вакцины, полученные методом генетической инженерии

ЛИТЕРАТУРА

1. Шахтагинская Ф. Ч., Намазова-Баранова Л. С., Федосеев М. В., Калужная Т. А. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики гриппа // Вопросы современной педиатрии. 2021. Т. 20. N 4. P.333-337. doi: 10.15690/vsp.v20i4.2291
2. Брико Н. И., Никифоров В. В., Суранова Т. Г. [и др.]. Иммунопрофилактика и лечение гриппа: успехи и проблемы // Лечащий врач. 2019. N 12. С. 53-58.
3. Global influenza strategy 2019–2030 // WHO: сайт. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515320> (Дата обращения: 09.02.2023)

4. Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года: распоряжение Правительства Российской Федерации N 2390-р от 18 сентября 2020 г. // Официальный интернет-портал правовой информации. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202009280074> (Дата обращения: 09.02.2023)
5. Попова А. Ю., Ежлова Е. Б., Мельникова А. А. [и др.]. Влияние ежегодной иммунизации против гриппа на заболеваемость этой инфекцией населения Российской Федерации // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15. N 1. С. 48-55.
6. Лиознов Д. А., Харит С. М., Ерофеева М. К. [и др.]. Оценка реактогенности и иммуногенности вакцины гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17. N 3. С. 57-62.
7. Остерхаус А. Д. М. Е. Актуальность четырехвалентных гриппозных вакцин. Мировой опыт // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17. N 4. С. 76-82.
8. Биличенко Т. Н., Чучалин А. Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика // Терапевтический архив. 2018. Т. 90. N 1. С. 22-26.
9. Хасанова Р. Р. Заболеваемость и смертность населения России от гриппа в 2008-2019 гг // Экономическое развитие России. 2020. Т. 27. N 4. С.88-92.
10. Грипп и другие ОРВИ в период продолжающейся пандемии COVID-19: профилактика и лечение // Федеральное медико-биологическое агентство: сайт. URL: https://fmba.gov.ru/dokumenty/detail.php?ELEMENT_ID=53088&sphrase_id=68012 (Дата обращения: 09.02.2023)
11. Орлова М. Ю. Вакцины для профилактики гриппа на фармацевтическом рынке // Инновации в здоровье нации: сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 14–15 ноября 2018 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2018. С. 266-270.
12. Коваленко А. В. ESG -трансформация в фармацевтической промышленности России // Устойчивое развитие (ESG): финансы, экономика, промышленность: материалы Национальной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 21 октября 2022 года. Санкт-Петербург: Центр научно-производственных технологий «Астерион», 2022. С. 88-92.
13. Гришина М. Г., Кабачевская Е.А., Коваленко А. В., Халимова А. А. Рынок фармацевтической продукции России: призма развития в разрезе существующих проблем современности // Modern Economy Success. 2023. N 2. С. 129-134.
14. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: приказ Министерства здравоохранения РФ N 1122н от 6 декабря 2021 г. // Официальный интернет-портал правовой информации: сайт. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112200070> (Дата обращения: 12.02.2023)
15. О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидемическом сезоне 2022 – 2023 годов: постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации N 20 от 28.07.2022 // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов: сайт. URL: <https://docs.cntd.ru/document/351558591> (Дата обращения: 12.02.2023)

SUMMARY

DOMESTIC MARKET OF INFLUENZA VACCINES

Shekhovcova M.A., master's student of 1 year of study
 Academic advise: **Kovalenko A.V.**, Candidate of Economic Sciences,
 Associate Professor of the Department of Economics and Management
 St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation
E-mail: shekhovcova.mariya@spcpcu.ru

The paper presents an overview of domestic influenza vaccines and their main characteristics, as well as the groups of people to whom they are shown. The current situation with influenza vaccination in Russia is investigated. The issues related to the financing of public procurement of vaccines, as well as their cost within the framework of paid vaccination, have been studied.

Keywords: *Influenza, vaccination, russian pharmaceutical market, quadrivalent influenza vaccine, trivalent influenza vaccine, prevention.*

REFERENCES

1. Shakhtakhtinskaya F. S., Namazova-Baranova L. S., Fedoseenko M. V., Kaliuzhnaia T. A. Topical Issues of Influenza Vaccine Prevention // Current Pediatrics. 2021. Vol. 20(4). P.333-337. doi.org/10.15690/vsp.v20i4.2291 (In Russ)
2. Briko N. I., Nikiforov V. V., Suranova T. G. [et al.]. Immunoprofilaktika i lechenie grippa: uspekhi i problemy // Lechaschi Vrach. 2019. N 12. P. 53–58. (In Russ)
3. Global influenza strategy 2019–2030 // WHO: website. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789241515320> (Accessed: 09.02.2023).
4. On approval of the strategy for the development of immunoprophylaxis of infectious diseases for the period up to 2035: order of the Government of the Russian Federation N 2390-p dated September 18, 2020 // Official Internet portal of legal information: website. (Accessed: 09.02.2023) (In Russ)

5. Popova A. Yu, Ezhlova E. B., Melnikova A. A. [et al.]. The impact annual immunization against flu on morbidity of flu in the Russian Federation // *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016. Vol. 15. N1. P. 48–55. (In Russ)
6. Lioznov D. A, Kharit S. M, Erofeeva M. K. [et al.]. Assessment of reactogenicity and immunogenicity of the quadrivalent live attenuated influenza vaccine // *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018. Vol. 17. N 3. P. 23–27. (In Russ)
7. Osterhaus A. D. M. E. The relevance of tetravalent influenza vaccines. World experience // *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018. Vol. 17. N 4. P.76–82. (In Russ)
8. Belichenko T. N., Chuchalin A. G. Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccination // *Therapeutic Archive*. 2018. Vol. 90. N 1. P. 22-26. (In Russ)
9. Khasanova R. R. Morbidity and mortality of the Russian population from influenza in 2008-2019 // *Economic development of Russia*. 2020. Vol. 27. N 4. P.88-92. (In Russ)
10. Influenza and other acute respiratory infections during the ongoing COVID-19 pandemic: prevention and treatment // Federal Medical and Biological Agency: website. Available at: https://fmba.gov.ru/dokumenty/detail.php?ELEMENT_ID=53088&sphrase_id=68012 (Accessed: 09.02.2023) (In Russ)
11. Orlova M. Y. Vaccines for the prevention of influenza in the pharmaceutical market // *Innovations in the health of the nation: a collection of materials of the VI All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation, Saint-Petersburg, November 14-15, 2018. Saint Petersburg, 2018. P. 266-270. (In Russ)*
12. Kovalenko A. V. ESG -transformation in the pharmaceutical industry of Russia // *Sustainable Development (ESG): Finance, Economics, Industry: Proceedings of the National Scientific and Practical Conference, St. Petersburg, October 21, 2022. St. Petersburg: Center for Scientific and Production Technologies «Asterion», 2022. P. 88-92. (In Russ)*
13. Grishina M. G., Kabachevskaya E. A., Kovalenko A. V., Halimova A. A. The pharmaceutical market of Russia: the prism of development in the context of the existing problems of modernity // *Modern Economy Success*. 2023. N 2. P. 129-134. (In Russ)
14. On approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications: order of the Ministry of Health of the Russian Federation N 1122n dated December 6, 2021 // Official Internet portal of legal information: website. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112200070> (Accessed: 12.02.2023). (In Russ)
15. On measures for the prevention of influenza and acute respiratory viral infections in the epidemic season of 2022-2023: resolution of the chief state sanitary doctor of the Russian Federation N 20 dated 07.28.2022 // Electronic fund of legal and regulatory documents: website. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/351558591> (Accessed: 12.02.2023) (In Russ)

УДК 57: 57.085.23

СОЗДАНИЕ СТАБИЛЬНОЙ ПРЕПАКУЮЩЕЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ ДЛЯ НАРАБОТКИ ВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ НА ОСНОВЕ АДЕНОАССОЦИИРОВАННОГО ВИРУСА

Шмыкова Ю.А., маг. 2 года обучения

Научный руководитель: **Перепелкина М.П.**, PhD, доцент НОЦ ТРБ,
руководитель отдела поддержки разработки ДРПП
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: shmykova.yuliya@spcpcu.ru

Была получена серия кандидатов для создания клеточной препакующей линии аденоассоциированных вирусных векторов, содержащая гены, необходимые для обеспечения индуцибельности системы и гены вируса-хелпера. Для получения использовались методы лентивирусной трансдукции, а также трансфекции лианеризованной плазмидой. После были отобраны наиболее продуктивные моноклоны, обеспечивающие индуцибельность уровня экспрессии генов, необходимых для наработки вирусных векторов.

Ключевые слова: *генная терапия, клеточная линия-производитель, препакующая линия, вирусные векторы, лентивирусы, аденоассоциированные вирусы, трансфекция, трансдукция.*

Генной терапией называют лечение заболеваний путем замены дефектных генов, их компенсации, или подавления экспрессии. Она направлена на терапию редких, не поддающихся излечению заболеваний (напр. моногенные, онкологические, распространенные социально значимые заболевания). Фармацевтические компании всё чаще стараются направить усилия на разработку генотерапевтических препаратов. Тысячи продуктов генной терапии находятся на стадиях доклинических и клинических исследований, и уже 27 препаратов официально зарегистрированы согласно данным управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, большинство из которых относятся к клеточной терапии (англ. Food and Drug Administration, FDA) [1].

Подходы генной терапии условно делятся на 2 типа: ex vivo и in vivo. При терапии ex-vivo в выделенные клетки пациента (напр. гемопоэтические стволовые и прогениторные клетки) интегрируются гены интереса. Для этого используются, например, лентивирусы и гамма-ретровирусы [2]. Далее полученные клетки, модифицированные ex vivo и несущие терапевтический ген, вводятся обратно пациенту. Данный тип генной терапии используется при лечении таких забо-

леваний как β -талассемия, тяжелый комбинированный иммунодефицит, аденолейкодистрофия и метакроматическая лейкодистрофия, серповидная клеточная анемия.

При генной терапии *in vivo* происходит доставка терапевтического гена непосредственно в организм пациента, что осуществляется различными способами: в липосомах, путем ДНК-инъекции, с помощью вирусных векторов, наночастиц [3]. Вирусы обладают собственным эффективным механизмом переноса, и экспрессии своего генетического материала в клетку. Поэтому вектора на их основе являются идеальным инструментом для генной терапии.

Одними из наиболее часто используемых векторов для генной терапии *in vivo* являются аденоассоциированные вирусные векторы. На данный момент зарегистрировано пять генотерапевтических препаратов с применением вирусных векторов, три из которых на основе рекомбинантного аденоассоциированного вируса. Они применяются для лечения таких заболеваний как дефицит липопротеинлипазы, спинальная мышечная атрофия, дистрофия сетчатки. Такой широкий спектр применения обусловлен характеристиками, которыми обладает данный вирусный вектор: низкая иммуногенность, отсутствие патогенности, широкий тропизм, способность заражать делящиеся и неделящиеся клетки, устойчивая экспрессия. Ограничивающим фактором применения данного вирусного вектора является относительно небольшая емкость (4,5 кб) [3,4].

Существует несколько стратегий наработки аденоассоциированных вирусных векторов. При первой используется нативный аденовирус в совокупности с плазмидой, содержащей гены *rep* и *cap* (необходимы для сборки вирусной частицы) и плазмидой с геном интереса, окруженной инвертированными концевыми повторами (*inverted terminal repeat*, ITR). Использование вирусной частицы повышает эффективность наработки, однако значительно снижает безопасность конечного продукта. Для осуществления второй стратегии применяется трехплазмидная трансфекция. Её главное отличие от первой стратегии в том, что нативный вирус заменен на рекомбинантную плазмиду, содержащую гены вируса-хелпера. Третья, и наиболее эффективная, но трудоемкая в осуществлении, является стратегия получения клеточной линии-производителя, когда необходимые для наработки гены интегрируются в геном клетки-производителя с помощью различных инструментов (лентивирусная трансдукция, лианеризованная плазида, транспозоны). Она относительно легко масштабируется, не требует введения вируса-хелпера или плазмид, тем самым снижая стоимость получения rAAV, а также уменьшает риск контаминации продукта. Клеточные линии-производители широко используются для наработки моноклональных антител в клетках яичника китайского хомячка (*Chinese hamster ovary*, CHO).

Одним из ограничений использования стабильной клеточной линии-производителя для наработки rAAV является токсичность генов хелперного вируса и *rep* для клетки, их экспрессия вызывает нарушение клеточного цикла и дальнейший апоптоз [5]. Для их регулирования существуют различные системы индукции, где индукторами могут выступать молекулы антибиотика (рапамицин, тетрациклин, доксициклин) химические соединения (кумат, NADH, флоретин), параметры внешней среды (нагревание). По механизму действия можно выделить репрессорную конфигурацию (*TetR*, *CumR*), где связывание молекулы репрессора с оператором подавляет экспрессию гена, а добавление молекулы индуктора провоцирует экспрессию гена. Также существует активаторная конфигурация (*Tet-on*, *Tet-off*, *Cumate Activator configuration*), где индуктор влияет на экспрессию гена напрямую. Стоит отметить и нетрадиционные химерные системы индукции, основанные на белок-белковых взаимодействиях, или на рибосвитч.

Актуальность данной работы определяется тем, что индуцибельная линия-производитель позволит решить следующие проблемы: высокая стоимость получения и верификации плазмид, вариабельность результатов, кросс-контаминация плазмидами при наработке rAAV. Клеточная линия-производитель позволит повысить экономическую эффективность процесса получения rAAV при переносе технологии на производство. Одним из этапов получения пакующей линии-производителя является создание стабильной препакующей линии, содержащей гены вируса-хелпера под индуцибельным промотором.

Целью данного исследования является создание стабильной препакующей клеточной линии для наработки аденоассоциированных векторов.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Получение генетических конструкций, содержащих необходимые гены для наработки вирусного вектора;
2. Нарботка и аналитика препаратов на основе лентивируса;
3. Проведение трансдукции с полученными лентивирусными препаратами и/или трансфекции с лианеризованными плазмидами, содержащими гены вируса-хелпера;
4. Моноклонирование и экспансия полученных клеток НЕК293, содержащих интегрированные гены вируса-хелпера;
5. Оценка уровня экспрессии генов вируса-хелпера в полученных моноклонах.

Материалы и методы. Для создания препакующей клеточной линии были выбраны клетки НЕК293- эмбриональные клетки почки человека, которые являются иммортализованными за счет интеграции части генома аденовирусом 5 серотипа.

Генетические конструкции, содержащие гены вируса-хелпера, были получены с помощью рестриктазно-лигазного метода (по сайтам рестрикции *XbaI* и *EcoRI*).

Все полученные генетические конструкции были верифицированы с помощью метода секвенирования по Сенгеру и аналитической рестрикции и переданы на следующий этап для наработки лентивирусных векторов.

Для наработки лентивируса была проведена трансфекция клеток НЕК293 тремя плазмидами: упаковочной (кодирует белки *Gag*, *Pol*, *Rev* и *Tat*, необходимые для репликации вируса), оболочечной (содержащей оболочечный гликопротеин *G* вируса везикулярного стоматита VSV-G) и плазмидой, содержащей гены вируса-хелпера. Клетки засевали во флаконы для адгезионных культур с концентрацией 57000 кл/см². Через 24 ч после засева была проведена трансфекция с применением полиэтиленимина (PEI MAX, Polysciences). На следующий день внесли раствор 2 mM бутирата натрия (Aldrich

Chemistry). На четвертый день после трансфекции произвели сбор культуральной жидкости, содержащей лентивирусы. Для определения титра образцы анализировали методом ИФА.

Лентивирусный препарат очищали методом ультрацентрифугирования (УЦФ) в градиенте плотности йодиксанола с предшествующим концентрированием методом РЕГ-преципитации при содействии сотрудников АО «Биокад» в группе очистки вирусных векторов.

Трансдукция проводилась на клетках НЕК293 с применением протамина сульфата (Эллара). В 6-тилуночные планшеты последовательно внесли компоненты для трансдуцирующей смеси: ростовая среда, трехкратный раствор антибиотика-антимикотика, протамина сульфат, лентивирусный препарат. После всех компонентов внесли клетки из расчета 20000 кл/см². Инкубировали планшет в СО₂-инкубаторе при 37⁰С в течение 5 часов, после чего меняли полную ростовую среду.

Трансфекцию лианеризованной плазмидой проводили с помощью коммерческого набора Lipofectamine™ 3000 Transfection Reagent (Thermo Fisher Scientific) согласно инструкции производителя. Для этого клетки засеяли за 24 часа до трансфекции с плотностью 20000 кл/см². Внесли расчетное количество трансфекционной смеси в лунки планшета с клетками и инкубировали в СО₂ инкубаторе. По истечению 24 часов меняли ростовую среду в лунках планшета.

По истечению срока инкубации произвели сбор трансдуцированных или трансфецированных клеток и провели моноклонирование на клеточном сортере (Sony), а также методом последовательных разведений.

Отобранные моноклоны культивировали в планшетах для адгезионных культур с постепенным переводом на лунки большей площади по мере их пролиферации. После формата 6-луночного планшета моноклоны перевели в формат суспензии в биореакторы объемом 50 мл (объем культуральной жидкости 5 мл), а затем в колбы объемом 125 мл (объем культуральной жидкости 30 мл). Моноклоны были заложены в клеточный банк и были проанализированы на экспрессию целевого белка методом иммуоокрашивания.

Детекцию хелперного белка провели с помощью метода иммуоокрашивания. Клетки были сняты с адгезионной подложки с помощью раствора для диссоциации клеточного монослоя TrypLE (Gibco). После клетки поместили в фиксирующий буфер (Fixation Buffer, Biolegend) и инкубировали 20 мин в темном месте. По истечению времени инкубации клетки центрифугировали 5 мин при 350g. Осадок развели в пермеабилизирующем буфере (Intracellular Staining Permeabilization Wash Buffer, Biolegend) и центрифугировали 5 мин при 350g. Осадок ресуспендировали в блокирующем буфере для предотвращения неспецифического связывания антител. Инкубировали 30 мин и центрифугировали 5 мин при 350g. Окрашивание проводили с помощью первичных (кроличьи антитела против хелперного белка) и вторичных (козьиные IgG против кролика, меченые флуорофором Alexa Fluor 647). Образцы были проанализированы методом проточной цитометрии на красном лазере, канал детекции APC.

Результаты и обсуждение. Была проведена наработка препарата на основе LV, в ходе которой использовали 6 плазмид-кандидатов, содержащих различные конструкции и вариации индуцибельных промоторов для генов хелпер-вируса. Контролем в наработке являлся препарат на основе LV с GFP или с белком-индуктором индуцибельной системы (рис. 1).



Рисунок 1. Титр лентивирусных частиц, полученный после наработками с различными вариантами плазмид, содержащих гены вируса-хелпера. Полученные титры анализировали методом ИФА

После очистки лентивирусных препаратов провели трансдукцию клеток НЕК293. Эффективность трансдукции оценивали методом иммуоокрашивания с помощью проточной цитометрии (рис. 2):



Рисунок 2. Уровень экспрессии репортерного белка после трансдукции лентивирусными препаратами при MOI 1000000. Результаты оценивали методом иммуоокрашивания

Параллельно с трансдукцией была проведена трансфекция лианеризованной плазмидой с четырьмя из шести кандидатов. Эффективность трансфекции оценивали методом иммуоокрашивания с помощью проточной цитометрии (рис. 3):

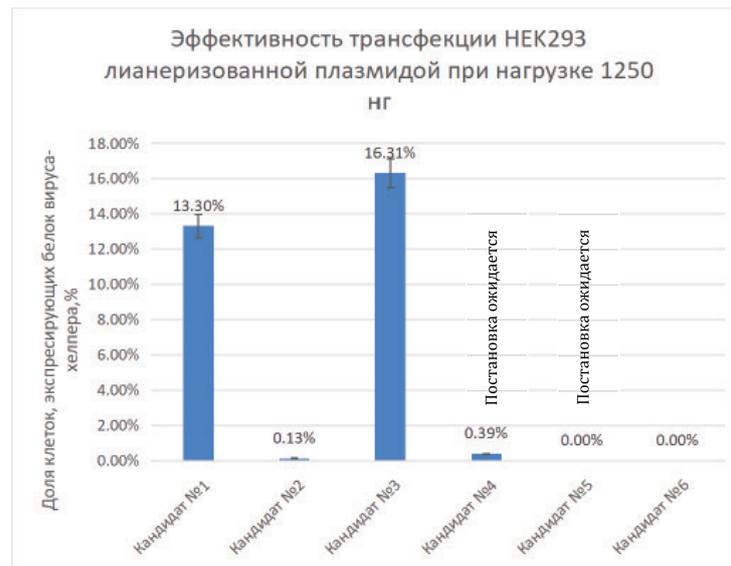


Рисунок 3. Уровень экспрессии белка хелперного вируса после трансфекции лианеризованной плазмидой при нагрузке 1250 нг/мл

По истечению 20 дней трансфицированные и трансдуцированные клетки были моноклонированы. По достижению формата 6-тилуночного планшета моноклоны проверяли на наличие встройки и индукции белка вируса-хелпера методом иммуоокрашивания с помощью проточной цитометрии. В результате были отобраны 43 моноклона из кандидатных пулов №3 и №4 (табл. 1).

Таблица 1 – Список моноклонов, отобранных в результате внутриклеточного окрашивания после трансфекции лианеризованной плазмидой и трансдукции лентивирусным препаратом

Номер моноклона	Генетическая конструкция	Экспрессия E2A (внутриклеточно)		
		Без индуктора	С добавлением индуктора	Соотношение по % E2A
178	Кандидат №3	1	3,88	3,88
179	Кандидат №3	17,49	73,4	4,2
182	Кандидат №3	1,2	11,25	9,38

Номер моноклона	Генетическая конструкция	Экспрессия E2A (внутриклеточно)		
		Без индуктора	С добавлением индуктора	Соотношение по % E2A
184	Кандидат №3	10,74	58,18	5,42
193	Кандидат №3	23,15	50,86	2,2
196	Кандидат №3	13,13	25,04	1,91
198	Кандидат №3	14,7	37,98	2,58
199	Кандидат №3	4,37	43,72	10
203	Кандидат №3	14,49	17,61	1,22
205	Кандидат №3	4,02	11,06	2,75
212	Кандидат №3	19,4	44,09	2,27
213	Кандидат №3	3,21	7,55	2,35
222	Кандидат №3	0,16	5,32	33,25
225	Кандидат №3	14,44	42,72	2,96
228	Кандидат №3	4,89	12,28	2,52
231	Кандидат №3	2,02	1,72	0,85
233	Кандидат №4	6,72	66,89	9,95
237	Кандидат №3	8,99	30,63	3,41
247	Кандидат №3	2,24	24,96	11,14
253	Кандидат №4	1,26	35,89	28,48
254	Кандидат №4	3,18	41,34	13
255	Кандидат №4	3,05	35,84	11,75
262	Кандидат №4	5,75	38	6,61
264	Кандидат №4	20,82	37,25	1,79
269	Кандидат №4	1,56	41,4	26,54
279	Кандидат №4	1,76	21,41	12,16
282	Кандидат №3	0,36	2,46	6,83
283	Кандидат №3	2,41	29,03	12,05
286	Кандидат №3	2,59	4,73	1,83
293	Кандидат №4	4,46	45,79	10,27
295	Кандидат №3	6,18	52,96	8,57
300	Кандидат №3	23,3	43,5	1,87
302	Кандидат №3	10,49	28,22	2,69
305	Кандидат №3	28,27	21,68	0,77
306	Кандидат №3	0,14	2,46	17,57
309	Кандидат №3	14,89	35,38	2,38
312	Кандидат №3	7,85	34,08	4,34
314	Кандидат №3	6,94	22,2	3,2
315	Кандидат №3	10,64	12,99	1,22
317	Кандидат №3	17,01	38,88	2,29
319	Кандидат №3	9,09	33,09	3,64
322	LV препарат (Кандидат №3)	4,68	2,62	0,56
324	LV препарат (Кандидат №3)	1,84	32,51	17,67

На основе полученных моноклонов был создан клеточный банк для создания препакующей клеточной линии-про-дучента.

Заключение. Таким образом, в ходе работы была получена серия кандидатов для создания препакующей клеточной линии, содержащаястройку генов хелперного вируса под индуцибельным промотором. Дальнейшая стратегия работы включает в себя проверку моноклонов в наработке аденоассоциированных вирусных векторов, а также оценку их стабильности.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке АО «БИОКАД».

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.99.37 Создание банков и коллекций генов, культур тканей и продуцентов биологически активных веществ

ЛИТЕРАТУРА

1. Approved cellular and gene therapy products // FDA : сайт. URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products> (Дата обращения: 19.02.2023).
2. High K. A., Roncarolo M. G. Gene Therapy // New England Journal of Medicine. 2019. Vol. 381(5). P. 455–464. doi:10.1056/NEJMra1706910
3. Keeler A. M., ElMallah, M. K., Flotte T. R. Gene Therapy 2017: Progress and future directions. // Clinical and translational science. 2017. Vol.10(4). P. 242–248. doi:10.1111/cts.12466 (<https://doi.org/10.1111/cts.12466>)
4. Günzburg W. H., Salmons B. Virus vector design in gene therapy. // Molecular Medicine Today. 1995. Vol.1(9). P. 410–417. doi:10.1016/s1357-4310(95)90771-8
5. Schmidt M., Afione S., Kotin R. M. Adeno-associated virus type 2 Rep78 induces apoptosis through caspase activation independently of p53 // Journal of Virology. 2000. Vol. 74(20). P. 9441–9450. doi:10.1128/JVI.74.20.9441-9450.2000

SUMMARY

CREATION OF A STABLE PREPACKAGING CELL LINE FOR THE PRODUCTION OF VIRAL VECTORS BASED ON ADENO-ASSOCIATED VIRUS

Shmykova Y.A., 2nd year undergraduate

Supervisor: **Perepelkina M.P.**, PhD, assistant professor, Head of Development Support for the DRGP

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: shmykova.yuliya@spcpu.ru

A series of candidates were obtained to create a cellular prepackaging line of adenoassociated viral vectors containing the genes necessary to ensure the inducibility of the system and the virus-helper genes. Lentiviral transduction as well as transfection with lyantized plasmid were used to obtain them. Afterwards, the most productive monoclonal lines were selected to ensure the inducibility of the level of gene expression required for viral vector generation.

Keywords: *gene therapy, cell line producer, prepackaging line, viral vectors, lentiviruses, adenoassociated viruses, transfection, transduction.*

REFERENCES

1. Approved cellular and gene therapy products // FDA : сайт. URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products> (Дата обращения: 19.02.2023).
2. High K. A., Roncarolo M. G. Gene Therapy // New England Journal of Medicine. 2019. Vol. 381(5). P. 455–464. doi:10.1056/NEJMra1706910
3. Keeler A. M., ElMallah, M. K., Flotte T. R. Gene Therapy 2017: Progress and future directions. // Clinical and translational science. 2017. Vol.10(4). P. 242–248. doi:10.1111/cts.12466 (<https://doi.org/10.1111/cts.12466>)
4. Günzburg W. H., Salmons B. Virus vector design in gene therapy. // Molecular Medicine Today. 1995. Vol.1(9). P. 410–417. doi:10.1016/s1357-4310(95)90771-8
5. Schmidt M., Afione S., Kotin R. M. Adeno-associated virus type 2 Rep78 induces apoptosis through caspase activation independently of p53 // Journal of Virology. 2000. Vol. 74(20). P. 9441–9450. doi:10.1128/JVI.74.20.9441-9450.2000

УДК 615:32

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ОТХОДОВ ЯНТАРНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Шумилова А.А., студ. 4 курса, Федотова А.А., маг. 1 года обучения

Руководитель: Глазова Н.В., канд. хим. наук, доц. кафедры биотехнологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14 Российская Федерация

E-mail: arina.shumilova@spcpu.ru

Проанализирован гранулометрический состав янтарной пудры. Проведена экстракция янтарной пудры в органическом растворителе с последующей фильтрацией экстракта на бумажном фильтре. Показано влияние оптимальной скорости движения платформы шейкера на выход при экстракции. Проведено гель-хроматографическое разделение полученных биологически активных веществ и выявлено наличие белков и смоляных кислот.

Ключевые слова: *янтарь, янтарная пудра, гранулометрический состав, экстракция, гель-хроматография, смоляные кислоты.*

В России в Калининградской области находятся крупнейшие месторождения янтаря, который успешно добывается и обрабатывается в промышленных масштабах. В процессе обработки янтаря неизбежно остаются мелкие частицы, образующие так называемую янтарную пыль. Поиск путей по использованию отходов производств на сегодняшний день является актуальной проблемой научного сообщества. Это позитивный с экологической точки зрения прием, позволяющий

обеспечить устойчивое использование природных ресурсов и снизить вероятность неправильной утилизации данных отходов. Янтарная пудра представляет также и научный интерес, так как она содержит большое количество биологически активных веществ (БАВ). Поэтому появляется актуальная проблема разработки методов и способов по выделению и очистке таких веществ и оптимизации этих процессов. Помимо этого, согласно исследованиям, смоляные кислоты обладают антибактериальной активностью по отношению как к грамотрицательным, так и к грамположительным бактериям [1]. Микроорганизмы постоянно развивают свою устойчивость к антибиотикам, поэтому проблема поиска новых соединений также является актуальной на сегодняшний день.

Целью данной работы является подбор условий для выделения смоляных кислот из янтарной пудры и идентификация их с помощью гель-хроматографического анализа.

Задачи:

- проанализировать гранулометрический состав янтарной пудры;
- провести экстракцию БАВ из янтарной пудры органическим растворителем;
- провести гель-хроматографический анализ экстрактов;
- определить молекулярный состав полученных экстрактов;
- провести спектральный анализ с целью подтверждения наличия смоляных кислот.

Материалы и методы. Объект исследования: янтарная пудра с приблизительным размером частиц 15 мкм.

Декстрановые гели марки Sephadex (G-75, G-25 Superfine, G-10) с диапазоном фракционирования 3000-80000 Да, 1000-5000 Да, 0-700 Да соответственно.

В качестве стандарта смоляных кислот были использовали образцы абиединовой кислоты, приобретенные у ООО «Кристалл-Сервис».

Таблица – Физико-химические свойства смоляной кислоты

Наименование кислоты	Молекулярная масса, г/моль	λ , нм
Абиединовая кислота	302,45	241

Для проведения экстракции использовали раствор фосфатного буфера с pH=8,0 и ацетон безводный.

Для проведения фильтрации использовали фильтры «Красная лента» и «Синяя лента» с размерами пор 8-12 мкм и 3-5 мкм соответственно (ООО «Мелнор XXI»).

Для определения концентрации общего белка по методу Лоури [2] использовали раствор 0,5 н NaOH и реактив Фолина-Чоикальтеу (ООО «Merck KGaA»).

Результаты и обсуждение

1. Анализ гранулометрического состава янтарной пудры

Для проведения анализа гранулометрического состава мелкой фракции янтарной пудры был использован микроскоп МБР-1 с увеличением 8х40. Перед началом работы проводили калибровку шкалы окуляра по линейке-микрометру. При данном увеличении 1 деление измерительной шкалы микроскопа соответствовало 3,6 мкм.

Для проведения измерения отобрали три выборки янтарной пудры, каждую из них поместили на предметное стекло, распределили тонким слоем и накрыли покровным стеклом. Далее определили размер 20 зерен из каждой выборки. По полученным данными рассчитали средний размер частиц данной янтарной пудры, который составил $14,52 \pm 9,74$ мкм. Микрофотография исследуемых частиц представлена на рисунке 1.

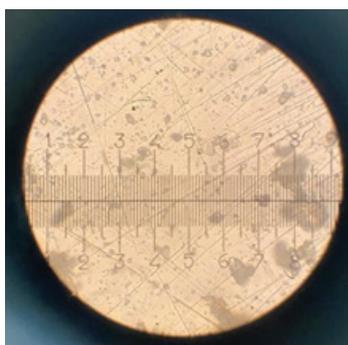


Рисунок 1. Микрофотография зерен янтарной пудры

2. Экстракция янтарной пудры.

Из литературных источников известно, что смоляные кислоты растворимы в органических растворителях, поэтому навеска янтарной пудры 250 мг была помещена в 30% раствор ацетона в фосфатном буфере с pH=8,0. Экстракцию проводили при температуре 22 °С в шейкере-инкубаторе Biosan [3]. Затем рассматривали влияние скорости движения платформы шейкера-инкубатора на концентрацию БАВ в экстракте. Были выбраны следующие скорости:

2.1 Экстракция при скорости 200 об/мин

При экстракции на высокой скорости наблюдали переэкстрагирование. В экстракте было обнаружено много примесей, которые не удалось отчистить от искомым БАВ.

2.2 Экстракция при скорости 150 об/мин

При экстракции на скорости 150 об/мин в экстракт переходили искомые БАВ, однако они обнаруживались в низких концентрациях.

2.3 Экстракция при скорости 120 об/мин

Экстракция на скорости в 120 об/мин оказалась наиболее оптимальной, так как были обнаружены более высокие концентрации БАВ. Полученные в данных условиях экстракты были подвержены дальнейшему гель-хроматографическому анализу

3. Подбор фильтрующего материала для проведения процесса фильтрации экстракта

Для проведения гель-хроматографического анализа необходимо, чтобы в анализируемом экстракте отсутствовали любые механические частицы. Для этого была проведена фильтрация на двух разных бумажных фильтрах, а также отмечены характеристики очищенных экстрактов, проявляющиеся при хранении.

3.1 Фильтрация через фильтр «Синяя лента»

Экстракт пропускали через фильтр для очистки раствора от взвеси твердых веществ. Было показано, что при дальнейшем хранении экстракт кристаллизовался уже через 2 дня. Это делало невозможным его дальнейшее использование.

3.2 Фильтрация через фильтр «Красная лента»

Экстракт пропускали через фильтр для очистки раствора от взвеси твердых веществ. В этом случае, при хранении экстракта в течение месяца он не изменял своих физических свойств и не кристаллизовался, что дало возможность проводить больше экспериментов с меньшими затратами ресурсов.

4. Гель-хроматографический анализ на декстрановых гелях

Полученный экстракт подвергали гель-хроматографическому разделению на носителях марки Sephadex различной степени пористости.

Навеску Sephadex необходимой марки поместили в воду для набухания, затем колонку заполнили декстрановым носителем. Далее наносили 1 мл полученного экстракта в верхнюю часть колонки. После чего открывали нижний вентиль колонки с целью введения раствора в гель. В качестве элюента использовали фосфатный буфер с pH=8,0. При отборе фракции контролировали скорость элюирования на уровне не более 1 капли в 15-20 секунд. При анализе на Sephadex G-75 отбирали 15 фракций по 1 мл, на Sephadex G-25 Superfine и Sephadex G-10 по 20 фракций по 0,5 мл. В каждой фракции определяли концентрацию общего белка по методу Лоури. По полученным результатам были построены графики зависимости концентрации общего белка от объема пропущенного раствора.

Гель-хроматограмма, полученная с использованием Sephadex G-75 представлена на рисунке 2.

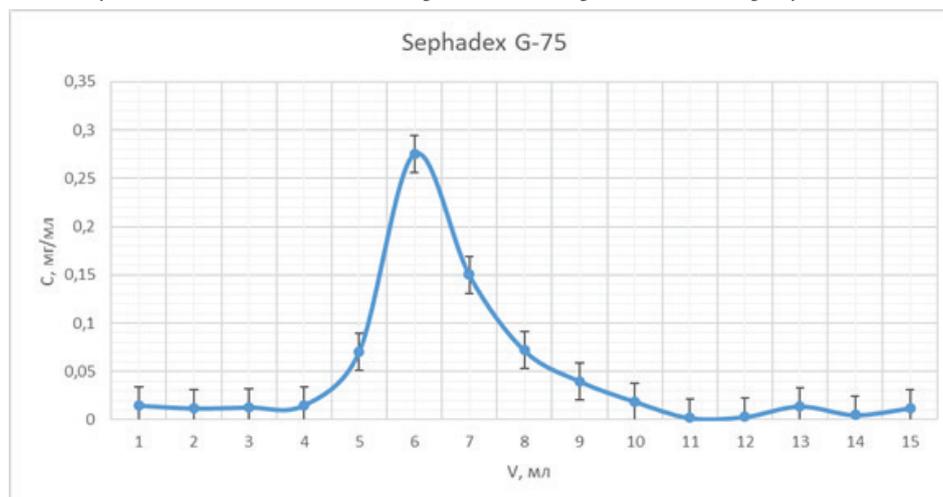


Рисунок 2. Гель-хроматограмма экстракта на носителе Sephadex G-75

На полученной гель-хроматограмме видно явно выраженный пик между 6 и 7 фракциями. Молекулярная масса белка в данном пике, которую определили с помощью предварительно построенной калибровочной кривой, составила около 12600 Да. Пик, соответствующий выходу смоляной кислоты, при использовании данного сепхадекса отсутствует, поэтому проводили дальнейший гель-хроматографический анализ на декстрановых носителях с меньшим диапазоном фракционирования.

Кривая, получившаяся после пропускания экстракта через колонку с Sephadex G-25 Superfine представлена на рисунке 3.

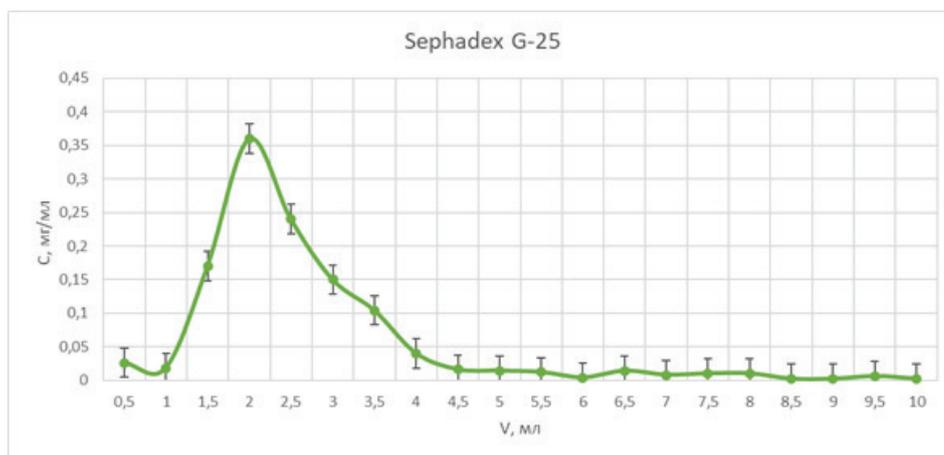


Рисунок 3. Гель-хроматограмма экстракта на носителе Sephadex G-25

На полученной гель-хроматограмме присутствует выраженный пик между 4 и 5 фракциями. Молекулярная масса белка, соответствующая этому пику, составила около 9000 Да. Анализ был повторен на Sephadex G-10 с целью выявления более низкомолекулярных смоляных кислот.

Гель-хроматограмма, получившаяся после пропускания экстракта через колонку с Sephadex G-10 представлена на рисунке 4.

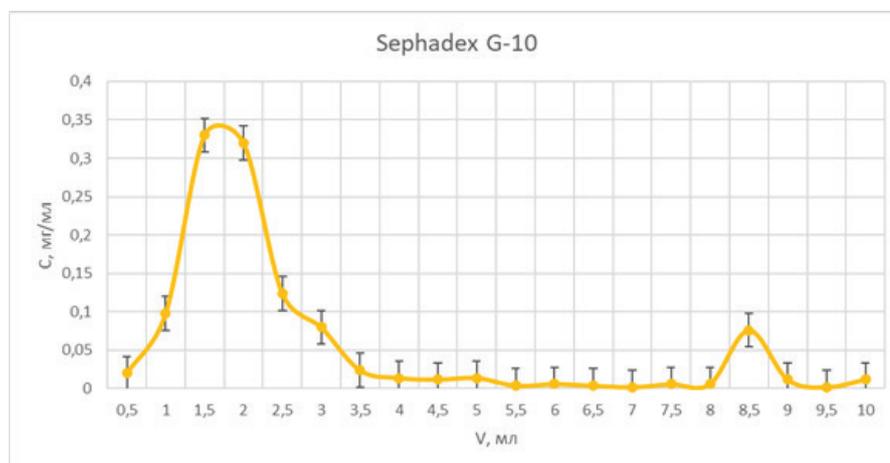


Рисунок 4. Гель-хроматограмма экстракта на носителе Sephadex G-10

На полученной гель-хроматограмме присутствуют два выраженных пика: между 3 и 4 фракциями, который соответствует белку с массой около 6300 Да, а также между 17 и 18 фракциями, предположительно соответствующий низкомолекулярному соединению.

Для того, чтобы подтвердить предположение, провели спектральный анализ полученной фракции.

5. Спектральный анализ пика

Спектр был получен с использованием спектрофотометра Shimadzu UV mini-1240 и представлен на рисунке 5.

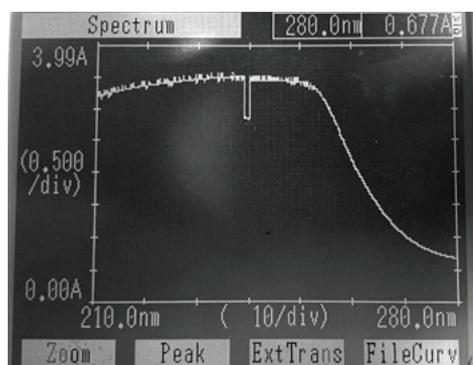


Рисунок 5. Спектр экстракта в 30% растворе ацетона в фосфатном буфере с pH=8,0

Спектральный анализ фракции показал наличие пика при длине волны 241 нм, что позволяет идентифицировать абитиновую кислоту. Значение оптической плотности составило 3,514 ABS.

Заключение. Проанализирован гранулометрический состав янтарной пудры. Подобраны оптимальные условия скорости движения платформы шейкера-инкубатора во время экстракции. Проведен гель-хроматографический анализ полученного экстракта на декстрановых носителях с разными диапазонами фракционирования. Получены гель-хроматограммы доказывающие наличие белков и смоляных кислот в экстракте. Проведен спектральный анализ экстракта, доказывающий наличие абиединовой кислоты в экстракте.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.09.99 Прочие виды биотехнологического сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. de Lima Silva M. G. [et al.] Antibacterial effect and evaluation of the inhibitory effect against efflux pump in *Staphylococcus aureus* by abietic acid: In vitro and in silico assays // *Process Biochemistry*. 2022. Vol. 122. P. 363-372. DOI: 10.1016/j.procbio.2022.10.010

2. Lowry O. H. [et al.] Protein measurement with the Folin phenol reagent // *Journal of biological chemistry*. 1951. Vol. 193(1). P. 265-275. DOI: 10.1016/s0021-9258(19)52451-6

3. Федотова А. А. Использование отходов янтаря для выделения биологически активных веществ // Молодая фармация – потенциал будущего : сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 апреля 2022 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2022. С. 581-585.

SUMMARY

SELECTION OF CONDITIONS FOR ISOLATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM THE WASTE OF THE AMBER INDUSTRY

Shumilova A.A., 4th year student, Fedotova A.A., 1st year master student
Supervisor: Glazova N.V., Candidate of Chemical Sciences, Senior Lecturer
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: arina.shumilova@spcpcu.ru

The granulometric composition of amber powder is analyzed. Amber powder was extracted in an organic solvent, followed by filtration of the extract on a paper filter. The effect of the optimal speed of the shaker platform on the extraction output is shown. Gel chromatographic separation of the obtained biologically active substances was carried out and the presence of proteins and resin acids was revealed.

Keywords: *amber, amber powder, granulometric composition, extraction, gel chromatography, resin acids.*

REFERENCES

1. de Lima Silva M. G. [et al.] Antibacterial effect and evaluation of the inhibitory effect against efflux pump in *Staphylococcus aureus* by abietic acid: In vitro and in silico assays // *Process Biochemistry*. 2022. Vol. 122. P. 363-372. DOI: 10.1016/j.procbio.2022.10.010

2. Lowry O. H. [et al.] Protein measurement with the Folin phenol reagent // *Journal of biological chemistry*. 1951. Vol. 193(1). P. 265-275. DOI: 10.1016/s0021-9258(19)52451-6

3. Fedotova A. A. Use of amber waste for isolation of biologically active substances // *Young pharmacy – potential of the future: collection of materials of the XII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation, Saint-Petersburg, March, 14 – April, 18, 2022, Saint-Petersburg: SPCPU, 2022. P. 581-585. (in Russ).*

УДК 61:615.1

БИОТЕХНОЛОГИЯ В РОССИИ: ОСНОВНЫЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

Щекина У.Д., студ. 1 курса, Раудониките Э.А., студ. 1 курса
Руководитель: Красовицкая И.А., старший преподаватель кафедры биотехнологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14 Российская Федерация
E-mail: shchekina.ulyana@spcpcu.ru

В работе рассматривается история российских биотехнологических производств, примеры препаратов, которые производятся на данный момент, современное состояние и проблемы отрасли, а также перспективы развития рынка биотехнологии в России.

Ключевые слова: *биотехнология, отрасль, препараты, производство, медицина, безопасность.*

Цель данной работы – краткий обзор истории развития биотехнологии в России.

Для выполнения цели были поставлены следующие **задачи**:

- 1) дать общую характеристику отрасли по направлениям;
- 2) изучить исторические аспекты развития биотехнологии в России;
- 3) оценить перспективы развития отечественной биотехнологии.

Биотехнология – это наука, которая объединяет методы высокоэффективного использования биологических объектов (клеточных культур, органов, тканей, молекул) для производства различных продуктов, таких как медицинские препараты, пищевое сырьё, аквакультуры, продукты для сельского хозяйства, ветеринарии [1].

Существует цветовая классификация биотехнологии, основными направлениями являются: зелёная (агробиотехнологии, сельское хозяйство, лесные биотехнологии), белая (биоэнергетика, биохимия, пищевая биотехнология, биогео-технология), красная (биофармацевтика, биомедицина). Общая сегментация биотехнологии по направлениям согласно данной классификации представлена на рисунке 1.

Зелёная биотехнология

Современное сельское хозяйство невозможно без зелёной биотехнологии, так как его основу составляют исследования генома растений. Полученные знания помогают в выращивании новых сортов растений, устойчивых к биотическим и абиотическим стрессам, определении полезных свойств растений на генетическом уровне, изменении генотипа растений для повышения их урожайности, а также в определении методов ведения сельского и лесного хозяйства.

Белая биотехнология (промышленная)

Биотехнологическая промышленность выпускает большое количество продуктов, например, моющие средства или крем для кожи. Благодаря биотехнологическому вмешательству промышленность становится более эффективной и экологичной. Она объединяет производство биотоплива, биотехнологию в пищевой, химической и нефтеперерабатывающей промышленности.

Красная биотехнология

Медицинская биотехнология принимает непосредственное участие в разработке новых терапевтических и диагностических процедур. Одна из её главнейших целей – биологические молекулы, предназначенные для терапевтических целей. Она связана с обеспечением здоровья человека и потенциальной коррекцией его генома, а также с производством биофармацевтических препаратов (протеинов, ферментов, антител) [2].

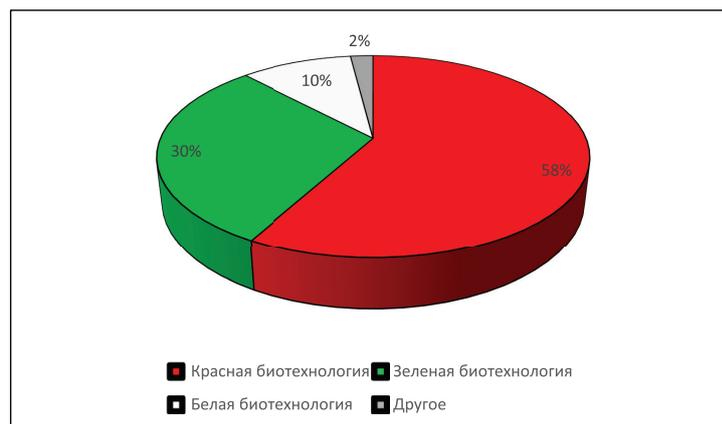


Рисунок 1. Цветовая классификация биотехнологии

В здравоохранении современная биотехнология совершила скачок в открытии и развитии новых лекарств, усовершенствованных методов лечения, диагностики и вакцинного производства. В сельском хозяйстве биотехнология позволила улучшить качество корма скота, а также обнаружить новые болезни [3].

История биотехнологии как науки в России берет свое начало в СССР в 1960-х годах. К важным этапам периода развития отрасли относится создание ВНИИ синтеза белок и подотрасли производства микробиологического белка, аминокислот, ферментов, а также гидролизной отрасли.

Пик развития биотехнологии пришелся на середину 1980-х годов: создание структурированной системы отраслевых институтов и разноплановой производственной инфраструктуры, разделённой на несколько сфер: производство кормового белка, аминокислот, витаминов, антибиотиков, ферментов и гидролизная отрасль.

Благодаря сотрудничеству науки и производства биотехнология СССР быстро стала занимать лидирующие позиции на мировом рынке, обеспечивая как внутрисоветские нужды, так и потребности стран-членов СЭВ и большей части стран 3-го мира в необходимой биологической продукции. Важную роль сыграли институты академий наук (АН) СССР, например, 5 институтов биоорганической химии и Пушчинский научный центр АН.

Существовало объединение «Биопрепарат», отвечающее за биологическую безопасность и включающее в себя около 240 предприятий.

В 1990 году производство самых необходимых биологических фармпрепаратов, таких как инсулин, гормон роста, вакцины и интерфероны, достигло больших успехов и стало занимать более 3% от мирового производства.

Современное состояние биотехнологии в России

В период 1990-х годов, после распада СССР деятельность биотехнологической отрасли была значительно приостановлена. Это было вызвано не только рядом политических причин, но и действиями активистов, пропагандирующих биотехнологию, как вид «опасного» направления деятельности. Последствия были ужасающими, так, например, пострадало производство кормового белка и гидролизная промышленность. Производство инсулина, ряда антибиотиков, витаминов и аминокислот было также закрыто, что крайне негативно отражалось на безопасности страны. Ликвидации избежало производство ветеринарных препаратов.

К 2000-м годам ситуация ухудшилась. Последние биотехнологические производства были лишены поддержки со стороны государства, от чего составлять конкуренцию не могли, и репутация мощнейшего производителя биотехнологической продукции была утеряна, к 2010 году нам приходилось закупать почти всю продукцию у зарубежных компаний.

Сообщество биотехнологов пыталось изменить ситуацию и привлечь внимание правительства к биотехнологической отрасли. Было проведено большое количество мероприятий, благодаря чему в 2012 году правительство РФ подписало программу «БИО-2020», которая включала в себя перспективный план возрождения биотехнологии и генетической инженерии. Нельзя констатировать полное возвращение биотехнологии в России на уровень XX века, но тем не менее на данный момент термин «биотехнология» окончательно реабилитирован и вызывает интерес не только у государства, но и у научных сообществ [4].

В настоящее время одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений биотехнологии в России является производство биологических препаратов, на отечественном рынке их доля свыше 20%. Биологические препараты – широкий круг препаратов для профилактики, диагностики и лечения различных инфекционных, аллергических, аутоиммунных, а также опухолевых заболеваний. К ним относятся лекарственные препараты, в которых действующее вещество произведено или выделено из биологического источника и чаще всего представляет собой белок: препараты плазмы крови человека и животных; рекомбинантные белки, генотерапевтические лекарственные препараты [5]. Организация биотехнологического производства полного цикла – новая и достаточно сложная задача, которая встала перед российской фармацевтической промышленностью в последнем десятилетии. Биотехнологическое производство подразумевает проведение процесса культивирования штаммов-продуцентов, выделение и очистку целевого продукта, дальнейшую передачу субстанции на стадии изготовления готовой лекарственной формы.

Производство белковых препаратов включает в себя 5 основных этапов:

1. Расконсервация: создание клеток-продуцентов, которые на генном уровне начинают синтезировать белок.
2. Накопление биомассы: размножение клеток-продуцентов для получения нескольких сотен литров жидкости, содержащей биомассу клеток.
3. Синтез белка: процесс получения белка.
4. Выделение и очистка белка: очистка целевого белка от продуктов жизнедеятельности клеток, остатков питательной среды и т.д.
5. Фасовка и упаковка: фильтрование, розлив раствора в стерилизованные флаконы и укупоривание резиновыми пробками [6].

Примеры продукции российской биофармацевтики рассмотрим на продуктах биотехнологической компании «Генериум» [7].

Спутник V – комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции [8].

МНН: экулизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с белком C5 комплемента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток [9].

МНН: имиглюцераза – препарат модифицированной формы бета – глюкоцереброзидазы. Имиглюцераза замещает недостаток этого фермента, купирует начальные патофизиологические изменения и предотвращает развитие вторичных патологических проявлений заболевания [10].

МНН: дорназа альфа – рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза I, генно-инженерный вариант природного фермента человека, который расщепляет внеклеточную ДНК. Дорназа альфа – базовый муколитический препарат для лечения муковисцидоза [11].

МНН: омализумаб – гуманизированное моноклональное антитело, полученное на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE) [12].

Перспективы развития отечественной биотехнологии

Несмотря на то, что в настоящее время по-прежнему на российском рынке преобладают импортные биотехнологические препараты, биотехнологическая промышленность активно инвестируется, что позволяет ей развиваться [13]. Коронавирусная пандемия в 2020 показала, насколько биотехнология важна в вопросах обеспечения безопасности государства.

Не так давно был подписан указ о целях в сфере биотехнологии до 2030 года. Это показывает, что развитие биотехнологии в РФ перешло в разряд стратегических планов правительства по развитию страны.

Несколько направлений, которые могут интенсифицировать развитие отечественной биотехнологической отрасли:

- 1) создание научно-технологических институтов, обеспечивающих биоиндустрию современными технологиями;
- 2) создание специального института развития для строительства современных биотехнологических производств;
- 3) формирование рабочего органа для оперативного рассмотрения и снятия барьеров, препятствующих развитию биотехнологии.

Реализация данных пунктов позволит в ближайшее время вернуть российскую биотехнологию на высокий уровень, поможет в решении социально-экономических проблем [4].

В качестве перспектив отрасли в России можно отметить задачу группы компаний «Рус Биофарм»: к 2025 году начать производство 11 новых биотехнологических препаратов, об этом заявили представители компании. На предприятии «ПСК Фарма» разрабатываются и производятся лекарственные препараты для терапии социально значимых заболеваний в различных нозологиях. В ближайших перспективах компании – уменьшить зависимость российской фармотраслы от зарубежных производителей и увеличить объемы производства технологически сложных химических и биотехнологических препаратов. К концу 2022 года «ПСК Фарма» планировала начать производство 20 химических субстанций, а в четвертом квартале – запустить участок по производству биологических субстанций для биотехнологических препаратов. К 2025 году компания планирует увеличить количество зарегистрированных биотехнологических препаратов до 15, на данный момент компания насчитывает 4 таких препарата [14].

У компании «Генериум» на данный момент находится 10 продуктов в разработке: два проекта для орфанных заболеваний, один – для аутоиммунных заболеваний, назальная вакцина от COVID-19, один препарат для сердечно-сосудистых заболеваний, 2 продукта для онкологических заболеваний, один – для офтальмологии и два биомедицинских клеточных продукта. Одни проекты находятся на стадии доклинических исследований, другие проходят клинические исследования и уже близятся к своей регистрации [15].

Заключение. Мы дали общую характеристику отрасли по направлениям, изучили исторические аспекты развития биотехнологии в России и оценили перспективы развития отечественной биотехнологии. Таким образом, делаем вывод, что цель работы выполнена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Общество биотехнологов России имени Ю.А. Овчинникова: Что такое биотехнология? : офиц. сайт. URL: <https://biorosinfo.ru/chto-takoe-biotekhnologija/> (дата обращения: 11.02.2023)
2. Нечукин А.В. Исследование рынка биотехнологий и его структуры // Евразийский союз ученых.
3. Научная Россия: Биотехнологии: будущее уже наступило. «Вмиренауки» № 5-6: офиц. сайт. Дата публикации: 31.05.2022. URL: <https://scientificrussia-ru.turbopages.org/scientificrussia.ru/s/articles/biotekhnologii-budusee-uze-nastupilo-v-mire-nauki-no-5-6> (дата обращения: 11.02.2023)
4. Васлов Р.Г. Биотехнология в России: недавнее прошлое, опыт настоящего, перспективы будущего // Общество биотехнологов России имени Ю.А. Овчинникова.
5. Современные биологические/биотехнологические лекарственные препараты. Актуальные вопросы разработки и перспективы использования. // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2016. Т. 16. №2: электрон. журн. URL: <https://www.biopreparations.ru/jour/article/viewFile/45/94>
6. Генериум: Цикл производства биотехнологических препаратов: офиц. сайт. URL: https://www.generium.ru/development/development_cycle/ (дата обращения: 11.02.2023)
7. Генериум: Продукты: офиц. сайт. URL: <https://www.generium.ru/products/> (дата обращения: 11.02.2023)
8. Генериум: Спутник V: офиц. сайт. URL: <https://www.generium.ru/products/sputnik-v/> (дата обращения: 11.02.2023)
9. Генериум: Элизария: офиц. сайт. URL: <https://www.generium.ru/products/elizariya/> (дата обращения: 11.02.2023)
10. Генериум: Глуразим: офиц. сайт. URL: <https://www.generium.ru/products/glurazim/> (дата обращения: 11.02.2023)
11. Генериум: Тигераза: офиц. сайт. URL: <https://www.generium.ru/products/tigeraza/> (дата обращения: 11.02.2023)
12. Генериум: Генолар: офиц. сайт. URL: <https://www.generium.ru/products/genolar/> (дата обращения: 11.02.2023)
13. Обзор рынка биотехнологий в России и оценка перспектив его развития: электрон. журн. – 2014 URL: https://media.rbcnd.ru/media/reports/%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D1%82%D0%B5%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D0%B8_20141020_Russia_Biotechnology_Market_fin.pdf
14. Известия: В России появится 11 новых биотехнологических препаратов: офиц. сайт. Дата публикации: 20.09.2022. URL: <https://iz.ru/1398084/video/v-rossii-poiavitsia-11-novykh-biotekhnologicheskikh-preparatov> (дата обращения: 11.02.2023)
15. Генериум: Пайплайн: офиц. сайт. URL: <https://www.generium.ru/pipeline/> (дата обращения: 11.02.2023)

SUMMARY

BIOTECHNOLOGY IN RUSSIA

Shchekina U.D., bachelor of the 1st course, **Raudonikite E.A.**, bachelor of the 1st year
Supervisor: **Krasovitskaya I.A.**, Senior Lecturer of the Department of Biotechnology
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: shchekina.ulyana@spcpcu.ru

The paper discusses the history of Russian biotechnological production, examples of drugs that are currently being produced, the current state of the industry and its current problems, as well as the prospects for the development of the biotechnology market in Russia.

Keywords: *biotechnology, industry, drugs, production, medicine, safety.*

The aim of this paper is to provide a brief overview of the history of biotechnology in Russia.

In order to fulfil the objective, the following tasks were set:

- 1) to give a general characteristic of the industry in terms of directions;
- 2) to study historical aspects of the development of biotechnology in Russia;
- 3) evaluate the prospects of the development of domestic biotechnology.

Biotechnology is a science that integrates methods that make highly efficient use of cell cultures for the production of products ranging from medicinal products, but also products from foodstuffs, agriculture, livestock, veterinary products and aquaculture. [1]

There is a colour classification of biotechnology, the main ones being: green (agri- biotechnology, agriculture, forestry biotechnology), white (bioenergy, biochemistry, food biotechnology, biogeotechnology), red (biopharmacy, biomedicine).

Green biotechnology.

Agriculture is not possible without green biotechnology, as plant genome research is at the heart of it. The knowledge gained helps in breeding new plant varieties that are resistant to biotic and abiotic stresses, determining the beneficial properties of plants at the genetic level, modifying plant genotypes to increase their yields, and determining farming and forestry practices

White biotechnology (industrial).

Biotechnology is involved in the creation of a large number of products, such as detergents or skin creams. Thanks to biotechnological intervention, the industry is becoming more efficient and environmentally friendly. It combines the production of biofuels, biotechnology in the food, chemical and refinery industries;

Red biotechnology.

Medical biotechnology is directly involved in the development of new therapeutic and diagnostic procedures. One of its main objectives is biological molecules for therapeutic purposes. It is related to the maintenance of human health and the potential correction of the human genome as well as the production of biopharmaceuticals (proteins, enzymes, antibodies). [2]

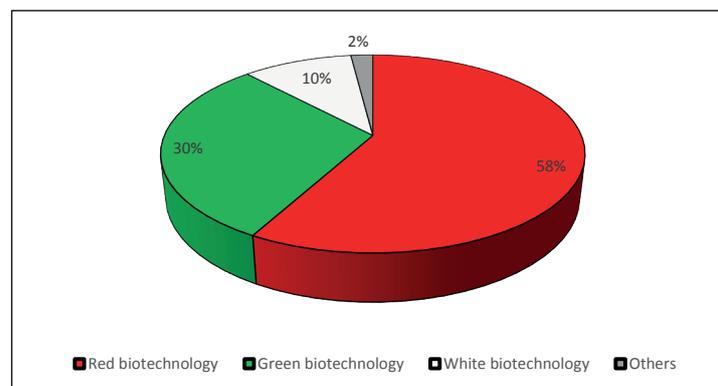


Figure 1 Colour classification of biotechnology

In health care, modern biotechnology has made a leap forward in the discovery and development of new drugs, improved treatments, diagnostics and vaccines. In agriculture, biotechnology has improved the quality of livestock feed and also discovered new diseases. [3]

The history of the development of biotechnology as a science in Russia dates back to the 1960s in the USSR. Important stages in the period of industry development include the establishment of the All-Russian Research Institute of Protein Synthesis and the sub-branch of microbiological protein, amino acids, enzymes, and hydrolysis industry.

The cooperation between science and industry created a leading biotechnology industry, which met the needs of the USSR, the CMEA member states and most of the 3rd world countries for the necessary biological products.

Biotechnology reached its peak in the mid-1980s with the creation of a structured system of sectoral institutes and a diversified production infrastructure divided into several areas: feed protein, amino acids, vitamins, antibiotics, enzymes and a hydrolysis industry.

There was the Biopreparation association, which was responsible for biosafety and comprised some 240 companies.

In 1990, the production of essential biological pharmaceuticals, such as insulin, growth hormone, vaccines and interferons, was well established and was making great strides, accounting for over 3% of world production.

The current state of biotechnology in Russia.

During the 1990s, after the collapse of the Soviet Union, the biotechnology industry came to an end. This was due not only to a number of political reasons, but also to the actions of activists who promoted biotechnology as a type of «dangerous» activity. The consequences were dire, with, for example, fodder protein production and the hydrolysis industry suffering. The production of insulin, antibiotics, vitamins and amino acids was also shut down, which had an extremely negative effect on national security. Only the production of veterinary drugs escaped elimination.

The situation only worsened in the 2000s. The last biotech industries were deprived of state support, making it impossible to compete, with the consequence that our reputation as a powerful producer of biotech products was lost, and by 2010 we had to buy almost all of our products from foreign companies.

The biotechnology community has been trying to change the situation since the 2000s and bring the government's attention back to the biotechnology industry. A large number of meetings and events were held, only in 2012 the Russian government signed

the «BIO-2020» programme, which included a forward-looking plan for the revival of biotechnology and genetic engineering. This did not bear much fruit, but at the moment the term «biotechnology» has finally been rehabilitated and is attracting interest not only from the government, but also from the scientific community. The prospects for development are great, it makes it clear that biotechnological production is improving and increasing exponentially every year. [4]

An example of a long and time-consuming job is the production of biological preparations. Biological preparations are a wide range of preparations for the prevention, diagnosis and treatment of various infectious, allergic, autoimmune as well as tumour diseases. These include medicinal products in which the active ingredient is produced or isolated from a biological source; preparations from human and animal blood, blood plasma; biotechnological, genotherapeutic medicinal products. [5]

Organisation of full-cycle biotechnological production is a new and rather complicated task which has confronted the Russian pharmaceutical industry in the last decade. Previously, complex biotechnological drugs were either purchased abroad or produced from imported substances.

Full-cycle biotechnological production - a process starting from the cultivation of the progenitor strains to the finished dosage form. All technological processes are carried out in-house by the company's employees.

Full-cycle biotechnological production involves five stages:

1. Deconservation: Creation of producer cells that begin to synthesise the protein at the gene level.
2. Biomass accumulation: multiplication of progenitor cells to produce several hundred litres of liquid containing cell biomass.
3. Protein synthesis: the process of producing protein.
4. Protein extraction and purification: purification of the target protein from cellular waste products, nutrient residues, etc.
5. Filling and packing: filtering, filling solution into sterilized vials and capping with rubber stoppers. [6]

Examples of Russian biotechnology products let's look at the products of the biotechnology company Generium. [7]

Sputnik V is a combined vector vaccine for the prevention of coronavirus infection. [8]

INN: eculizumab is a humanised monoclonal antibody that binds to human complement protein C5 and inhibits complement-mediated cell lysis activation. [9]

INN: Imiglucerase is a preparation of a modified form of beta-glucocerebrosidase. Imiglucerase replaces the deficiency of this enzyme, ameliorates the initial pathophysiological changes and prevents the development of secondary pathological manifestations of the disease. [10]

INN: dornase alfa is a recombinant human deoxyribonuclease I, a genetically engineered version of a natural human enzyme that cleaves extracellular DNA. Dornase alfa is a basic mucolytic drug for the treatment of cystic fibrosis. [11]

INN: omalizumab is a humanised monoclonal antibody derived from recombinant DNA that binds selectively to immunoglobulin (IgE). [12]

Prospects for the development of domestic biotechnology.

It is worth noting that currently more than 20% of drugs on the Russian market are bioformulations, and the Russian bioformulation market is expected to grow in the near future. Despite the fact that currently the Russian market is dominated by imported biotech drugs, the biotech industry is actively invested, which allows it to develop. [13]

The coronavirus pandemic in 2020 showed how important biotechnology is in national security issues.

A decree on biotechnology goals until 2030 has now been signed. This proves that the development of biotechnology in the Russian Federation is inevitable and very important not only for the scientific community, but also for the government.

The following are the main tasks that will help in achieving the goal:

- 1) Establishment of science and technology institutes to provide the bio-industry with state-of-the-art technology.
- 2) Establishment of a special development institute for the construction of modern biotechnological production facilities.
- 3) Form a working body to promptly review and remove barriers to biotechnology development.

The implementation of these points will bring Russian biotechnology back to a high level in the near future, which will help in solving socio-economic problems. If the situation with biotechnological production remains at the same level: slow development, poor sponsorship and barriers to work, a large number of problems will fall on the country and security could be undermined. [4]

The goal of RusBioPharm Group of Companies to start production of 11 new biotechnological drugs by 2025 can be mentioned as a prospect for the industry in Russia, the company's representatives announced. PSK Pharma develops and manufactures pharmaceuticals for treatment of socially significant diseases in various nosologies. The company's near-term prospects include reducing the dependence of the Russian pharmaceutical industry on foreign manufacturers and increasing production of technologically complex chemical and biotechnological drugs. By the end of 2022, PSK Pharma planned to start production of 20 chemical substances, and in the fourth quarter – to launch a site for production of biological substances for biotech drugs. By 2025, the company plans to increase the number of registered biotech drugs to 15; currently, the company has 4 such drugs. [14]

Generium currently has 10 products in development: two projects for orphan diseases, one for autoimmune diseases, a nasal vaccine for COVID-19, one product for cardiovascular diseases, two products for oncological diseases, one for ophthalmology and two biomedical cellular products. Some projects are in the preclinical research phase, while others are undergoing clinical trials and are nearing registration. [15]

Conclusion.

- 1) We gave a general characteristic of the industry in terms of directions;
- 2) We studied historical aspects of the development of biotechnology in Russia;
- 3) We evaluated the prospects of the development of domestic biotechnology.

REFERENCES

1. Society of Biotechnologists of Russia named after Yu.A. Ovchinnikova: What is biotechnology? : official website. URL: <https://biosinfo.ru/chto-takoe-biotekhnologija/> (Accessed: 11/02/2023) (in Russ)
2. Nechukin A.V. Research of the biotechnology market and its structure // Eurasian Union of Scientists. (in Russ)
3. Scientific Russia: Biotechnologies: the future has already arrived. «Vmirenauki» No. 5-6: official. website. Publication date: 05/31/2022. URL: <https://scientificrussia-ru.turbopages.org/scientificrussia.ru/s/articles/biotekhnologii-budusee-uzenastupilo-v-mire-nauki-no-5-6> (Accessed: 02/11/2023) (in Russ)
4. Vasilov R.G. Biotechnology in Russia: recent past, present experience, future prospects // Society of Biotechnologists of Russia named after Yu.A. Ovchinnikov. (in Russ)
5. Modern biological/biotechnological drugs. Topical issues of development and prospects for use. // BIOpreparations. Prevention, diagnosis, treatment. 2016. V. 16. No. 2: electron. magazine URL: <https://www.biopreparations.ru/jour/article/viewFile/45/94> (in Russ)
6. Generium: The cycle of production of biotechnological preparations: official. website. URL: https://www.generium.ru/development/development_cycle/ (Accessed: 02/11/2023) (in Russ)
7. Generium: Products: official. website. URL: <https://www.generium.ru/products/> (Accessed: 02/11/2023) (in Russ)
8. Generium: Sputnik V: official. website. URL: <https://www.generium.ru/products/sputnik-v/> (Accessed: 02/11/2023) (in Russ)
9. Generium: Elizaria: official. website. URL: <https://www.generium.ru/products/elizariya/> (Accessed: 11.02.2023) (in Russ)
10. Generium: Glurazim: official. website. URL: <https://www.generium.ru/products/glurazim/> (Accessed: 02/11/2023) (in Russ)
11. Generium: Tigerase: official. website. URL: <https://www.generium.ru/products/tigeraza/> (Accessed: 11.02.2023) (in Russ)
12. Generium: Genolar: official. website. URL: <https://www.generium.ru/products/genolar/> (Accessed: 02/11/2023) (in Russ)
13. Overview of the biotechnology market in Russia and assessment of the prospects for its development: electron. magazine – 2014 URL: https://media.rbcdn.ru/media/reports/%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D1%82%D0%B5%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D0%B8_20141020_Russia_Biotechnology_Market_fin.pdf (in Russ)
14. Izvestia: 11 new biotech drugs will appear in Russia: official. website. Publication date: 09/20/2022. URL: <https://iz.ru/1398084/video/v-rossii-poiavitsia-11-novykh-biotekhnologicheskikh-preparatov> (Accessed: 02/11/2023) (in Russ)
15. Generium: Pipeline: official. website. URL: <https://www.generium.ru/pipeline/> (Accessed: 11/02/2023) (in Russ)

УДК 57:579.6

ОПТИМИЗАЦИЯ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МИЦЕЛИЯ НЕКОТОРЫХ ШТАММОВ БАЗИДИОМИЦЕТОВ ПРИ ГЛУБИННОМ КУЛЬТИВИРОВАНИИ

Юсупова А.А., маг. 2 года обучения

Руководитель: **Ананьева Е.П.**, канд. биол. наук, доц. кафедры микробиологии
Псурцева Н.В., канд. биол. наук, зав. лабораторией биохимии грибов БИН РАН
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
 БИН РАН

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 2, литера В, Российская Федерация

E-mail: yusupova.anastasiya@pharminnotech.com

Проведен скрининг штаммов базидиомицетов по показателям ферментативной активности и скорости роста. Отобраны штаммы с лучшими морфологическими и биосинтетическими показателями. Выполнена оптимизация питательных сред для глубинного культивирования отобранных штаммов. Изучена динамика накопления биомассы мицелия в условиях глубинного культивирования выбранных штаммов. В результате проведенных исследований был показан высокий биосинтетический потенциал исследуемых штаммов, способность синтезировать большое количество мицелия в условиях глубинного культивирования.

Ключевые слова: *базидиомицеты, глубинное культивирование, оптимизация культивирования, биотехнологический потенциал, биомасса мицелия, экзгинация.*

Одним из направлений развития современной биотехнологии является поиск новых источников биологически активных соединений и разработка методов их получения.

В настоящее время грибы базидиомицеты рассматривают не только с позиции пищевой ценности, но и как источник биологически активных веществ. Изучение БАВ из базидиомицетов позволяет предположить, что данные грибы могут служить эффективным источником в борьбе с разными заболеваниями. Фармакологическое действие базидиомицетов имеет довольно большой спектр: противоопухолевые, иммуностимулирующие, иммуномодулирующие, антибактериальные, антивирусные, антидиабетические [1]. Глубинное культивирование базидиомицетов является перспективным способом получения как мицелия, так и вторичных метаболитов таких, как ферменты, полисахариды и др. Важную роль в получении БАВ играет оптимально подобранный компонентный состав ПС [2].

Целью данного исследования является комплексная характеристика новых перспективных штаммов базидиомицетов, обладающие морфологическим и биосинтетическим потенциалом, а также разработка условий глубинного культивирования для получения наибольшего выхода биомассы мицелия.

Материалы и методы. На предварительных этапах работы был проведен скрининг 32 штаммов базидиомицетов по показателям ферментативной активности и скорости роста. На основании проведенной работы были отобраны штаммы с лучшими показателями, с которыми проводились дальнейшие исследования.

Объектами исследования служили штаммы афиллофоровых базидиомицетов (*Trametes versicolor* (L.) Lloyd 4663 и *Poronidulus conchifer* (Schwein.) Murrill 5646), которые сохраняются в Коллекции культур базидиомицетов БИН РАН.

Для увеличения выхода биомассы мицелия в процессе глубинного культивирования проводили многофакторный эксперимент по схеме ортогональных латинских прямоугольников. Сульфат магния, пептон и экстракт эхинацеи были приняты в качестве факторов эксперимента по оптимизации состава ПС для процесса глубинного культивирования базидиомицетов. Подобный выбор растительной добавки был обусловлен тем, что было установлено положительное влияние метаболитов культуры эхинацеи на рост базидиомицетов.

Культивирование по оптимизации питательной среды проводилось в течении 8 дней при температуре 25 °С в колбах Эрленмейера объемом 500 мл на лабораторной качалке Innova 44 incubator shaker при скорости непрерывного перемешивания 180 об/мин. В колбу вносили питательную среду объемом 200 мл и посевной материал объемом 20 мл. В качестве контрольной питательной среды использовали полусинтетическую глюкозо-пептонную среду (ГПС) с составом: глюкоза – 10 г/л; пептон – 3 г/л; гидрофосфат калия (K_2HPO_4) – 0,4 г/л; дигидрофосфат калия (KH_2PO_4) – 0,6 г/л; кальция хлорид – ($CaCl_2$) – 0,05 г/л; магния сульфат ($MgSO_4$) – 0,5 г/л; цинка сульфат ($ZnSO_4$) – 0,01 г/л; железа сульфат (II) ($FeSO_4$) – 0,005 г/л; pH=5,8. Стерилизацию среды проводили в автоклаве в течение 30 минут.

Для каждого из факторов был установлен минимальный и максимальный уровень реализации. Уровни факторов, включенных в эксперимент, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Уровни факторов, задействованных в эксперименте

Фактор	Xmin	Xcp	Xmax
Экстракт эхинацеи мл/л	20	50	100
Пептон г/л	1,5	2	2,5
MgSO ₄ г/л	0,3	0,7	1

На основании распределения уровней факторов была составлена матрица планирования эксперимента. Матрица планирования представлена в таблице 2. В соответствии с матрицей планирования культивирование проводилось на 9 питательных средах. В качестве критерия оценивания использовался выход биомассы мицелия. Изучение динамики культивирования проводили в течение 15 дней на оптимизированной питательной среде.

В качестве посевного материала использовали культуры штаммов, которые выращивали на скошенном сусло-агаре, далее асептично брали пленку мицелия для посева в жидкую питательную среду. Посевной материал выращивали в колбах Эрленмейера объемом 500 мл, куда предварительно добавляли стерильные бусы. Посевной материал получали в течении 5-10 дней при комнатной температуре в статических условиях. Перед внесением посевного материала в колбы для культивирования его разбивали до получения мелких фрагментов мицелия. В качестве питательной среды использовалось жидкое сусло с pH=5.8 – 6.0. Стерилизацию среды проводили в автоклаве в течение 30 минут.

Отделение мицелия гриба от культуральной жидкости после культивирования проводили при помощи фильтрации под вакуумом на воронке Бюхнера через бумажный фильтр. Полученную биомассу промывали дистиллированной водой и сушили в сушильном шкафу при t=50 °С в течение суток. Далее высушенную биомассу взвешивали.

Все полученные данные в работе обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением среднего арифметического для каждой группы опытов и стандартного отклонения от среднего арифметического. Статистическую обработку данных вели с использованием Microsoft Office Excel.

Результаты и обсуждение. Результаты многофакторного эксперименты приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты многофакторно эксперимента

№ опыта	Экстракт эхинацеи	Пептон	MgSO ₄	Выход биомассы, мицелия, г/л	
				<i>Trametes versicolor</i> 4663	<i>Poronidulus conchifer</i> 5646
1	20	1,5	0,3	4,55	4,26
2	20	2	1	4,85	4,67
3	20	2,5	0,7	4,85	4,75
4	50	2	0,7	4,87	4,93
5	50	1,5	1	4,75	4,45
6	50	2,5	0,3	4,73	4,51
7	100	2,5	1	4,71	4,73
8	100	2	0,3	4,82	4,65
9	100	1,5	0,7	4,65	4,42
Средний выход биомассы мицелия:				4,75	4,60

Эффект определенного уровня фактора равен разнице двух величин: среднего значения выхода биомассы во всех вариантах, где данный фактор находился на этом уровне и среднего значения выхода для всей серии опытов. Величина эффекта может получиться со знаком «+» и «-» в зависимости от того, улучшает или ухудшает данный уровень фактора выход по сравнению со средним его значением. Полученные в результате расчетов величины эффектов внесены в таблице 3.

Таблица 3 – Эффекты влияния концентрации компонентов питательной среды на выход биомассы мицелия

Факторы	Уровни	Средние значение массы для уровня, m		Эффекты для факторов, m-m _{ср}	
		<i>Trametes versicolor</i> 4663	<i>Poronidulus conchifer</i> 5646	<i>Trametes versicolor</i> 4663	<i>Poronidulus conchifer</i> 5646
Экстракт эхинацеи	20 мл	4,75	4,56	0,00	-0,04
	50 мл	4,78	4,63	0,03	0,03
	100 мл	4,73	4,60	-0,03	0,00
Пептон	1,5 г	4,65	4,38	-0,10	-0,22
	2 г	4,85	4,75	0,09	0,15
	2,5 г	4,76	4,66	0,01	0,07
MgSO ₄	0,3 г	4,70	4,47	-0,05	-0,12
	0,7 г	4,79	4,70	0,04	0,10
	1 г	4,77	4,62	0,02	0,02

По рассчитанным эффектам построены кривые зависимости выхода биомассы мицелия от концентрации каждого из изучаемых компонентов. Эти зависимости позволяют определить оптимальный уровень каждого фактора. Результаты анализа представлены на рисунке 1.

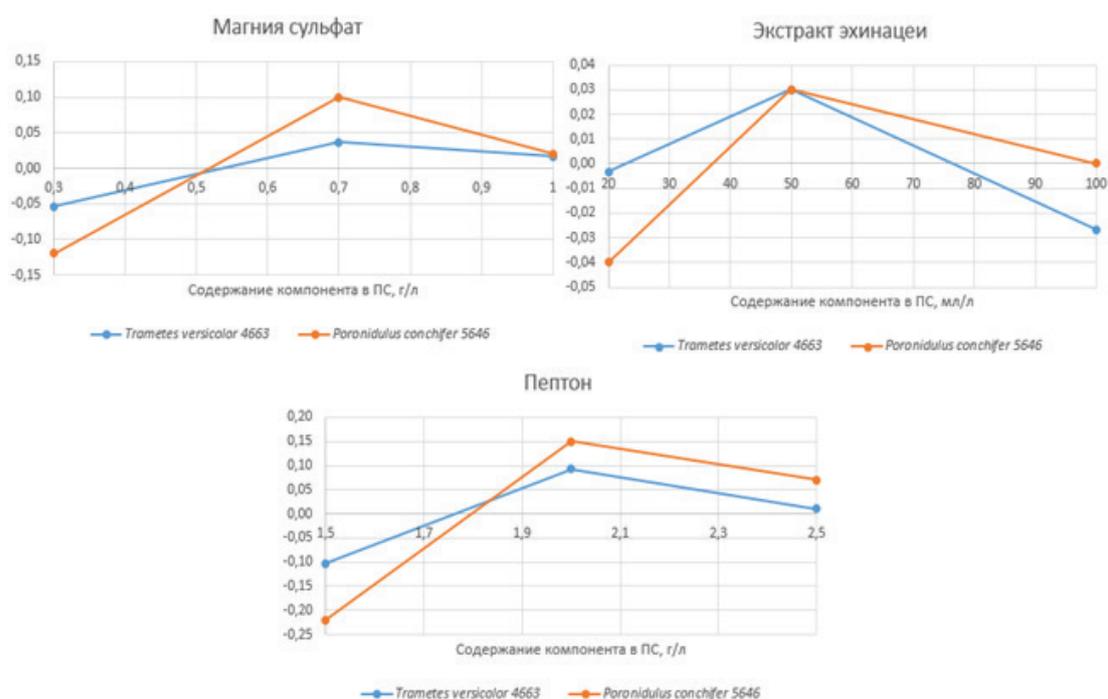


Рисунок 1. График оптимизации содержания веществ в питательной среде

Для штамма *Poronidulus conchifer* 5646 оптимальное содержание экстракта эхинацеи составляет 53 мл/л; содержание пептона 2 г/л; сульфата магния 0,7 г/л.

Для штамма *Trametes versicolor* 4663 оптимальное содержание экстракта эхинацеи составляет 47 мл/л; содержание пептона 2 г/л; сульфата магния 0,7 г/л.

Далее у исследуемых штаммов изучали динамику накопления биомассы мицелия на оптимизированной и контрольной питательных средах. Результаты анализа представлены на рисунках 2 и 3.

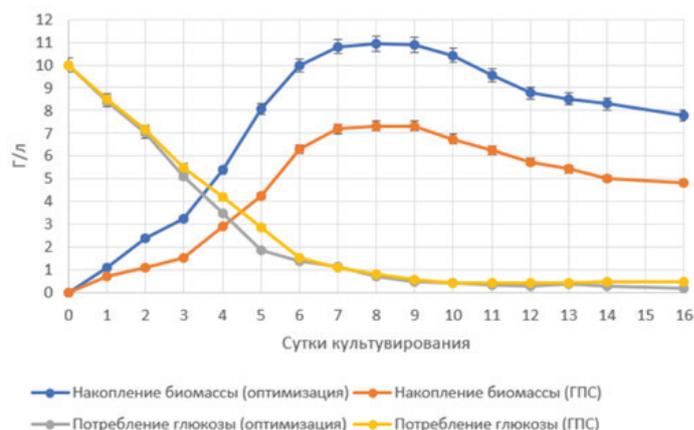


Рисунок 2. Динамика накопления биомассы и содержания глюкозы при разных условиях в процессе культивирования *Poronidulus conchifer* 5646

У штамма *Poronidulus conchifer* 5646 к седьмым суткам наблюдали наибольшее количество биомассы как на оптимизированной, так и на контрольной ПС. При этом выход биомассы на оптимизированной ПС в сравнении с контролем был выше в 1,5 раз и составлял 10,92 г/л.

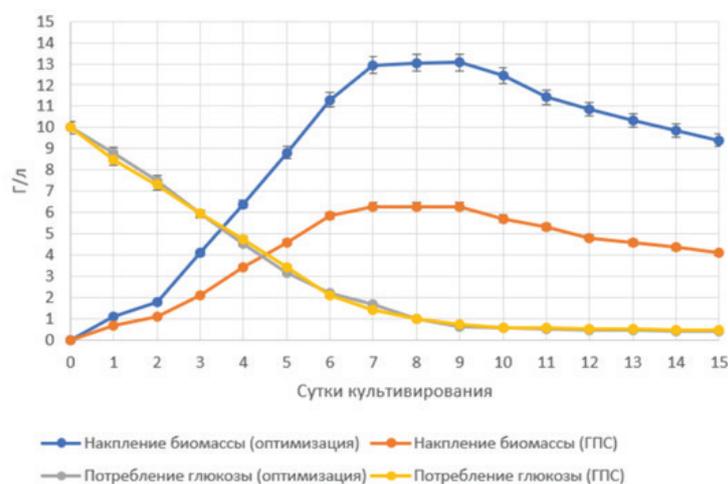


Рисунок 3. Динамика накопления биомассы и содержания глюкозы при разных условиях в процессе культивирования *Trametes versicolor* 4663

У штамма *Trametes versicolor* 4663 к седьмым суткам наблюдали наибольшее количество биомассы как на оптимизированной, так и на контрольной ПС. При этом выход биомассы на оптимизированной ПС в сравнении с контролем был выше в 2 раз и составлял 13 г/л.

Заключение. На основе полученных результатов показана возможность существенного увеличения выхода мицелия исследуемых штаммов при глубинного культивировании за счет оптимизации состава питательной среды, что может быть перспективным для получения биологически активных добавок к пище или индивидуальных БАВ.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.00.00 Биотехнология

62.13.63 Культивирование высших грибов

ЛИТЕРАТУРА

1. Зауолова Н. А. Лекарственные базидиомицеты в микобиоте лесостепных сообществ Минусинских котловин // Вестник АГАУ. 2013. N8(106) С. 74-78.
2. Антонцева Е. В. Подбор условий глубинного культивирования *Pleurotus ostreatus* // Вестник Международной академии холода. 2019. N 1. С. 34-38.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF NUTRIENT MEDIUM FOR OBTAINING MYCELIUM OF SOME BASIDIOMYCETES STRAINS DURING DEEP CULTURING

Yusupova A.A., 2nd year master student

Supervisor: **Ananyeva E.P.**, Ph.D. biol. Sciences, Assoc. Department of Microbiology
Psurtseva N.V., Ph.D. biol. sciences, head. Laboratory of Fungal Biochemistry BIN RAN
 St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 197376, St. Petersburg, st. prof. Popova, 14, Russian Federation
 BIN RAN
 St. Petersburg, st. Prof. Popova, 2B, Russian Federation
E-mail: yusupova.anastasiya@pharminnotech.com

Basidiomycete strains were screened in terms of enzymatic activity and growth rate. Strains with the best morphological and biosynthetic parameters were selected. Optimization of nutrient media for submerged cultivation of selected strains was performed. The dynamics of mycelium biomass accumulation under conditions of submerged cultivation of selected strains was studied. As a result of the studies, the high biosynthetic potential of the studied strains, the ability to synthesize a large amount of mycelium under conditions of submerged cultivation was shown.

Keywords: *basidiomycetes, deep cultivation, cultivation optimization, biotechnological potential, mycelium biomass, echinacea.*

REFERENCES

1. Zauzolkova N. A. Medicinal basidiomycetes in the mycobiota of the forest-steppe communities of the Minusinsk depressions // Vestnik AGAU. 2013. N 8 (106) P. 74-78 (In Russ).
2. Antontseva E. V. Selection of conditions for deep cultivation of *Pleurotus ostreatus* // Bulletin of the international academy of cold. 2019. N 1. P. 34-38 (In Russ).

УДК 57:577.18.04

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ПОВЫШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ
 БЕТА-ЛАКТАМНЫХ И ГЛИКОПЕПТИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ,
 НАНЕСЕННЫХ НА ПОДЛОЖКИ ИЗ ПОЛИСТИРОЛА И ФИЛЬТРОВАЛЬНОЙ БУМАГИ

Язикова Е.А.¹, студ. 3 курсаРуководители: **Арсениев Н.А.**¹, к.б.н., доцент, **Вербов В.Н.**², к.х.н., с.н.с.¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация²Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, Российская Федерация
E-mail: ekaterina.yazikova@spcpu.ru

В результате выполненного исследования был разработан метод повышения стабильности антибиотиков, нанесённых на подложку из полистирола или фильтровальной бумаги (целлюлозы) путем выбора и апробации вариантов стабилизующих составов, способных повысить срок их хранения.

Ключевые слова: *бета-лактамы, антибиотик, ванкомицин, диско-диффузионный метод, минимальная подавляющая концентрация, сорбция антибиотиков, метод серийных разведений в бульоне.*

Многие бета-лактамы и гликопептидные антибиотики, сорбированные на твёрдой подложке, не устойчивы к воздействию различных физических и химических факторов: температуры, влажности, показателя рН, светового излучения. Вследствие этого, профильные специалисты часто сталкиваются с проблемой снижения активности иммобилизованных антибиотиков. Особый интерес представляют карбапенемы, которые относятся к классу бета-лактамов антибиотиков с широким спектром антибактериальной активности. Они состоят из бета-лактамового кольца, соединенного с 5-членным, содержащим углерод пенициллиновым кольцом. Такое строение является одной из основных причин нестабильности карбапенемов. Заместители 2С, 3С и 6С влияют на спектр микробиологической активности, фармакокинетические параметры, ферментативную и химическую стабильность. Ранние карбапенемы (имипенем, панипенем) разлагались почечной дигидропептидазой (ДГП-I) и требовали одновременного применения с ДГП-I ингибиторов для предотвращения этой инактивации. Новые карбапенемы (меропенем, эртапенем, дорипенем и биапенем) с 1β-метильной группой при 4С устойчивы к гидролизу ДГП-I [1]. Проблема стабилизации остается актуальной и в настоящее время, так как производимые сейчас карбапенемы все еще подвержены химическому разложению под воздействием различных стрессовых факторов (температура, влажность, свет, окисление, концентрация водорода) в водных растворах и твердом состоянии.

Из литературных данных [1] известно, что панипенем обладает наибольшей стабильностью при pH 6,0, имипенем при pH 6,4, эртапенем при pH 5-6 и дорипенем при pH 5,6. Также известно, что влияние ионов водорода и гидроксида на разложение карбапенемов заключается в следующем [1]:

имипенем >> панипенем > дорипенем > меропенем ~ эртапенем
панипенем >> дорипенем >> имипенем ~ эртапенем > меропенем

Было доказано, что компоненты буферов, используемых также в качестве вспомогательных веществ к лекарственным средствам, могут катализировать деградацию карбапенемов [1].

Температура является еще одним фактором, существенно влияющим на разложение карбапенемов. Было замечено, что температура (0–40°C) не влияла на скорость изомеризации панипенема (равновесная скорость 1,20), но определяла образование продуктов разложения эртапенема и биапенема, особенно при температурах выше 10°C и 40°C, соответственно. Меропенем остается стабильным в течение 3 месяцев при относительной влажности $\leq 33\%$ [2], а в сухом воздухе только 8% его разлагается при 70°C [1].

Цель: повысить стабильность бета-лактамовых и гликопептидных антибиотиков, нанесенных на подложки (твердые матрицы) из полистирола и целлюлозы.

Задачи:

1. Получить (приготовить) образцы антимикробных препаратов (АМП), нанесенных (сорбированных) на твердые матрицы из полистирола и целлюлозы.
2. Приготовить водные растворы ванкомицина и водный раствор ванкомицина с добавлением 1% реополиглокина.
3. Оценить стабильность по величинам минимальных подавляющих концентраций (МПК) для контрольных штаммов в динамике, в различных растворах и сорбированном состоянии.

Материалы и методы. Эталонные штаммы микроорганизмов, полистироловые стрипы, диски из фильтровальной бумаги (целлюлоза), диско-диффузионный метод в агаре, метод серийных разведений в бульоне.

Результаты и обсуждение. Перед проведением исследования мы проанализировали имеющуюся актуальную информацию для решения поставленных задач. Было установлено, что для образцов на стрипах, содержащих бета-лактамы антибиотиков, в бульоне Мюллера-Хинтона при pH 7,31 или 6.80, хранящихся при 4, -10, -25 и -70°C. с тестируемыми препаратами ампициллином, тикарциллином, мезлоциллином, пиперациллином, азлоциллином, цефазолином, цефотаксимом, моксалактамом, цефоперазоном, цефтриаксоном и имипенемом характерно умеренно быстрое или стремительное ухудшение стабильности при каждой температуре, кроме -70°C. Поэтому бета-лактамы препараты рекомендуется хранить при температуре -70°C [3]. В своем исследовании мы использовали Ванкомицин. Это гликопептидный антибиотик, выделяемый *Streptomyces orientalis*, используется в клинической практике для лечения инфекций, вызываемых грамположительными аэробными и анаэробными бактериями, особенно резистентных к бета-лактамам антибиотикам.

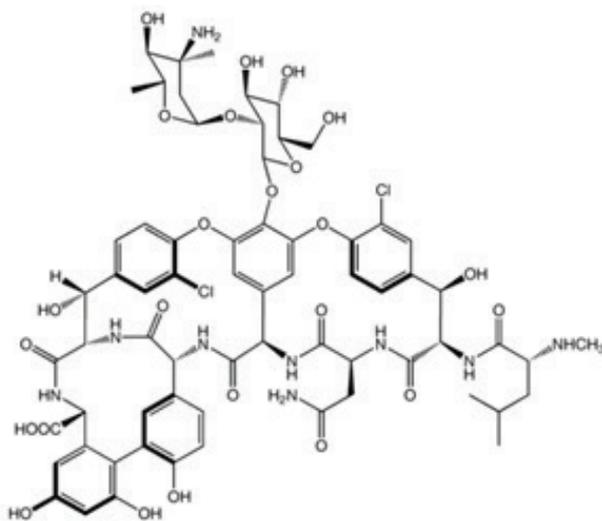


Рисунок 1. Ванкомицин

Ванкомицин вводят внутривенно из-за плохого всасывания при приеме внутрь. Обычно дается в виде смеси с 5% декстрозой или 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций [4].

Брутто-формула – $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$, молярная масса – 1449,3 г/моль. Ванкомицин обладает бактерицидным действием. Он связывает D-Ala-D-Ala полипептидов, являющихся промежуточными продуктами биосинтеза клеточной стенки, препятствуя таким образом образованию связей между полипептидными и полисахаридными цепями. Кроме того, ванкомицин может изменять проницаемость клеточной мембраны бактерий и влиять на синтез РНК. В водных растворах ванкомицин частично подвергается перегруппировке, в результате которой остаток L-аспарагина переходит в свой энантиомер – D-изоаспарат, который не имеет антибактериальной активности. Некоторые пептиды вступают в комплекс с ванкомицином и ингибируют образование неактивного энантиомера ванкомицина [4]. В сухом виде, не сорбированном на подложку, ванкомицин стабилен.

Изучение стабильности растворов ванкомицина показало следующее. Растворы 5 и 10 мг/мл были стабильны в течение 58 дней при +4°C в 100 мл поливинилхлоридных (ПВХ) инфузионных мешках без каких-либо требований по защите от света [5]. Ванкомицин в концентрации 5 мг/мл в ПВХ мешках был стабилен в течение 48 часов при +22°C без защиты от света и в течение 7 дней при +4°C с защитой от света [6]. Ванкомицин в 5% декстрозе, в высокой концентрации (83 мг/мл) был стабилен в течение 72 часов при +37°C.

На основании описанных выше результатов опытов по исследованию стабильности ванкомицина, можно сделать выводы о том, что необходимо использовать только свежеприготовленные растворы ванкомицина в течение не более суток, а также о необходимости изучить влияние структурных стабилизаторов в составе раствора ванкомицина на его антибактериальную активность при получении дисков из фильтровальной бумаги с антибиотиком и полистироловых стрипов, сорбированных растворами ванкомицина с различными полимерами.

Таким образом, была определена активность ванкомицина на штамме *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Раствор антибиотика был приготовлен на воде и с добавлением полимера – 1% реополиглобулина, хранился 24 часа и затем был нанесен на диски.



Рисунок 2. Зона подавления роста для водного раствора ванкомицина



Рисунок 3. Зона подавления роста для водного раствора ванкомицина с добавлением 1% реополиглобулина

В результате диаметр зоны подавления роста раствора ванкомицина в воде был 11 мм. Диаметр зоны подавления роста раствора ванкомицина с добавлением 1% реополиглобулина был 17 мм.

По стандарту CLSI диаметры зоны подавления роста водного раствора ванкомицина 17-21 мм.

Также было проведено определение МПК методом серийных разведений в бульоне на полистироловых стрипах для определения активности водного раствора ванкомицина и раствора ванкомицина с добавлением 1% реополиглобулина, контрольный штамм *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Раствор антибиотика был приготовлен на воде и с добавлением полимера – 1% реополиглобулина, хранился 24 часа и затем был сорбирован на полистироловых стрипах.

В результате МПК водного раствора ванкомицина составил 0,25 мкг/мл. МПК раствора ванкомицина с добавлением 1% реополиглобулина составила 0,5 мкг/мл. По стандарту CLSI МПК ванкомицина составляет 0,5-2 мкг/мл.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что добавление полимера 1% реополиглобулина способствует стабилизации раствора ванкомицина.

Предполагаем, что целесообразно продолжить экспериментальные исследования по определению активности ванкомицина при использовании других полимеров (варьируются концентрации и молекулярный вес), а также аналогичные опыты с бета-лактамами антибиотиками.

Заключение. В результате проведения исследования показана возможность повысить стабильность бета-лактамов и гликопептидных антибиотиков, нанесенных на подложки (твердые матрицы) из полистирола и на диски из фильтро-

важной бумаги (целлюлозы) путем выбора и апробации варианта стабилизирующего состава, повышающего срок их хранения. В рамках выполненной работы был отработан диско-диффузионный метод и метод серийных разведений в бульоне для определения активности ванкомицина без и с добавлением полимеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cielecka-Piontek J., Michalska K., Zalewski P., Jelinska A., Recent Advances in Stability Studies of Carbapenems // Current Pharmaceutical Analysis. 2011. Vol. 7. P. 213-227. DOI: 10.2174/157341211797457989.
2. Takeuchi Y., Sunagawa M., Isobe Y., Hamazume Y., Noguchi T., Stability of a 1-beta-methylcarbapenem antibiotic, meropenem in aqueous solution // Chem. Pharm. Bull. 1994. Vol. 43. P. 659-692. DOI: 10.1248/cpb.43.689.
3. Nickolai D. J., Lammel C. J., Byford B. A., Morris J. H., Kaplan E. B., Hadley W. K., Brooks G. F. Effects of storage temperature and pH on the stability of eleven β -lactam antibiotics in MIC trays // Journal of Clinical Microbiology. 1985. Vol. 21. P. 366–370.
4. Harris C. M., Kopecka H., Harris T. M. The stabilization of vancomycin by peptidoglycan analogs // Journal of Antibiotics. 1985. Vol. 38(1). P.51-57. DOI: 10.7164/antibiotics.38.51
5. Galanti L. M., Hecq J.-D., Vanbeckbergen D., Jamart. J. Long-term stability of vancomycin hydrochloride in intravenous infusions // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 1997. Vol. 22. P.353-356. DOI: 10.1111/j.1365-2710.1997.tb00018.x
6. Khalif F., Dine T., Gressier B. [et al] Compatibility and stability of vancomycin hydrochloride with PVC infusion material in various conditions using stability-indicating high-performance liquid chromatographic assay // International Journal of Pharmaceutics. 1996. Vol.139. P. 243-247. DOI: 10.1016/0378-5173(96)04623-6

SUMMARY

DEVELOPMENT OF METHODS TO INCREASE THE STABILITY OF BETA-LACTAM AND GLYCOPEPTIDE ANTIBIOTICS APPLIED TO POLYSTYROL AND FILTER PAPER SUBSTRATES

Yazikova E.A.¹, 3rd year student

Leaders: Arseniev N.A.¹, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,

Verbov V.N.², Candidate of Chemical Sciences, S.N.S.

¹Sankt-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popova, 14, Russian Federation

²Federal Budgetary Institution of Science «St. Petersburg Scientific Research

Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur»

197101, St. Petersburg, Mira str., 14, Russian Federation

E-mail: ekaterina.yazikova@spcpcu.ru

As a result of the study, a method was developed to increase the stability of antibiotics deposited on a substrate of polystyrene or filter paper (cellulose) by selecting and testing variants of stabilizing compounds that can increase their shelf life.

Keywords: *beta-lactam antibiotics, vancomycin, disk diffusion method, minimum inhibitory concentration, sorption of antibiotics, broth dilution method.*

REFERENCES

1. Cielecka-Piontek J., Michalska K., Zalewski P., Jelinska A., Recent Advances in Stability Studies of Carbapenems // Current Pharmaceutical Analysis. 2011. Vol. 7. P. 213-227. DOI: 10.2174/157341211797457989.
2. Takeuchi Y., Sunagawa M., Isobe Y., Hamazume Y., Noguchi T., Stability of a 1-beta-methylcarbapenem antibiotic, meropenem in aqueous solution // Chem. Pharm. Bull. 1994. Vol. 43. P. 659-692. DOI: 10.1248/cpb.43.689.
3. Nickolai D. J., Lammel C. J., Byford B. A., Morris J. H., Kaplan E. B., Hadley W. K., Brooks G. F. Effects of storage temperature and pH on the stability of eleven β -lactam antibiotics in MIC trays // Journal of Clinical Microbiology. 1985. Vol. 21. P. 366–370.
4. Harris C. M., Kopecka H., Harris T. M. The stabilization of vancomycin by peptidoglycan analogs // Journal of Antibiotics. 1985. Vol. 38(1). P.51-57. DOI: 10.7164/antibiotics.38.51
5. Galanti L. M., Hecq J.-D., Vanbeckbergen D., Jamart. J. Long-term stability of vancomycin hydrochloride in intravenous infusions // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 1997. Vol. 22. P.353-356. DOI: 10.1111/j.1365-2710.1997.tb00018.x
6. Khalif F., Dine T., Gressier B. [et al] Compatibility and stability of vancomycin hydrochloride with PVC infusion material in various conditions using stability-indicating high-performance liquid chromatographic assay // International Journal of Pharmaceutics. 1996. Vol.139. P. 243-247. DOI: 10.1016/0378-5173(96)04623-6

Секция Современные вопросы фармацевтической технологии

7 апреля 2023 состоялось заседание тематической секции «Современные вопросы фармацевтической технологии» в рамках XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». Модератором секции выступила профессор, доктор фармацевтических наук Флисюк Елена Владимировна.

На заседании секции представляли свои доклады студенты, магистранты и аспиранты, прошедшие первый этап конференции. Всего было заслушано 15 докладов. Секция объединила в себе результаты научных исследований пяти кафедр: технологии лекарственных форм, промышленной технологии лекарственных препаратов, процессов и аппаратов химической технологии, физической и коллоидной химии, теоретической механики и инженерной графики.

Необычайно высок был интерес к конференции внешних участников. На заседании представляли свои исследования студенты и аспиранты других университетов: Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, СЗГМУ им. Мечникова, Казанского ГМУ.

В качестве представителя спонсора выступал Сон Андрей Викторович, технолог I категории отдела разработки готовых лекарственных форм АО «Биокад», с докладом «Некоторые вопросы фармтехнологии».

Тематики представленных докладов затрагивали различные аспекты фармацевтической технологии, в том числе разработку современных лекарственных форм, моделирование технологических процессов и оборудования, подход Quality by Design при разработке и анализ рисков. Жюри секции обратило внимание на высокую заинтересованность молодых ученых в разработке инновационных лекарственных форм и систем доставки: мукоадгезивных пленок, гидрогелей, липосом.

Слушатели секции отметили доклад студента 3 курса Лечебного факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. Мечникова Минздрава России, Стручкова Даниила Андреевича, который в интерактивном формате рассказал о влиянии субмаксимальных однократных доз кофеина на биохимические показатели слюны и физиологические характеристики студентов. Участнику был вручен отдельный приз.

Жюри отметило высокую степень подготовленности докладчиков, а также актуальность и практическую значимость представленных работ. Интерес к тематике секции был подтвержден оживленными дискуссиями и большим количеством задаваемых вопросов.

По результатам заседания были определены призеры секции:

1 место:

Подбор вспомогательных веществ для получения антигипертензивных мини-таблеток методом прямого прессования. **Церковная Ксения Михайловна**, аспирант 2 курса, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Руководитель: Флисюк Е.В., доктор фармацевтических наук, профессор ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

2 место:

Разработка пэгиллированных липосом для доставки лекарств из носа в мозг. **Гордеева Дарья Сергеевна**, асп. 3 года обучения, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Руководитель: Мустафин Р.И., канд. фарм. наук, доц., Хуторянский В.В., канд. хим. наук, проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

3 место:

Оптимизация экстракции глицирризиновой кислоты из корней *Glycyrrhiza glabra* L с использованием природных глубоких эвтектических растворителей. **Шикова Вероника Александровна**, студент 2 курса ФС-3310, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Руководитель: Буракова М.А., кандидат фармацевтических наук, доцент, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Награждение победителей состоялось на пленарном заседании, которое прошло в рамках открытия выставки ИРЕНР 11 апреля 2023 года.

Модератор секции

Флисюк Елена Владимировна,
профессор, доктор фармацевтических наук



УДК 615.014; 615.453.6

ПОДХОД QUALITY BY DESIGN ПРИ РАЗРАБОТКЕ ИННОВАЦИОННОГО ДЖЕНЕРИКА ЭБАСТИНА МЕТОДОМ ЭКСТРУЗИИ ГОРЯЧЕГО РАСПЛАВА**Алиев А.Р.**, студ. 4 курса (ORCID: 0000-0003-0010-0119)Руководители: **Гусев К.А.**, м. н. с. (ORCID: 0000-0003-1922-3282),**Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-6864-6794)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: andrej.aliev@spcru.ru

Изучен подход Quality by Design для фармацевтической разработки биоэквивалентного препарата эбастина в форме orally диспергируемых таблеток методом экструзии горячего расплава. В ходе работы был определен порядок разработки и определены целевые параметры качества препарата.

Ключевые слова: *Quality by Design, экструзия горячего расплава, повышение растворимости, эбастин, orally диспергируемые таблетки.*

Проблема низкой растворимости активных субстанций значительно затруднила процесс разработки новых лекарственных препаратов. С точки зрения фармацевтической технологии существуют два наиболее коммерчески успешных подхода к повышению растворимости: микронизация и создание твердых дисперсий методами экструзии горячего расплава и осаждения из растворителя. Оба подхода получили распространение лишь в 21 веке, когда начали разрабатывать и синтезировать высокоселективные лекарственные субстанции.

Микронизация представляет собой процесс направленного уменьшения размера частиц. Механические методы уменьшения размера частиц твердых веществ обычно классифицируются на сухое и влажное измельчение. Некоторые активные фармацевтические субстанции (АФС) не подвергаются измельчению из-за потери кристалличности, переход в другой полиморф или изменения степени гидратации при дроблении. Также с технологической точки зрения микронизированные субстанции приобретают неудовлетворительные технологические свойства так как имеют плохую сыпучесть, накапливают электростатический заряд, снижается срок годности и увеличивается количество стадий производства как АФС, так и готовой лекарственной формы.

Процесс экструзии горячего расплава (ЭГР) включает в себя плавление веществ внутри материального цилиндра, перемешивание и перемещение расплава с помощью вращающихся шнеков от зоны загрузки к матрице. Расплав полимера и лекарственного вещества продавливается через отверстие матрицы для получения экструдата, который в дальнейшем перерабатывается в порошок, таблетки, пленки или пеллеты. Экструзия действующего вещества с полимером-носителем используется для решения широко спектра технологических задач, например, маскировка вкуса ДВ, улучшение растворимости, создание контролируемого высвобождения и для адресной доставки ДВ. Более значимо, как уже показано в многочисленных исследованиях и патентах, применение ЭГР для создания твердых дисперсных систем (ТДС) с целью повышения растворимости и биодоступности плохо растворимых действующих веществ. Сегодня эта технология активно применяется для промышленного производства препаратов, компаниями AbbVie, Pfizer, Merck и другими [1, 2].

В настоящее время наблюдается повышенный интерес по включению ЭГР в разработку новых оригинальных лекарственных препаратов. Однако, экструзия также может рассматриваться как альтернатива микронизации при разработке биоэквивалентного препарата, дженерика, и данный подход не потребует проведения полного цикла клинических испытаний [3].

С целью систематизации, более глубокого понимания процесса и снижения риска разработки фармацевтические производители используют подход Quality by Design (QbD), разработанный International Council for Harmonisation (ICH) и Food and Drug Administration (FDA). Согласно принципам QbD, качество закладывается и обосновывается перед разработкой лекарственного препарата, а также устанавливаются требования к сырью и выявляются технологические параметры, оказывающие влияние на процесс. Далее необходимо связать выявленные параметры и эффекты их взаимодействия с помощью набора экспериментов [4-6].

Данные, полученные по результатам исследований на этапе фармацевтической разработки и производственного опыта, обеспечивают научное понимание, способствующее созданию проектного поля и служат основой управления рисками качества.

При выборе лекарственной формы важно определить желаемые фармакокинетические параметры для обеспечения эффективности лекарственного препарата. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, обеспечивают высвобождение действующего вещества в организме за 45 минут, в некоторых случаях снизить время наступления терапевтического эффекта. Орально диспергируемые таблетки (ОДТ) позволяют преодолеть ограничение, связанное с медленным началом действия препарата, а также позволяют избежать трудностей при глотании у пациентов с дисфагией и ферментативной деградации действующего вещества в желудочно-кишечном тракте. ОДТ должны быстро растворяться во рту без дополнительного количества воды, при этом всасывание в кровоток происходит не в желудочно-кишечном тракте, а в ротовой полости пациента, что и обеспечивает быстроту наступления терапевтического эффекта. В ряде случаев именно скорость наступления терапевтического эффекта при приеме антигистаминных препаратов значительно сказывается на качестве жизни пациентов.

Эбастин принадлежит к классу блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов длительного действия второго поколения. Химически Эбастин характеризуется как 1-[4-(1,1-диметилаэтил)фенил]-4-[4-(дифенилметокси)-1-пиперидинил]-1-бутанон с эмпирической формулой C₃₂H₃₉NO₂. Представляет собой белый кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде, мало растворимый в метаноле. Температура плавления эбастина составляет 86° С. Он обладает высокой проницаемостью липидной мембраны и классифицируется как соединение II класса по биофармацевтической системе классификации (BCS).

Целью данного исследования является систематизация научно-практических знаний по технологии экструзии горячего расплава согласно философии QbD для модернизации технологии и снижения рисков разработки орально диспергируемых таблеток эбастина. Экструзия горячего расплава предлагается, как метод альтернативный микронизации, для улучшения растворимости АФС.

Материалы и методы. Применение метода QbD к разработке ОДТ Эбастина:

1. Quality target product profile/Целевой профиль качества препарата (QTPP/ЦПКП)

ЦПКП представляет собой закладываемый профиль качества лекарственного препарата, который должен быть достигнут для обеспечения желаемых свойств с учетом безопасности и эффективности лекарственного препарата. ЦПКП формирует основу для разработки продукта, так как именно на этом этапе выбирается и обосновывается лекарственная форма, путь введения, дозировка, характеристики, влияющие на фармакокинетику, упаковка и т.д.

2. Critical quality attributes/Критические характеристики качества (CQA/КХК)

КХК – это физическое, химическое, биологическое или микробиологическое свойство или характеристика, показатели которых необходимо контролировать (прямо или косвенно), чтобы гарантировать желаемое качество продукта. КХК продукции в основном определяются на основе нормативных требований, научных данных и ЦПКП.

3. Critical process parameter/Критический параметр процесса (CPP/КПП)

СМА – параметр процесса, вариабельность которого может повлиять на критические характеристики качества (КХК), и который является объектом мониторинга и контроля, чтобы обеспечить необходимое качество полученной в результате процесса продукции. Важно выявить все параметры, которые оказывают влияние на процесс и посредством экспериментальной оценки определить диапазон допустимых изменений и степень влияния на качество продукта.

4. Critical Material Attribute/Критические характеристики сырья (CMA/КХС)

КХС – физико-химические свойства активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, влияющие на КПП и КХК готового лекарственного средства.

В связи с неизбежной изменчивостью физико-химических характеристик сырья от партии к партии, необходимо установить перечень характеристик, оказывающих влияние на процесс и конечный продукт, и их допустимый диапазон для входного контроля сырья.

Результаты и обсуждения. Согласно рекомендациям ICH Quality by Design (QbD) – это системный подход к разработке лекарственных препаратов, основанный на достоверных научных знаниях и управлении рисками качества, с акцентом на заранее определенные параметры качества, понимание процесса производства и контроля [6].

Согласно философии QbD подход к разработке дженерика включает следующие элементы:

- определение желаемой лекарственной формы и её состава;
- определение свойств сырья, которые могут оказать влияние на критические свойства ГЛС с помощью углубленной оценки рисков;
- определение степени влияния изменчивости свойств сырья (КХК) и параметров технологического процесса (КПП) на критические свойства готового лекарственного средства с помощью многофакторного математического моделирования (DoE);
- формирование стратегии контроля исходя из результатов комплексной оценки рисков и проведенных экспериментов. Например, определение области допустимых параметров разработки (Design Space);
- смещение акцента с эпизодической ревалидации на непрерывный контроль параметров процесса.

Полное исследование QbD включает в себя четко определенную дорожную карту. В первую очередь, необходимо определить ЦПКП, основываясь на научных знаниях и их актуальности *in vivo*. Затем изучается состав и процесс производства для обеспечения заданного профиля. На этом этапе с помощью методик оценки риска необходимо определить параметры материала и процесса (КПП и КХС), которые являются критическими или значительными источниками изменчивости. После того, как они определены, следует применить многофакторное математическое моделирование, чтобы связать КХС и КПП с КХК и получить достаточно информации о том, как эти факторы влияют на ЦПКП. В подходе QbD первостепенное значение имеет не количество проведенных исследований (экспериментов), а актуальность исследований и практическая значимость полученных знаний для разработки качественного лекарственного препарата. Таким образом, QbD не равносильно планированию экспериментов (DoE), но последнее является важным компонентом QbD. Далее, полученные в ходе экспериментов данные обрабатываются и определяется область разработки, что задает диапазон конкретных значений, в которых должны находиться параметры процесса и материалов. Кроме того, QbD включает в себя стратегию контроля качества, непрерывный мониторинг и совершенствование производственного процесса. Дорожная карта разработки на основе QbD, составленная для разработки ОДТ эбастина методом ЭГР представлена на рисунке 1.

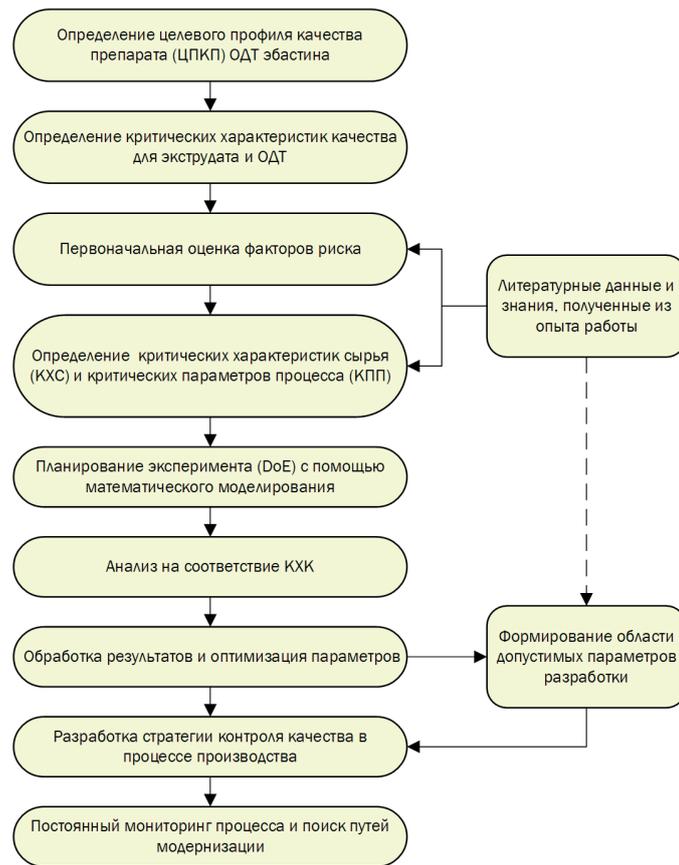


Рисунок 1. Подход QbD для разработки ОДТ эбастина методом ЭГР

Определение целевого профиля качества препарата (ЦПКП) и критических характеристик качества (КХК) для орально диспергируемых таблеток эбастина.

Как уже описано выше, эбастин в форме ОДТ имеет ряд преимуществ перед таблетками, покрытыми плёночной оболочкой. Однако, из-за использования гигроскопичного матричного полимера при ТАС эбастина методом ЭГР и большому количеству дезинтегрантов, необходимых для быстрого разрушения таблетки, требуется установить предельный уровень влагосодержания. Этот и другие показатели были обобщены в ЦПКП, который представлен в таблице 1. Также в таблице указаны КХК (отмечены знаком «*»), для которых необходимо определить допустимый диапазон значений и контролировать в каждой серии.

Таблица 1 – Целевой профиль качества препарата (ЦПКП)

Элемент ЦПКП	Показатель качества	Обоснование
АФС	Эбастин	-
Фармакологическое действие	Антигистаминное длительного действия (48 ч), второго поколения	-
Лекарственная форма	Таблетки, диспергируемые в полости рта	Быстрота наступления терапевтического эффекта после приема препарата. Удобство применения т.к. не требуют запивания и подходят для пациентов с дисфагией
Дозировка	20 мг	Требования к биоэквивалентности: аналогично показателям лиофилизированным таблеткам «Ксентин»
Фармакокинетика	$T_{max} = 1-3$ часа биоэквивалентно	Требования к биоэквивалентности: аналогично показателям лиофилизированным таблеткам «Ксентин»
Распадаемость*	Около 30 сек, но строго не более 180 сек	Согласно требованиям ГФ РФ IV время распадаемости ОДТ не должно превышать 180 сек., однако FDA рекомендует 30 секунд
Растворение*	Эквивалентно таблеткам «Ксентин»	Разработать сравнительный тест растворения для ОДТ, чтобы уменьшить риски

Элемент ЦПКП		Показатель качества	Обоснование
Содержание воды*		Не более 4%	Исследование остаточного содержания воды обусловлено гигроскопичностью матричного полимера и дезинтерантов
Стабильность	Долгосрочное исследование стабильности*	Не менее 12 мес.	Согласно требованиям решения №69 ЕАЭС
	Ускоренное исследование стабильности	Не менее 6 мес.	
	Стрессовые исследования фармацевтической субстанции	Оценка фотостабильности	
Показатели качества ЛС*	Подлинность	Требования к биоэквивалентности: аналогично показателям лиофилизированным таблеткам «Ксентин»	
	Родственные примеси		
	Однородность дозирования		
	Количественное определение		
	Микробиологическая чистота		
Срок годности		не менее 2-х лет	Требования к биоэквивалентности: аналогично лиофилизированным таблеткам «Ксентин»
Хранение		Алюминиевые блистеры	Использование алюминиевой упаковки обусловлено гигроскопичностью матричного полимера и дезинтерантов, светочувствительность ДВ

* параметры, которые включены в КХК

Определение критических параметров процесса (КПП) и критических характеристик сырья (КХС).

На следующем этапе, основываясь на рекомендациях FDA и литературных данных будут определены все потенциальные КПП и КХС процесса ЭГР, которые в дальнейшем будут включены в математическую модель эксперимента и обработаны с помощью методов математической статистики для определения области допустимых параметров разработки.

Заключение. Использование концепта Quality by Design обеспечивает системный подход и глубокое понимание процессов, что позволяет уменьшить риски при фармацевтической разработке.

В результате проведенного исследования был составлен план разработки инновационного дженерика ОДТ эбастина методом экструзии горячего расплава и составлен целевой профиль показателей качества препарата в соответствии с философией QbD.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев К. А., Маймистов Д. Н., Павловский В. И., Алиев А. Р., Павловский А.В., Иванова О. В., Цыренов Д. О., Флосюк Е. В. Разработка состава и технологии получения твердой дисперсной системы методом экструзии горячего расплава для повышения биодоступности действующего вещества // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. N 11(4). С. 108-115. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-108-115
2. Bhujbal S. V., Mitra B., Jain U. [et al.]. Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. Acta Pharm Sin B. 2021. N 11(8). P. 2505-2536. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.05.014.
3. Katja B., Tilen H., Olivera L. [et al.]. Exposing Profound Screening Potential of Ethanol-Based Dissolution Media in the Development of Oral-Modified Dosage Forms. Int J Drug Dev Res J. 2022. N 11(14). P. 979. DOI: 10.36648-0975-9344-14.11-979
4. Evans R. C., Bochmann E. S., Kyeremateng S. O. [et al.]. Holistic QbD approach for hot-melt extrusion process design space evaluation: Linking materials science, experimentation and process modeling // Eur J Pharm Biopharm. 2019. N 141. P. 149-160. DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.05.021
5. Gupta A., Ma K. Hot-melt extrusion: an FDA perspective on product and process understanding. In Hot-Melt Extrusion: Pharmaceutical Applications. 2012. P. 323–331.
6. Q8 (R1): Pharmaceutical Development, Revision 1, ICH Harmonized Tripartite Guidelines, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2007.

SUMMARY

QUALITY BY DESIGN APPROACH IN THE DEVELOPMENT OF AN INNOVATIVE GENERIC EBASTINE BY HOT MELT EXTRUSION

Aliev A.R., 4th year student (ORCID: 0000-0003-0010-0119)

Scientific supervisors: Gusev K.A., Junior Researcher (ORCID: 0000-0003-1922-3282)

Bacevich A.V., Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-6864-6794)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. V.V. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: andrej.aliev@spcpu.ru

A Quality by Design approach for the pharmaceutical development of ebastine bioequivalent formulation in the form of orally dispersible tablets by hot melt extrusion was studied. In the course of the work, the design procedure was defined and the target quality parameters of the drug were defined.

Keywords: *Quality by Design, hot melt extrusion, solubility enhancement, ebastine, orally disintegrating tablets.*

REFERENCES

1. Gusev K. A., Maimistov D. N., Pavlovsky V.I., Aliev A. R., Pavlovsky A. V., Ivanova O. V., Tsyrenov D. O., Flisyuk E. V. Development of the Composition and Technology for Production a Solid Dispersion System by Hot Melt Extrusion to Increase the Bioavailability of the Active Substance // Drug development & registration. 2022. N 11(4). P. 108-115. (in Russ) doi: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-108-115
2. Bhujbal S. V., Mitra B., Jain U. [et al.]. Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. Acta Pharm Sin B. 2021. N 11(8). 2505-2536. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.05.014.
3. Katja B., Tilen H., Olivera L. [et al.]. Exposing Profound Screening Potential of Ethanol-Based Dissolution Media in the Development of Oral-Modified Dosage Forms. Int J Drug Dev Res J. 2022. N 11(14). P. 979. DOI: 10.36648-0975-9344-14.11-979
4. Evans R. C., Bochmann E. S., Kyeremateng S. O. [et al.]. Holistic QbD approach for hot-melt extrusion process design space evaluation: Linking materials science, experimentation and process modeling // Eur J Pharm Biopharm. 2019. N 141. P. 149-160. DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.05.021
5. Gupta A. and Ma K. Hot-melt extrusion: an FDA perspective on product and process understanding. In Hot-Melt Extrusion: Pharmaceutical Applications. 2012. P. 323–331
6. Q8 (R1): Pharmaceutical Development, Revision 1, ICH Harmonized Tripartite Guidelines, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2007.

УДК 61:615.4

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ УЧАСТКА ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ В УСЛОВИЯХ САНКЦИЙ С УЧЕТОМ АНАЛИЗА РИСКОВ

Андрюшков П.А., маг. 2 года обучения

Руководитель: Басевич А.В., доцент, к. фарм. наук, доцент кафедры ПТЛП (ORCID: 0000-0002-6864-6794)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: andryushkov.pavel@pharminnotech.com

В связи с введением новых экономических санкций со стороны стран Европейского союза и США остро встает вопрос о работе фармацевтической промышленности в России. В работе проведен анализ производителей фармацевтического оборудования для производства твердых форм и расходных материалов. Определены отечественные производители и производители из дружеских стран, которые могут заменить монополию европейских поставщиков фармацевтического оборудования.

Ключевые слова: *санкции, импортозамещение, фармацевтическое оборудование, твердые лекарственные формы, таблеточный пресс, техническое обслуживание оборудования.*

Россия довольно сильно и устойчиво зависит от импорта фармацевтического оборудования из стран, введших против нее санкции: их доля в импорте превышает 90%, что в целом соответствует среднемировому уровню [1]. На данный момент санкции не касаются поставок лекарств, фарм- и медоборудования, расходников, сырья, однако российские фармацевтические компании готовятся к трудным временам. Уже многие производители не могут получить сырье для производства лекарств из Европы, схожая ситуация с оборудованием и расходными материалами [2].

В ответ на санкции Правительство РФ в своём распоряжении № 430-р утвердило перечень иностранных государств и территорий, совершающих в отношении России, её компаний и граждан недружественные действия [3].

Таким образом, все вышеперечисленное свидетельствует об актуальности исследования.

Целью работы является: Анализ рисков при производстве твердых лекарственных форм в условиях санкций. Для осуществления поставленной цели поставлены следующие задачи:

- Анализ производителей, которые были в фармацевтическом секторе
- Поиск новых фармацевтических производителей из дружественных стран и внутри страны
- Изучить возможность полного или частичного перехода на отечественных производителей и производителей из дружественных стран.

Материалы и методы. Объектами исследования являются производители фармацевтического оборудования. В работе использованы методы системного подхода, анализа, синтеза, методы научной абстракции.

Результаты и обсуждение. В сложившейся ситуации необходим поиск компаний, которые могут заменить производителей из недружественных стран. Для решения возникающих проблем предлагается взять вектор на отечественных производителей и азиатских компаний, которые в последнее время получают взлет популярности среди российских фармацевтических предприятий. В таблице 1 приведено сравнение предоставляемого ассортимента производителей из дружественных и недружественных стран.

Таблица 1 – Производители фармацевтического оборудования

Оборудование	Производители из недружественных стран	Производители из дружественных стран	Полная замена оборудования
Оборудование для смешения компонентов	PHARMA APPARATE HANDEL AG (Швейцария) [4]; Cos.Mec (Италия) [5]; Glatt (Германия) [6]; IMA Group (Италия) [7]; L.B. Bohle (Германия) [8].	Long Sheng Pharma (Китай) [18]; ООО «Синофармтех» (Россия/Китай) [21]; Diapazon-Pharm (Россия/Китай) [22]; LUXUN INTERNATIONAL GROUP Co., Ltd (Китай) [23]; Canaan Technology Limited (Китай) [24]; Hanlin Hangu Technology Development Inc. (Китай) [25]; Artlife Techno (Россия) [26]	Да
Компакторы	Alexanderwerk (Германия) [9]; Glatt (Германия) [6]; L.B. Bohle (Германия) [8].	Long Sheng Pharma (Китай) [18]; ООО «Синофармтех» (Россия/Китай) [21]; LUXUN INTERNATIONAL GROUP Co., Ltd (Китай) [23]; Canaan Technology Limited (Китай) [24]; Hanlin Hangu Technology Development Inc. (Китай) [25]	Да
Влажная грануляция	PHARMA APPARATE HANDEL AG (Швейцария) [4]; Cos.Mec (Италия) [5]; Glatt (Германия) [6]; IMA Group (Италия) [7]; L.B. Bohle (Германия) [8]; GEA Group (Германия) [10] Romaco Group (Германия) [11]	Long Sheng Pharma (Китай) [18]; ООО «Синофармтех» (Россия/Китай) [21]; Diapazon-Pharm (Россия/Китай) [22]; LUXUN INTERNATIONAL GROUP Co., Ltd (Китай) [23]; Canaan Technology Limited (Китай) [24]; Hanlin Hangu Technology Development Inc. (Китай) [25]	Да
Калибровка гранулята	Cos.Mec (Италия) [5]; Glatt (Германия) [6]; IMA Group (Италия) [7]; L.B. Bohle (Германия) [8]	Long Sheng Pharma (Китай) [18]; ООО «Синофармтех» (Россия/Китай) [21]; LUXUN INTERNATIONAL GROUP Co., Ltd (Китай) [23]; Canaan Technology Limited (Китай) [24]; Hanlin Hangu Technology Development Inc. (Китай) [25]	Да
Роторные таблеточные прессы	IMA Group (Италия) [7]; GEA Group (Германия) [10]; Romaco Group (Германия) [11]; Fette Compactin (Германия) [12]; KORSCH AG (Германия) [13]; V&D Italia srl (Италия) [14]	Long Sheng Pharma (Китай) [18]; ООО «Синофармтех» (Россия/Китай) [21]; Diapazon-Pharm (Россия/Китай) [22]; LUXUN INTERNATIONAL GROUP Co., Ltd (Китай) [23]; Canaan Technology Limited (Китай) [24]; Hanlin Hangu Technology Development Inc. (Китай) [25]	Да
Обеспыливатели с металлодетектором	Pharma Technology (Бельгия) [15]; Sejong Pharmatech (Южная Корея) [16]; PHARMA APPARATE HANDEL AG (Швейцария) [4]	Long Sheng Pharma (Китай) [18]; Cambcavi (Китай) [19]; ООО «Синофармтех» (Россия/Китай) [21]; Diapazon-Pharm (Россия/Китай) [22]; LUXUN INTERNATIONAL GROUP Co., Ltd (Китай) [23]	Да
Нанесение пленочной оболочки	PHARMA APPARATE HANDEL AG (Швейцария) [4]; Cos.Mec (Италия) [5]; Glatt (Германия) [6]; IMA Group (Италия) [7]; L.B. Bohle (Германия) [8]; GEA Group (Германия) [10]; Romaco Group (Германия) [11]	Long Sheng Pharma (Китай) [18]; ООО «Синофармтех» (Россия/Китай) [21]; Diapazon-Pharm (Россия/Китай) [22]; LUXUN INTERNATIONAL GROUP Co., Ltd (Китай) [23]; Canaan Technology Limited (Китай) [24]; Hanlin Hangu Technology Development Inc. (Китай) [25]	Да
Упаковка	PHARMA APPARATE HANDEL AG (Швейцария) [4]; Romaco Group (Германия) [11]; Uhlmann Pac-Systeme GmbH & Co. KG (Германия) [17]	Long Sheng Pharma (Китай) [18]; rolstech (Россия) [20]; ООО «Синофармтех» (Россия/Китай) [21]; Diapazon-Pharm (Россия/Китай) [22]; LUXUN INTERNATIONAL GROUP Co., Ltd (Китай) [23]; Canaan Technology Limited (Китай) [24]; Hanlin Hangu Technology Development Inc. (Китай) [25]	Да

Для корректной работы оборудования необходимо использовать смазочные материалы. Основными производителями таких смазочных материалов являются европейские компании, однако, и российские производители начинают выпускать смазку для фармацевтического оборудования. Примером является компания «Эффективный Элемент». Сравнение свойств смазочного материала представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение продуктов компаний Klüber Lubrication и Эффективный Элемент

Характеристика	Klüberoil 4 UH1-150N [29]	EFELE SO-883[30]	Klüberpharma UH1 4-220 [29]	EFELE SO-885[30]
Состав	на основе полиальфаолефинов	на основе полиальфаолефинов	на основе полиальфаолефинов	на основе полиальфаолефинов
Внешний вид	Желтый, прозрачный	Бесцветная жидкость	Желтая, слегка мутная жидкость	Бесцветная жидкость
Пищевой допуск	NSF H1	NSF H1	NSF H1	NSF H1
Диапазон рабочих температур, °С	-30...120	-45 ... +160	-15...110	-45 ... +160
Температура вспышки, °С	> = 200	+ 250	> = 200	+250
Плотность при 25 °С, г/см ³	0,86	0,84	0,85	0,84
Кинематическая вязкость базового масла при 40 °С	150	150	220	220
Коррозионная стойкость	+	+	+	+
Особенности	Высокой несущей способностью по задирам эти масла показывают хорошую защиту от износа также и подшипников качения. демонстрируют хорошие характеристики при низких температурах, хорошую защиту от коррозии и устойчивость к старению и окислению. Они характеризуются устойчивостью к сдвигу и низкой вспениваемостью	Хорошие противоизносные свойства Не образует твердых отложений Высокая несущая способность Совместимость с большинством пластмасс и эластомеров Нейтральный запах Длительный срок службы Применимо для систем автоматического смазывания	Характеризуются хорошей защитой от износа. Оптимизирована устойчивость масел в контакте с бронзой. Вследствие этого предотвращается возникновение нежелательного износа в виде чёрных частиц и, соответственно, загрязнение готовых продуктов	Хорошие противоизносные свойства Не образует твердых отложений Высокая несущая способность Совместимость с большинством пластмасс и эластомеров Нейтральный запах Длительный срок службы Применимо для систем автоматического смазывания

Отдельное внимание необходимо уделить расходным материалам и запасным деталям. Европейских производителей пресс-инструмента могут заменить следующие компании: Диапазон Фарм (Россия/Китай) [22], «Рост» (Россия) [28].

Отечественные производители и азиатские компании (в частности Китай) могут обеспечить полный ассортимент оборудования, запасных частей и расходных материалов для производства твердых лекарственных форм. Многие фармацевтические производители из России и стран СНГ уже пользуются оборудованием, произведенным в Китае: ЗАО «Биокад», ОАО «Биосинтез», «Генериум», «НаучТехСтрой плюс», ООО НПО «ФармВИЛАР», ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», СП ООО Фармэлнд, «Узхимфарм», ООО «Мосфарм», ВИПС-МЕД, Москва, ОАО «Дальхимфарм, ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», «Армавирская биофабрика», ООО «Витаукт-пром», ЗАО «Экополис», ЗАО «Брынцалов А».

Китайские производители имеют представителей на территории России и русскоговорящих профессиональных специалистов, которые могут помочь с подбором оборудования, обслуживанием, изготовлением на заказ, проведением пуско-наладочных работ, проведением обучения персонала, полным сопровождением под ключ на всех этапах

Заключение. Проведен обзор производителей фармацевтического оборудования из дружественных и недружественных стран. Производителей фармацевтического оборудования из стран Европейского союза и США могут заменить производители из дружественных стран. Технические характеристики и функциональные возможности европейского оборудования превосходят других производителей, однако базовые потребности и техническое обеспечение на должном уровне могут обеспечить отечественные производители и производители из дружественных стран.

Для возможности перехода российских фармацевтических компаний на оборудование из дружественных стран каждому производителю лекарств необходимо разработать анализ рисков. Для замены оборудования или частей оборудования потребуется алгоритм действий, который будет учитывать потенциальные проблемы перехода. Данные вопросы будут рассмотрены в дальнейших исследованиях.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность

ЛИТЕРАТУРА

1. Гнидченко А., Могилат А., Михеева О., Сальников В. Трансфер зарубежных технологий: оценка зависимости российской экономики от импорта высокотехнологичных товаров // Форсайт. 2016. Т.10. N 1. С. 53-67.
2. Косенок А. СМИ сообщили о сокращении поставок в Россию фармдистрибуторов Azelis и Panreac // Фармацевтический вестник. 2022. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/SMI-soobshili-o-sokrashenii-postavok-v-Rossiu-farmdistributorov-Azelis-i-Panreac.html> (Дата обращения: 10.02.2023).
3. Правительство Российской Федерации. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 05.03.2022 N 430-р // Официальный интернет-портал правовой информации. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202203070001?index=2> (Дата обращения: 10.02.2023)
4. Equipment for the production of solid dosage forms of the company PHARMA APPARATE HANDEL AG (Switzerland) // LLC «Pharma Apparat Rus». Available at: <http://4gmp.de/product/po-tipu/tverdye-formy/> (Accessed: 13.05. 2022).
5. Equipment for the production of solid dosage forms by Cos.Mec (Italy) // Cos.Mec. Available at: <https://cosmec-it.com/en/industry> (Accessed: 10.02.2023).
6. Equipment for the production of solid dosage forms by Glatt (Germany) // Glatt GmbH. Available at: <https://www.glatt.com/ru/produkcija/> (Accessed: 10.02.2023).
7. Equipment for the production of solid dosage forms by IMA (Italy) // IMA Group. Available at: <https://ima.it/pharma/portfolio/?search=&apps=&packs=&techs=&brands=3787&view=spoiler> (Accessed: 10.02.2023).
8. Equipment for the production of solid dosage forms by L. B. Bohle (Germany) // L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH. Available at: <https://lbohle.com/machines-processes/> (Accessed 10.02.2023).
9. Equipment for the production of solid dosage forms from Alexanderwerk (Germany) // Alexanderwerk Group. Available at: https://www.alexanderwerk.com/produkte/walzenpressen_einseitig_gelagert/wp-200-pharma/?_gl=1*xi9tiv*_ga*NTUzNTQ3NjEwLjE2ODU1NjEzNTA.*_up*MQ.. (Accessed: 10.02.2023).
10. Equipment for the production of solid dosage forms GEA (Germany) // GEA Group. Available at: <https://www.gea.com/en/pharma-healthcare/solid-dosage/index.jsp> (Accessed: 10.02.2023).
11. Equipment for the production of solid dosage forms by Romaco Group (Germany) // Romaco Group. Available at: <https://www.romaco.com/products/tableting> (Accessed: 10.02.2023).
12. Equipment for the production of solid dosage forms by Fette Compactin (Germany) // Fette Compactin. Available at: <https://www.fette-compacting.com/en/products-technologies/tablet-presses/fe-series> (Accessed: 10.02.2023).
13. Equipment for the production of solid dosage forms from KORSCH AG (Germany) // KORSCH AG. Available at: <https://www.korsch.com/tablet-presses/pharmaceutical-nutraceutical-applications> (Accessed: 10.02.2023).
14. Equipment for the production of solid dosage forms by B&D Italia srl (Italy) // B&D Italia srl. Available at: <http://www.bd-italia.com/en/prodotti/> (Accessed: 10.02.2023).
15. Equipment for the production of solid dosage forms from Pharma Technology (Belgium) // Pharmatec UR. Available at: <https://pharmatec.be/products/> (Accessed: 10.02.2023).
16. Equipment for the production of solid dosage forms by Sejong Pharmatech (South Korea) // Sejong Pharmatech. Available at: <http://www.sjpm.com/en/product/vantix> (Accessed: 10.02.2023).
17. Equipment for the production of solid dosage forms from Uhlmann Pac-Systeme GmbH & Co. KG (Germany) // Uhlmann Pac-Systeme GmbH & Co. KG. Available at: <https://www.uhlmann.de/products/blister-machines/> (Accessed: 10.02.2023).
18. Equipment for the production of solid dosage forms by Long Sheng Pharma (China) // Long Sheng Pharma. Available at: <http://longshengpharma.com/equipment/pharmaceutical-equipment> (Accessed: 10.02.2023).
19. Equipment for the production of solid dosage forms from Cambcavi (China) // Cambcavi. URL: <http://cambcavi.com/C&C.html> (Accessed: 10.02.2023).
20. Оборудование для производства твердых лекарственных форм компании rolstech (Россия) // ООО «Ролстек». URL: <https://rolstech.ru/oborudovaniye/> (Дата обращения: 10.02.2023).
21. Оборудование для производства твердых лекарственных форм компании ООО «Синофармтех» (Группа компаний Shanghai EDA Medical & Pharmaceutical Technology Co., Ltd. (Россия/Китай)) // ООО «Синофармтех». URL: http://www.sinopharmtech.ru/katalog/farmatsevticheskoe_oborudovanie/tverdaja_forma/ (дата обращения: 10.02.2023).
22. Оборудование для производства твердых лекарственных форм компании Diapazon-Pharm (Россия/Китай) // Diapazon-Pharm. URL: <https://www.diapazon-pharm.ru/tverdye-lekarstvennyye-formy> (дата обращения: 10.02.2023).
23. Оборудование для производства твердых лекарственных форм компании «Luxun international group Co., Ltd» (Китай) // Luxun international group Co.,Ltd. URL: <http://lxn.ru/catalog/124/> (дата обращения: 10.02.2023).
24. Equipment for the production of solid dosage forms from Cnaan Technology Limited (China) // Cnaan Technology Limited. Available at: <https://www.chinacnaan.com/osd/> (Accessed: 10.02.2023).
25. Hanlin Hangyu Technology Development Inc. Solid Dosage Equipment (China) // Hanlin Hangyu Technology Development Inc. Available at: <http://en.bjhanlin.com/cpzx> (Accessed 10.02.2023).
26. Оборудование для производства твердых лекарственных форм компании Artlife Techno (Россия) // Artlife Techno. URL: <https://artlife-techno.ru/pharma> (дата обращения: 10.02.2023).
27. Комплектующие для производства твердых лекарственных форм компании IHolland Ltd в России (Великобритания) // I Holland. URL: <https://iholland.ru/pressinstrument/> (дата обращения: 10.02.2023).
28. Комплектующие для производства твердых лекарственных форм компании Рост (Россия) // ООО «Рост-Плюс». URL: <http://rost.su/useful/> (дата обращения: 10.02.2023).

29. Lubricant from Klüber Lubrication in Russia (Germany) // Klüber Lubrication LLC. Available at: <https://www.klueber.com/global/en/industry-solutions/industry/lubricants-pharmaceutical-industry/> (Accessed: 10.02.2023).

30. Смазочный материал компании ООО «Эффективный Элемент» (Россия) // Эффективный Элемент. URL: <https://efe.ru/catalog/masla/> (дата обращения: 10.02.2023).

SUMMARY

ORGANIZATION OF THE WORK OF THE SOLID DOSAGE FORMS DIVISION UNDER THE CONDITIONS OF SANCTIONS, TAKING INTO ACCOUNT THE RISK ANALYSIS

Andryushkov P.A., 2nd year master student

Scientific supervisor: **Basevich A.V.**, Ph.D., associate Professor of the Department of Industrial Technology of Medicines (ORCID: 0000-0002-6864-6794)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: andryushkov.pavel@pharminnotech.com

In connection with the introduction of new economic sanctions by the countries of the European Union and the United States, the question of the work of the pharmaceutical industry in Russia is acute. The paper analyzes manufacturers of pharmaceutical equipment for the production of solid forms and consumables. Domestic manufacturers and manufacturers from friendly countries have been identified, which can replace the monopoly of European suppliers of pharmaceutical equipment.

Keywords: *sanctions, import substitution, pharmaceutical equipment, solid dosage forms, tablet press, equipment maintenance.*

REFERENCES

1. Gnidchenko A., Mogilat A., Mikheeva O., Salnikov V. Transfer of foreign technologies: assessing the dependence of the Russian economy on imports of high-tech goods // Foresight. 2016. V.10. N 1. P. 53-67.
2. Kosenok A. Media reported on the reduction of supplies to Russia of pharmaceutical distributors Azelis and Panreac // Pharmaceutical Bulletin. 2022. Available at: <https://pharmvestnik.ru/content/news/SMI-soobshili-o-sokrashenii-postavok-v-Rossiiu-farmdistributorov-Azelis-i-Panreac.html> (Accessed: 10.02.2023).
3. Government of the Russian Federation. Decree of the Government of the Russian Federation No. 430-r dated 05.03.2022 // Official Internet portal of legal information. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202203070001?index=2> (Accessed: 10.02.2023)
4. Equipment for the production of solid dosage forms of the company PHARMA APPARATE HANDEL AG (Switzerland) // LLC “Pharma Apparate Rus”. Available at: <http://4gmp.de/product/po-tipu/tverdye-formy/> (Accessed: 13.05. 2022).
5. Equipment for the production of solid dosage forms by Cos.Mec (Italy) // Cos.Mec. Available at: <https://cosmec-it.com/en/industry> (Accessed: 10.02.2023).
6. Equipment for the production of solid dosage forms by Glatt (Germany) // Glatt GmbH. Available at: <https://www.glatt.com/ru/produkcija/> (Accessed: 10.02.2023).
7. Equipment for the production of solid dosage forms by IMA (Italy) // IMA Group. Available at: <https://ima.it/pharma/portfolio/?search=&apps=&packs=&techs=&brands=3787&view=spoiler> (Accessed: 10.02.2023).
8. Equipment for the production of solid dosage forms by L. B. Bohle (Germany) // L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH. Available at: <https://lbbohle.com/machines-processes/> (Accessed: 10.02.2023).
9. Equipment for the production of solid dosage forms from Alexanderwerk (Germany) // Alexanderwerk Group. Available at: https://www.alexanderwerk.com/produkte/walzenpressen_einseitig_gelagert/wp-200-pharma/?_gl=1*xi9tiv*_ga*NTUzNTQ3NjEwLjE2ODU1NjEzNTA.*_up*MQ. (Accessed: 10.02.2023).
10. Equipment for the production of solid dosage forms GEA (Germany) // GEA Group. Available at: <https://www.gea.com/en/pharma-healthcare/solid-dosage/index.jsp> (Accessed: 10.02.2023).
11. Equipment for the production of solid dosage forms by Romaco Group (Germany) // Romaco Group. Available at: <https://www.romaco.com/products/tableting> (Accessed: 10.02.2023).
12. Equipment for the production of solid dosage forms by Fette Compactin (Germany) // Fette Compactin. Available at: <https://www.fette-compacting.com/en/products-technologies/tablet-presses/fe-series> (Accessed: 10.02.2023).
13. Equipment for the production of solid dosage forms from KORSCH AG (Germany) // KORSCH AG. Available at: <https://www.korsch.com/tablet-presses/pharmaceutical-nutraceutical-applications> (Accessed: 10.02.2023).
14. Equipment for the production of solid dosage forms by B&D Italia srl (Italy) // B&D Italia srl. Available at: <http://www.bd-italia.com/en/prodotti/> (Accessed: 10.02.2023).
15. Equipment for the production of solid dosage forms from Pharma Technology (Belgium) // Pharmatec UR. Available at: <https://pharmatec.be/products/> (Accessed: 10.02.2023).
16. Equipment for the production of solid dosage forms by Sejong Pharmatech (South Korea) // Sejong Pharmatech. Available at: <http://www.sjpm.com/en/product/vantix> (Accessed: 10.02.2023).
17. Equipment for the production of solid dosage forms from Uhlmann Pac-Systeme GmbH & Co. KG (Germany) // Uhlmann Pac-Systeme GmbH & Co. KG. Available at: <https://www.uhlmann.de/products/blister-machines/> (Accessed: 10.02.2023).

18. Equipment for the production of solid dosage forms by Long Sheng Pharma (China) // Long Sheng Pharma. Available at: <http://longshengpharma.com/equipment/pharmaceutical-equipment> (Accessed: 10.02.2023).
19. Equipment for the production of solid dosage forms from Cambcavi (China) // Cambcavi. Available at: <http://cambcavi.com/C&C.html> (Accessed: 10.02.2023).
20. Equipment for the production of solid dosage forms by rolstech (Russia) // Rolstek LLC. Available at: <https://rolstech.ru/oborudovaniye/> (Accessed: 10.02.2023).
21. Sinopharmtech Ltd. Solid Dosage Equipment (Shanghai EDA Medical & Pharmaceutical Technology Co., Ltd. (Russia/China)) // Sinopharmtech LLC. Available at: http://www.sinopharmtech.ru/katalog/farmatsevticheskoe_oborudovanie_tverdaja_forma/ (Accessed: 10.02.2023).
22. Equipment for the production of solid dosage forms by Diapazon-Pharm (Russia/China) // Diapazon-Pharm. Available at: <https://www.diapazon-pharm.ru/tverdye-lekarstvennye-formy> (Accessed: 10.02.2023).
23. Equipment for the production of solid dosage forms of the company «Luxun international group Co., Ltd» (China) // Luxun international GROUP Co., Ltd. Available at: <http://lxn.ru/catalog/124/> (Accessed: 10.02.2023).
24. Equipment for the production of solid dosage forms from Canaan Technology Limited (China) // Canaan Technology Limited. Available at: <https://www.chinacanaan.com/osd/> (Accessed: 10.02.2023).
25. Hanlin Hangyu Technology Development Inc. Solid Dosage Equipment (China) // Hanlin Hangyu Technology Development Inc. Available at: <http://en.bjhanlin.com/cpzx> (Accessed 10.02.2023).
26. Equipment for the production of solid dosage forms by Artlife Techno (Russia) // Artlife Techno. Available at: <https://artlife-techno.ru/pharma> (Accessed: 10.02.2023).
27. Components for the production of solid dosage forms by IHolland Ltd in Russia (Great Britain) // I Holland. Available at: <https://iholland.ru/pressinstrument/> (Accessed: 10.02.2023).
28. Components for the production of solid dosage forms of the Rost company (Russia) // Rost-Plus LLC. Available at: <http://rost.su/useful/> (Accessed: 10.02.2023).
29. Lubricant from Klüber Lubrication in Russia (Germany) // Klüber Lubrication LLC. Available at: <https://www.klueber.com/global/en/industry-solutions/industry/lubricants-pharmaceutical-industry/> (Accessed: 10.02.2023).
30. Lubricant of the LLC «Effective Element» (Russia) // Effective Element. Available at: <https://efe.ru/catalog/masla/> (Accessed: 10.02.2023).

УДК 615.322

**ПОЛУЧЕНИЕ ЭКСТРАКТА АИРА ОБЫКНОВЕННОГО
ДЛЯ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АЛОПЕЦИИ**

Анисимова У.А., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0007-1682-3385)

Руководитель: Буракова М.А., к. фарм. н, доцент (ORCID: 0000-0002-3880-0359)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: ulyana.anisimova@spcru.ru

Разработана технология сухого экстракт аира обыкновенного корневища. Установлены рациональный режим виброкавитационной экстракции аира обыкновенного: мощность виброкавитационной мельницы – 0,05 кВт, скорость вращения гомогенизатора – 2500 об/мин, экстрагент – спирт этиловый 70%, соотношение сырье:экстрагент – 1:10, время проведения процесса – 10 минут при температуре – (60±5) °С.

Ключевые слова: *корневища Аира обыкновенного, виброкавитационная экстракция, ультразвуковая экстракция, экстрактивные вещества.*

Аир обыкновенный (*Acorus calamus* L.) сем. Агасеае – многолетнее травянистое растение. Встречается в европейской части России, в Сибири и на Дальнем Востоке. Лекарственное растительное сырье является официальным и включено в Государственную Фармакопею XIV [1].

Корневища аира содержат до 4,8% эфирного масла сложного состава. В него входят: d-альфа-пинен, d-камфен, d-камфора, борнеол, эвгенол, метилэвгенол, азарон, бета-азарон, каламен, сесквитерпеновый кетон акоренон, карифиллен, проазулен и другие терпеноиды. Кроме эфирного масла, в корневищах содержатся: горький гликозид акорин, дубильные вещества, аскорбиновая кислота [2].

В официальной медицине используются аира обыкновенного корневища (*Acori calami rhizomata*) в виде отвара в качестве ароматической горечи, повышающей аппетит и улучшающей пищеварение; входят в состав желудочных сборов и противоопухолевого сбора по прописи М.Н. Здренко; порошок содержится в составе комплексных препаратов «Викалин», «Викаир», применяемых для лечения язвенной болезни и гастритов и т.д. [3].



Рисунок 1. Фармакологические свойства Аира обыкновенного в лекарственных препаратах

В ходе анализа рынка производителей лекарственных препаратов, содержащих в своем составе аир обыкновенный установлено, что лишь 27% занимают препараты отечественного производителя, лидирующую позицию в производстве данного вида продукции занимает Германия – 47% (рис. 2).



Рисунок 2. Страны-производители лекарственных препаратов, содержащих в своем составе Аир

Среди лекарственных форм преобладают таблетки -37%, капли составляют 27%, сборы – 27%, капсулы -9 % (рис. 3).

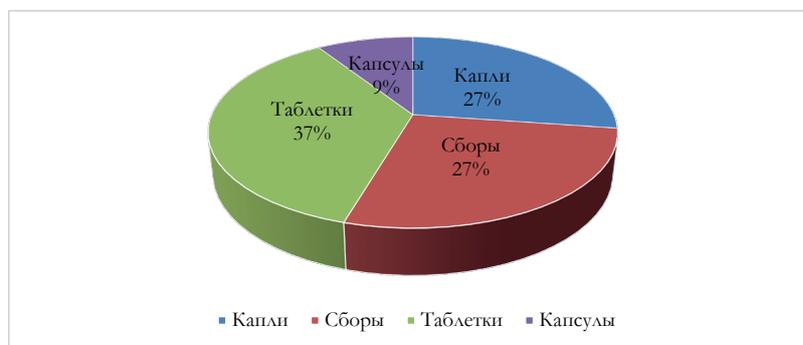


Рисунок 3. Соотношение разных видов лекарственных форм российского и иностранного производства

Растение широко используется в народной медицине в качестве наружного средства для ухода за волосами.

Целью данной работы является разработка технологии сухого экстракта аира обыкновенного корневища для дальнейшего использования его в разработке косметического средства для коррекции алопеции.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использовали «Аир обыкновенный корневища» производства ООО «ФармаЦвет», Россия (партия 8.10.21).

На первом этапе работы был проведен товароведческий анализ лекарственного растительного сырья согласно требованиям соответствующих методик Государственной фармакопеи РФ XIV издания : содержание влаги (ОФС 1.5.3.0007.15 Определение влажности лекарственного растительного сырья), золы общей (ОФС 1.2.2.2.0013.15 Зола общая) и золы нерастворимой в 10 % растворе кислоты хлористоводородной (ОФС 1.5.3.0005.15 Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте), а также были определены коэффициенты поглощения экстрагентов (ОФС.1.5.3.0012.15 Определение коэффициента водопоглощения и расходного коэффициента лекарственного растительного сырья).

Установлены технологические параметры сырья: фракционный состав (ОФС.1.5.3.0004.15 Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах), насыпная плотность и сыпучесть (ОФС.1.4.2.0016.15 Степень сыпучести порошков)[1].

Для проведения процесса экстрагирования БАВ из Аира обыкновенного корневища был выбран современный метод получения экстрактов с помощью виброкавитационного гомогенизатора. Виброкавитационный гомогенизатор пред-

ставляет аппарат, состоящий из статора и ротора, вращающегося с высокой скоростью. Виброкавитационная экстракция обладает преимуществами сразу нескольких методов экстрагирования. Во-первых, в связи с высокой скоростью вращения роторного гомогенизатора (от 1000 об/мин) происходит быстрая смена динамического равновесия в экстракционной системе. Во-вторых, в связи с прохождением экстрагента через отверстия гомогенизатора происходит образование турбулентного потока, что приводит к явлению кавитации – образованию пузырьков в жидких средах, с последующим их схлопыванием и высвобождением большого количества энергии, которое сопровождается шумом и гидравлическими ударами. Наличие такого явления существенно интенсифицирует процесс экстрагирования [4, 5].

Получение экстракта проводили на экспериментальной виброкавитационной установке (рис. 4), изготовленной на кафедре процессов и аппаратов Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) [5].

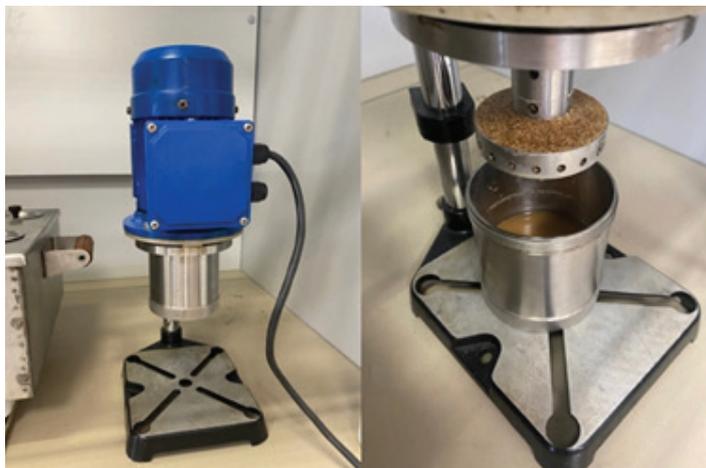


Рисунок 4. Виброкавитационный гомогенизатор

Методика выполнения эксперимента.

Перед экстракцией сырье измельчали на эксельсиоре (Bosch MMR08A1) и просеивали через сито с диаметром отверстий 2 мм.

15 г измельченного аира обыкновенного корневища в колбе вместимостью 200 мл смешивали с 150 мл спирта этилового 70%. Полученную смесь экстрагировали на виброкавитационном гомогенизаторе в течение 10 минут, при температуре $(60 \pm 5)^\circ\text{C}$, скорость вращения гомогенизатора 2500 об/мин, в процессе экстрагирования происходило измельчение корневища в результате попадания частиц в зазор между ротором и статором. Экстрагирование начиналось с поверхности частиц растительного сырья, затем экстрагент проникал во внутренние поры частиц и происходило взаимодействие экстрагента и извлекаемого компонента внутри отдельной частицы. Полученную вытяжку сначала отстаивали, а далее фильтровали и концентрировали. Сушку экстракта проводили в сушильном шкафу при температуре $55-60^\circ\text{C}$ до остаточной влажности не более 5%, затем охлаждали в эксикаторе. Полученный сухой экстракт измельчали до размера частиц 1,0 мм и упаковывали в бюксы.

Оценку эффективности процесса проводили по сумме экстрактивных веществ. Сумму экстрактивных веществ определяли в соответствии с ГФ XIV, ОФС.1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [1].

Результаты и обсуждение. Результаты изучения технологических характеристики аира обыкновенного корневища приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Технологические параметры

Технологические параметры	Насыпная плотность, г/см ³	Сыпучесть, г/с	Фракционный состав, %
Установленные значения	$0,368 \pm 0,010$	$14,70 \pm 1,31$	$x > 5$ мм – 13,4 $5 > x > 3$ мм – 46,2 $3 > x > 2$ мм – 18,2 $2 > x > 1$ мм – 12,4 $1 > x > 0,5$ мм – 4,0 $x < 0,5$ мм – 3,0.

Результаты изучения числовых показателей Аира обыкновенного корневища приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Числовые показатели аира болотного корневища

Показатель	Установленные значения	Рекомендуемые нормы ГФ XIV ФС.2.5.0056.18.
Влажность, %	$6,63 \pm 0,15\%$	не более 14%
Зола общая, %	$4,00 \pm 0,20\%$	не более 6%

Показатель			Установленные значения	Рекомендуемые нормы ГФ XIV ФС.2.5.0056.18.
Зола, нерастворимая в 10 % HCl; %			3,67±0,01%	не более 4%
Коэффициенты поглощения экстрагента, мг/г			Содержание экстрактивных веществ, %	
Вода очищенная	Спирт этиловый 70 %	Спирт этиловый 96 %	Спирт этиловый 70%	
3,68± 0,05	2,68± 0,05	2,21 ± 0,07	21,85±0,05%	

Процессуальная схема получения сухого экстракта Аира обыкновенного корневища представлена на рисунке 5.



Рисунок 5. Процессуальная схема получения сухого экстракта Аира обыкновенного корневища

Полученный сухой экстракт представлял собой коричневый гигроскопичный порошок со специфическим запахом, потеря в массе при высушивании – $(3,20 \pm 0,15)$ %, выход экстрактивных веществ составлял 75 % от содержания в исходном сырье.

Заключение. На основании проведенных исследований определены технологические и фармакопейные числовые параметры сырья. Разработана технология сухого экстракта аира болотного корневища. Установлены следующие параметры экстрагирования: мощность виброкавитационной мельницы – 0,05 кВт, скорость вращения гомогенизатора – 2500 об/мин, экстрагент – спирт этиловый 70%, соотношение сырье:экстрагент – 1:10, время проведения процесса – 10 минут, температура – (60 ± 5) °C. В дальнейшей работе над косметическим средством для коррекции алопеции будет использован данный метод получения сухого экстракта.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. ФС.2.5.0056.18 Аира обыкновенного корневища // Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Т. IV. Москва, 2018. С. 5834-5839. URL: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/vol4/647/> (Дата обращения: 12.02.2023)
2. Растительные ресурсы России: дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность / ред. А. Л. Буданцев; Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН. Москва: Тов-во науч. изд. КМК. Т.6. 2014. 390 с.
3. Всё о лекарственных растениях / И. Н. Путырский, В. Н. Прохоров. Минск: Книжный Дом. 2010. 512 с.
4. Патент 2131761 Рос. Федерация № 98105553/25. Виброкавитационный смеситель-гомогенизатор / Ю. А. Пименов. Заявл. 25.03.1998. Опубл. 20.06.1999.
5. Флисюк Е. В., Белокуров С. С., Наркевич И. А., Флисюк О. М., Ивкин Д. Ю. Анализ процесса измельчения в виброкавитационном гомогенизаторе // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020. Т. 9 N 4. С. 53-58. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-53-58>

SUMMARY

OBTAINING AN EXTRACT OF COMMON CALAMUS FOR A THERAPEUTIC AND COSMETIC AGENT FOR THE CORRECTION OF ALOPECIA

Anisimova U.A., 4th year student (ORCID: 0009-0007-1682-3385)

Scientific supervisor: Burakova M.A., Candidate of Pharm. Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-3880-0359)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: ulyana.anisimova@spcpcu.ru

The technology of dry extract of common calamus rhizome was developed. We have established a rational mode of vibro-cavitation extraction of common calamus: power of vibro-cavitation mill – 0,05 kHz, the speed of rotation of the homogenizer – 2500 rpm, the extractant – ethyl alcohol 70%, the ratio raw materials:extractant – 1:10, the process time – 10 minutes at temperature – $60 \pm 50^{\circ}\text{C}$.

Keywords: *Calamus rhizomes, vibrocavitational extraction, ultrasonic extraction, extractives.*

REFERENCES

1. FS.2.5.0056.18 Acori calami rhizomata // State Pharmacopoeia of the Russian Federation / Ministry of Health of the Russian Federation. XIV ed. Vol. IV. Moscow, 2018. P. 5834-5839. Available at: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/vol4/647/> (Accessed: 12.02.2023). (in Russ)
2. Plant resources of Russia: wild flowering plants, their component composition and biological activity / ed. by A. L. Budantsev; Botanical Institute named after A. L. Komarov RAS. V. L. Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences. Moscow: KMC Scientific Publishing House. 2014. Vol. 6. 390 p. (in Russ)
3. All about medicinal plants / I. N. Putyrsky, V. N. Prokhorov. Minsk: Knizhny Dom. 2010. 512 p. (in Russ)
4. Patent 2131761 Ros. Federation № 98105553/25. Vibro-cavitation mixer- homogenizer / Yu.A. Pimenov. Application. 25.03.1998. Publ. 20.06.1999. (in Russ)
5. Flisyuk E. V., Belokurov S. S., Narkevich I. A., Flisyuk O. M., Ivkin D. Y. Analysis of grinding process in vibrocavitational homogenizer // Development and registration of drugs. 2020. Vol. 9(4). P. 53-58. (in Russ) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-53-58>

УДК 615.32; 615.07

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ –
ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО

Антюхова И.А., студ. 4 курса, Речкалов Г.В., студ. 2 курса

Руководитель: Ароян М.В., канд. фарм. наук, стар. преп. (ORCID: 0000-0002-8314-8398)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А, Российская Федерация

E-mail: iya.antyhova@spcpcu.ru

В последние десятилетия, несмотря на большое количество синтетических лекарственных препаратов, используемых в современной ветеринарии и медицине, интерес к лекарственным средствам народной медицины не исчез, а наоборот возрождается. Перспективным объектом является Хмель обыкновенный. Соплодия хмеля содержат большое количество

биологически активных веществ. Данное исследование посвящено качественному и количественному анализу биологически активных веществ хмеля обыкновенного соплодий.

Ключевые слова: *Хмель обыкновенный, входной контроль, количественный анализ, качественный анализ, дубильные вещества, флавоноиды, эфирное масло.*

В последние десятилетия, несмотря на большое количество синтетических лекарственных препаратов, используемых в современной ветеринарии и медицине, интерес к лекарственным средствам народной медицины не исчез, а наоборот, возродился, что до некоторой степени объясняется ростом аллергических реакций на прием синтетических лекарственных препаратов.

В настоящее время фармацевтический рынок представлен широким спектром лекарственных средств, содержащих в своём составе биологически активные вещества (БАВ) растительного происхождения. Постоянное повышение спроса на фитопрепараты объясняется тем, что весь спектр соединений, содержащийся в растениях, оказывает комплексное воздействие на организм человека [1].

Согласно данным Государственного Реестра лекарственных средств Российской Федерации по состоянию на 2021 год доля лекарственных средств растительного происхождения составляет примерно 31,5 %. По сравнению с показателями 2017 года, когда указанная доля занимала на рынке примерно 25 %, можно говорить о тенденции роста числа фитопрепаратов в России [2].

Известно, что применение средств растительного происхождения, прежде всего, объясняется их высокой биологической активностью. Природные химические соединения, как правило, обладают менее вредным воздействием на животный и человеческий организм, чем их синтетические аналоги и вещества с искусственно созданной структурой. Химический состав растений стали изучать примерно в конце 17-ого века, а в конце 19-ого века были выделены в чистом виде некоторые алкалоиды, гликозиды, дубильные вещества, сапонины, флавоноиды, различные органические кислоты, витамины, жирные и эфирные масла, микроэлементы и другие.

К наиболее важным биологически активным веществам растений относятся следующие: алкалоиды, гликозиды, сапонины, горькие вещества, флавоноиды, дубильные вещества, смолы, эфирные масла, органические кислоты, минеральные соли и витамины [3].

Биологически активные добавки (БАД) – композиции натуральных или идентичных натуральным биологически активных веществ, предназначенных для непосредственного приема с пищей или введения в состав пищевых продуктов, с целью обогащения рациона отдельными пищевыми или биологически активными веществами и их комплексами [4].

Большая часть фитопрепаратов представлена БАДами, а не лекарственными средствами. Это объясняется несколькими фактами:

Во-первых, биологически активные добавки не подлежат регистрации как лекарственные препараты, так как относятся к продуктам питания и регистрируются согласно ТР ТС 021/2011. Лекарственные средства же требуют проведения дорогостоящих, длительных исследований.

Во-вторых, к производству БАД так же применяются менее строгие требования, по сравнению с производствами лекарственных препаратов.

В-третьих, на данный момент биологически активные добавки популярны в обществе. Это обусловлено пропагандой здоровой жизни, профилактики заболеваний и укрепления иммунитета.

В-четвертых, стоимость производства и упаковки БАД значительно ниже, чем у лекарственных препаратов, что положительно сказывается на конечной цене для потребителя [5].

Так, по данным исследований, большинство людей в возрасте от 18 до 45 лет хотя бы один раз в жизни принимало БАДы [4].

Перспективным объектом является Хмель обыкновенный (*Humulus lupulus*). Растение широко распространено в умеренном климате Евразии и Северной Америки; встречается также на севере Африки (в Марокко). В России распространён почти повсеместно в европейской части и Западной Сибири, за исключением Крайнего Севера, а также на Кавказе и Алтае. Произрастает на богатых почвах по долинам рек, оврагам, в приречных и байрачных сырых широколиственных лесах, по кустарниковым зарослям, в ивняках и ольшаниках. Издавна разводится на специальных плантациях.

Соплодия хмеля содержат большое количество биологически активных веществ. Лекарственные препараты и биологически активные добавки, содержащие хмель, чаще всего позиционируют как седативные и противовоспалительные средства.

Успокаивающее (седативное) действие шишек хмеля связывают с горьким веществом лупулином. Комплекс биологически активных веществ (флавоноиды, гормоны, витамины и др.) обуславливает противовоспалительные, капилляроукрепляющие, гипосенсибилизирующие и болеутоляющие свойства шишек хмеля. Кроме того, галеновые препараты шишек хмеля обладают регенеративными, бактерицидными и фунгицидными свойствами. Антимикробная активность объясняется наличием горьких кислот гумулони и лупулони. Имеются данные об эстрогенной активности экстракта из шишек хмеля.

Целью данного исследования является определение показателей качества лекарственного растительного сырья, хмеля обыкновенного соплодий, качественный и количественный анализ биологически активных веществ хмеля обыкновенного соплодий – флавоноидов, дубильных веществ, эфирного масла.

Материалы и методы. В качестве объекта исследований использовали лекарственное растительное сырьё – Хмель обыкновенного соплодия (ООО «Лекра-СЭТ»), серная кислота (осч, АО «Вектон», Россия), железоаммонийные квасцы (чда, ТУ 6-09-5359-88, АО «ЛенРеактив», Россия), индигокармин (чда ТУ 6-09-714-84, ООО «СКМ», Россия).

Входной контроль качества растительного сырья – хмеля обыкновенного соплодия – проводили по следующим показателям: влажность (анализатор влажности ЭВЛАС-2М, Россия), общая зола, зола, нерастворимая в 10% соляной кислоте (печь муфельная лабораторная LOIP LF-7/13-G1, Россия), органические и минеральные примеси (стандартный набор сит ЭКРОС ТУ 3618-001-39436682-98, Россия), содержание экстрактивных веществ, фракционный состав (стандартный набор сит ЭКРОС ТУ 3618-001-39436682-98, Россия), содержание эфирного масла (прибор для определения содержания эфирного масла методом Гинзберга ГФ5.184.081 (Клин/3528) со штативом ООО «ОРМЕТ» Россия), содержания суммы флавоноидов (электроспектрофотометр «Shimadzu» UV 1240 mini, Япония), содержание суммы дубильных веществ. Анализ был проведен согласно требованиям Государственной Фармакопеи 14 издания [6].

Результаты и обсуждение. В результате определения показателей качества хмеля обыкновенного соплодий было установлено, что растительное сырье соответствует требованиям ГФ XIV издания, предъявляемым к лекарственному растительному сырью. Результаты определения числовых показателей представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты определения числовых показателей качества хмеля обыкновенного соплодий

Наименование показателя	НД	Требования НД	Экспериментальные данные	
Влажность, %	ФС.2.5.0046.15	Не более 13	4,31±0,13	
Зола общая, %	ФС.2.5.0046.15	Не более 14	13,08±0,26	
Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте, %	ФС.2.5.0046.15	Не более 3	2,5±0,1	
Другие части растения (стебли, черешки и листья), %	ФС.2.5.0046.15	Не более 10	2,3±0,2	
Органические примеси, %	ФС.2.5.0046.15	Не более 1	Не обнаружены	
Минеральные примеси, %	ФС.2.5.0046.15	Не более 0,5	Не обнаружены	
Содержание экстрактивных веществ, %	ОФС.1.5.3.0006.15	Не нормируется	Вода	33,44±0,68
		Не нормируется	Спирт этиловый 96%	14,58±0,11
Фракционный состав, %	ФС.2.5.0046.15	Не более 5	>5,0 мм	Не обнаружено
		Не более 5	<0,18 мм	1,8±0,1

В рамках входного контроля лекарственного растительного сырья был проведен качественный анализ с помощью цветных реакций. Для реакций на флавоноиды использовался спиртовое извлечение из соплодий хмеля.

Так, в первом опыте к 2 мл извлечения хмеля обыкновенного добавляли 1 мл концентрированной серной кислоты. В результате наблюдалось оранжевое окрашивание. Вторым опытом было проведена реакция восстановления атомарным водородом. На дно пробирки поместили на кончике шпателя цинковую пыль и добавили 2 мл разведенной (1:1) соляной кислоты. После выделение пузырьков водорода добавили 2 мл спиртового извлечения из хмеля обыкновенного. Наблюдалось розовое окрашивание.

Качественная реакция на дубильные вещества проводили с водным извлечением из соплодий хмеля обыкновенного: к 4 мл водного извлечения добавили 2 мл раствора железозаммониевых квасцов. Появилось черно-синее окрашивание.

Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты качественного анализа

БАВ	Метод	Результат
Флавоноиды	Реакция с концентрированной серной кислотой	Наблюдается оранжевое окрашивание
	Реакция восстановления атомарным водородом	Наблюдается розовое окрашивание
Дубильные вещества	Реакция с раствором железозаммонийных квасцов	Наблюдается черно-синее окрашивание

Также нами был проведен количественный анализ основных групп БАВ лекарственного растительного сырья – хмеля обыкновенного соплодий.

Количественный анализ на флавоноиды был проведен в соответствии с ФС.2.5.0046.15 Хмеля обыкновенного соплодия (электроспектрофотометр «Shimadzu» UV 1240 mini, Япония).

Количественный анализ на эфирные масла был проведен по ОФС.1.5.3.0010.15 Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах метод 1 (прибор для определения содержания эфирного масла методом Гинзберга ГФ5.184.081 (Клин/3528) со штативом ООО «ОРМЕТ» Россия).

Согласно ОФС.1.5.3.0008.15 Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах был проведен анализ на дубильные вещества (метод 1).

Результаты количественного определения приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты количественного анализа

Наименование показателя	НД	Требования	Экспериментальные данные
Содержание суммы флавоноидов	ФС.2.5.0046.15	Не менее 0,3%	1,17±0,31

Наименование показателя	НД	Требования	Экспериментальные данные
Содержание эфирного масла	ФС.2.5.0046.15	Не менее 0,2%	8,6±0,1
Содержание суммы дубильных веществ	ОФС.1.5.3.0008.15	Не нормируется	1,52±0,48

Заключение. В результате проведенного исследования определены показатели качества хмеля обыкновенного соплодий. Проведены качественные реакции на основные группы биологически активных веществ. Подтверждено присутствие таких групп веществ, как флавоноиды и дубильные вещества. Проведен количественный анализ флавоноидов, эфирного масла и дубильных веществ.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Ароян М. В., Иртегова А. О., Каухова И. Е. Исследования по выбору основы для геля на основе сухого экстракта донника лекарственного // II Международная научная конференция «Роль метаболомики в совершенствовании биотехнологических средств производства» по направлению «Метаболомика и качество жизни». 2019. С. 558-560.
2. Пивоварова Н. С. [и др.]. Разработка состава и технологии пищучих таблеток с биологически активным комплексом аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott) плодов // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. Т.11. N 4. С. 125-133. doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-125-133
3. Валиева Н. Г. Лекарственные растения – источники биологически активных веществ // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. 2010. Т. 203. С. 44-48.
4. Князева Н. М., Мельникова О. А. Роль БАД в жизни современного человека // Академическая публицистика. 2019. N 5. С. 490-493.
5. Антонова И. С., Веснина А. Д., Шадрин В. Г. Маркетинговое исследование рынка биологически активных добавок // Техника и технология пищевых производств. 2020. Т. 50. N 3. С. 503-514.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/> (Дата обращения: 15.02.2023)

SUMMARY

PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS – HUMULUS LUPULUS

Antyukhova I.A., 4th year student, Rechkalov G.V., 2nd year student

Scientific supervisor: Aroyan M.V., Cand. of Pharmaceutical Sciences, head teacher (ORCID: 0000-0002-8314-8398)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: iya.antyuhova@spcpu.ru

In recent decades, despite the large number of synthetic drugs used in modern veterinary medicine and medicine, interest in traditional medicine medicines has not disappeared, but on the contrary is reviving. A promising object is humulus lupulus, the humulus lupulus a large amount of biologically active substances. This study is devoted to the qualitative and quantitative analysis of biologically active substances of medicinal plant raw materials – humulus lupulus.

Keywords: *Humulus lupulus*, entrance control, quantitative analysis, qualitative analysis, tannins, flavonoids, essential oil.

REFERENCES

1. Aroyan M. V., Irtegov A. O., Kauhova I. E. Research on the choice of base for a gel based on a dry extract of sweet clover // II International Scientific Conference «The role of metabolomics in improving biotechnological means of production» in the direction of «Metabolomics and quality of life.» 2019. P. 558-560 (in Russ).
2. Pivovarova N. S. [et al.]. Development of the composition and technology of effervescent tablets with a biologically active complex of aronia chokeberry (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott) fruits // Development and registration of medicines. 2022. Vol. 11(4). P. 125-133 doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-125-133 (in Russ)
3. Valieva N. G. Medicinal plants as sources of biologically active substances. N. E. Bauman. 2010. Vol. 203. P. 44-48 (in Russ).
4. Knyazeva N. M., Melnikova O. A. The role of dietary supplements in the life of a modern person // Academic journalism. 2019. N 5. P. 490-492 (in Russ).
5. Antonova I. S., Vesnina A. D., Shadrin V. G. Marketing research of the market of biologically active additives // Technique and technology of food production. 2020. V. 50(3). P. 503-514 (in Russ).
6. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 4. 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/> (Accessed: 15.02.2023) (in Russ).

УДК 61:615.1

МИКРОКАПСУЛЫ. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕХНОЛОГИИ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ**Аракелян А.Д.**, студ. 4 курса (ORCID: 0009-0001-6679-5075)Руководитель: **Марченко А.А.**, зав. каф. ПТЛП, кандидат фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-8049-6207)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: arsen.arakelyan@spcru.ru

Описана роль микрокапсулирования в современном производстве лекарственных препаратов. Отражены результаты актуальных исследований по получению микрокапсул, и определены перспективы развития технологии микрокапсулирования.

Ключевые слова: микрокапсулы, методы микрокапсулирования, пролонгированное действие, лекарственное средство, разработки.

В современном мире остро стоит вопрос об эффективности и безопасности лекарственных средств, производимых российскими и зарубежными компаниями. Всё чаще производители прибегают к различным методам и технологиям производства препаратов для минимизации побочных эффектов и обеспечения эффективности лекарственных средств. Одним из таких методов является микрокапсулирование.

Цель. Изучение процесса микрокапсулирования в современной фармацевтической практике.

Микрокапсулирование – процесс заключения небольших количеств вещества в оболочку пленкообразующего материала. Содержимое микрокапсул (МК) может находиться в твердом, жидком или газообразном состоянии и представлять собой индивидуальное вещество или смесь. Размер МК варьируется от 1 до 2000 мкм [1]. Содержание капсулируемого вещества обычно составляет 70-85% от массы капсулы (иногда до 95-99%). Оболочка МК может быть однослойной или многослойной, а в зависимости от свойств пленкообразователя эластичной или жесткой [1].

Выбор вспомогательных веществ, используемых для формирования оболочек, очень разнообразный и включает в себя: высокомолекулярные соединения животного и растительного происхождения – белки (желатин, альбумин, казеин), декстраны, пектины, альгинаты, хитозан, агар, производные целлюлозы (метил-, этил-, ацетил-, ацетилфталил-, нитро- и карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ)), природные смолы (камеди, шеллак), синтетические полимеры и олигомеры – полиолефины, поливиниловый спирт, поливинилацетат, поливинилхлорид, эпоксидные и полиэфирные смолы, полиамиды, полилактиды, полигликолиды, полиорганосилоксаны, парафины, стеарины и пр. [1].

МК обладают рядом преимуществ: предохранение действующих веществ (ДВ) от воздействия внешних факторов; уменьшение летучести и токсичности веществ; разделение веществ, которые могут взаимодействовать друг с другом; маскировка цвета, вкуса и запаха; уменьшение раздражающего действия; превращение газов и жидкостей в псевдо-твердое тело, придание им свойства сыпучести; пролонгирование действия [1, 2].

Для получения МК в современном мире используются физические; физико-химические; химические методы микрокапсулирования [3, 4].

Физические методы основаны на механическом нанесении оболочки на твердые или жидкие частицы лекарственного вещества. К физическим относятся: дражирование, суспендирование ядер, распыление, диспергирование, напыление в псевдооживленном слое, экструзия. Рассмотрим каждый из методов более подробно.

Метод дражирования является одним из самых простых методов микрокапсулирования. Его суть заключается в том, что твердое действующее вещество (крупнодисперсный порошок, гранулы) загружается во дражировочный котел и из форсунки покрывается раствором пленкообразователя [3, 4].

Для получения микрокапсул с жировой оболочкой и заключенным в ней твердым ядром используют метод суспендирования в растворе или расплаве жирового компонента. В качестве материала для оболочек могут использоваться воск, цетиловый спирт, стеариновая кислота, моно- и дистеарат глицерина и др. Далее следует стадия распыления приготовленного раствора или суспензии в распылительной сушилке. При распылении твердое действующее вещество покрывается жидкой оболочкой, которая в дальнейшем твердеет из-за испарения растворителя. Размер полученных микрокапсул – от 30 до 50 мкм [3, 4].

Если объектом заключения в оболочку является жирорастворимое вещество (витамины), необходимо использовать метод распыления. Оболочку представляют воски и жиры с температурой плавления от 35 до 65°C.

Метод диспергирования жидкости с действующим веществом и веществом оболочки позволяет получать микрокапсулы с твердым или жидким ядром. Диспергирование такой смеси происходит в несмешивающуюся жидкость. Смесь водного/спиртового/органического пленкообразователя с лекарственным веществом тонкой струей или по каплям подается в емкость с включенной мешалкой и несмешивающейся жидкостью (например, вазелиновое масло). Изначальная смесь распадается на мелкие капельки, охлаждается и затвердевает. После полученные микрокапсулы следует промыть от масла и просушить [3, 4].

Метод, при котором твердое лекарственное вещество ожижают потоком поступающего в аппарат воздуха и напыляют на него жидкое пленкообразующее вещество называется методом напыления в псевдооживленном слое. Оболочка в процессе твердеет из-за испарения растворителя или охлаждения. Таким методом можно заключать в оболочку жидкости, замерзающие в условиях псевдооживления, или замораживаемые на стадии подготовки [3, 4].

Экструзия предполагает продавливание частиц лекарственного вещества через пленку пленкообразующего материала, в результате этого происходит обволакивание частиц оболочкой. Данный способ требует использования специальных

устройств для дискретной подачи содержимого ядра и формирования пленки обволакивающего материала. Устройство представляет собой трубки, оснащенные вибратором или клапаном, который периодически открывает отверстие трубки, и центрифуги с раздельной подачей капсулируемого и капсулирующего материалов на перфорированную стенку ротора [3, 4].

Основу физико-химических методов составляет фазовое разделение в системе, состоящей из двух жидкостей. Достоинствами данных методов являются высокая производительность, простое аппаратное оформление, возможность заключения в оболочку лекарственного вещества независимо от его агрегатного состояния. Используется большой ассортимент пленкообразователей, поэтому есть возможность получать микрокапсулы с разными физико-химическими параметрами оболочки. К группе физико-химических методов относят коацервацию (простая, сложная); осаждение нерастворителем; образование новой фазы при изменении температуры; упаривание летучего растворителя; отверждение расплавов в жидких средах; экстракционное замещение; высушивание распылением; физическую адсорбцию [3, 4].

Самый распространенный метод – коацервация. Коацервация – процесс образования в растворе высокомолекулярных соединений капель, обогащенных растворенным веществом. Коацервация бывает простой, когда происходит взаимодействие низкомолекулярного вещества и раствора полимера и сложной (комплексной), где идет взаимодействие двух противоположно заряженных полимеров. Сложная коацервация характеризуется взаимодействием двух и более полимеров, макромолекулы которых несут взаимно нейтрализующие противоположные заряды [1, 3, 4].

Методы осаждения нерастворителем, образования новой фазы при изменении температуры, упаривания летучего растворителя применяются при микрокапсулировании в среде органических растворителей с использованием растворимых в них полимеров [3, 4].

Метод отверждения расплавов в жидких средах предполагает микрокапсулирование расплавленной смеси действующего вещества и полимера. Суть метода состоит в том, что готовый расплав диспергируют в жидкости, нелетучей при температуре плавления пленкообразующего материала и не смешивающейся с ним. Образование микрокапсул происходит при условии обволакивания частиц капсулируемого вещества фазой расплава и дальнейшего отверждения расплава при понижении температуры [3, 4].

Суть способа высушивания распылением заключается в разбрызгивании дисперсии капсулируемого вещества в растворе пленкообразующего материала потоком нагретого газа-носителя в специальных аппаратах. Получаемые мелкие капли «затвердевают» в результате удаления растворителя и отверждения оболочек микрокапсул [3, 4].

Удаление растворителя происходит как в результате испарения, так и при обработке другой жидкостью, смешивающейся с растворителем, но не растворяющей пленкообразующий материал. На этом принципе основан метод экстракционного замещения, где систему с капсулируемым веществом и раствором полимера вводят в нерастворитель в виде предварительно сформированных капель [3, 4].

Основными химическими методами являются полимеризация и поликонденсация пленкообразующих компонентов, в результате которых вокруг ядра лекарственного вещества образуются защитные покрытия. Начало процесса характеризуется получением эмульсии/суспензии. Выбор растворителя материала оболочки определяется плотностью растворителя, его отношением к ядру и компонентам оболочки. Для того, чтобы материал оболочки и инкапсулируемое вещество не находились по-отдельности, материал оболочки должен адсорбироваться на поверхности ядра. Путем полимеризации или поликонденсации образуется полимерная оболочка мономеров, олигомеров с функциональными группами [3, 4].

В оболочку микрокапсулы можно заключать различные вещества: твердые, жидкие, газообразные, сырьё растительного происхождения, бактерии. Инкапсулирование экстрактов и субстанций растительного происхождения позволяет не только стабилизировать их, но и включать полученные микрокапсулы в комплексные составы лекарственных препаратов и косметических продуктов. Например, эфирные масла чайного дерева, центеллы азиатской и ромашки аптечной входят в состав кремов и эссенций, предназначенных для восстановления кожных покровов [2]. Микрокапсулирование бактерий получило широкое распространение в ветеринарии. Например, МК пробиотика лактобифадола применяются как кормовой антибиотик для рогатого скота [5].

На основе микрокапсул возможно производство таких лекарственных форм, как таблетки, суспензии, подкожные имплантаты, капсулы. Имеются исследования по разработке сиропов с микрокапсулами [1].

В современной фармацевтической практике пролонгированные лекарственные формы нитроглицерина применяют при хронических формах ишемической болезни сердца, для профилактики приступов стенокардии, при сердечной недостаточности. Таблетки или капсулы, содержащие нитроглицерин в микрокапсулах, предназначенные для приема внутрь, получили распространение в современной медицине. Терапевтический эффект развивается постепенно и обычно сохраняется в течение нескольких часов [6].

В данный момент проводятся различные исследования и новые разработки в области МК. Так, например, ученые из Массачусетского технологического института разработали технологию создания микрокапсул из биосовместимых и биодеградируемых полимеров, для доставки и высвобождения лекарств. В зависимости от материала капсулы могут распадаться в желудочно-кишечном тракте при пероральном применении за разное время, поэтому пациенту можно за один раз принять лекарства, которые будут высвобождаться и действовать в течение последующих недель [7].

Научная группа центра Лаборатории микрокапсулирования и управляемой доставки биологически активных соединений «RASA-Политех» разрабатывает препарат против злокачественных опухолей. Он представляет собой носители, в которые можно загружать различные активные вещества, в том числе генетический материал разного размера и структуры. Эти носители будут доставлять действующее вещество в нужную часть человеческого организма [8].

Перспективным является использование микрокапсулирования для создания противотуберкулезных лекарственных препаратов. Разработки на базе систем с контролируемым высвобождением велись и ведутся до сих пор. В литературе

описано, что в ходе исследований были получены микрокапсулы на основе альгината и хитозана, действие которых длилось 72 ч [9].

Также, перспективным является не только изучение состава оболочек, ядер и получения микрокапсул, но и формы микрокапсул. В Сколково российские ученые совместно с партнерами из Италии, Франции, Польши и Сингапура получили микрокапсулы формы пельменей. В ходе исследования выяснилось, что «пельмени» обладают большей пролонгацией, нежели микрокапсулы сферической формы [10].

Заключение. Микрокапсулирование – это перспективный метод создания инновационных лекарственных форм с пролонгированным действием, позволяющий расширить номенклатуру лекарственных препаратов и изменить подходы к лечению туберкулеза, онкозаболеваний и других болезней, требующих длительной терапии достаточно токсичными и неустойчивыми к условиям окружающей среды веществами.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность

61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанова Э. Ф., Ким М. Е., Мурзагулова К. Б., Евсеева С. Б. Микрокапсулы: перспективы использования в современной фармацевтической практике // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 5. С. 767.
2. Поштраш Я. В., Хишова О. М. Микрокапсулирование в фармации-современное состояние и перспективы // Вестник фармации. 2010. № 2 (48). С. 73-79.
3. Бычкова Е. С. [и др.]. Тенденции развития технологии микрокапсулирования // Пищевая промышленность. 2021. № 4. С. 36-41.
4. Семкина О. А. [и др.]. Технологические аспекты получения микрокапсул субстанций растительного происхождения // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021. Т. 24. № 5. С. 5-14.
5. Сеин О. Б., Локтионова Е. А., Черников Д. П. Разработка и апробация способа микрокапсулирования пробиотика лактобифадола // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. 2021. № 5. С. 77-85.
6. Таблетированная форма нитроглицерина пролонгированного действия: пат. 2082395. Рос. Федерация №93056 174/14 / Вишнякова Т.Н., Лазебник Л.Б., Шеремет С.; заявл. 16.12.1993; опубл. 27.06.1997. Бюл. №18. 4 с.
7. Mchugh K. J. [et al.]. Fabrication of fillable microparticles and other complex 3d microstructures // Science. 2017. Vol 357(6356). P. 1138-1142.
8. Точно в цель: микрокапсулы доставят лекарства прямо к раковым клеткам // Политех. Наука и инновации. URL: https://research.spbstu.ru/news/mikrokapsuly_dostavyat_lekarstva_pryamo_k_rakovym_kletkam/ (Дата обращения: 27.02.23).
9. Мусабаева Б. Х., Мурзагулова К. Б., Ким М. Е., Изумрудов В. А., Арипжанова З. Ж. Получение микрокапсул противотуберкулезных препаратов на основе биополимеров и полиэлектролитов // Фармация и фармакология. 2017. Т. 5. № 2. С. 164-176.
10. Kudryavtseva V. [et al.]. Micro-sized «pelmeni» – A universal microencapsulation approach overview // Materials & Design. 2021. Vol. 202. P. 109527.
11. Marchenko A. L., Basevich A. V., Chebykina A. A., Arakelyan A. D. Development of the composition and technology of microcapsules based on the medicinal antidiabetic collection // The 4th Belt & Road International Conference on Traditional Medicine and 2021 Symposium on the Chinese Medicinal Materials. Huazhong Agricultural University. China. 2021.

SUMMARY

MICROCAPSULES. DEVELOPMENT PROSPECTS OF MICROCAPSULATION TECHNOLOGY

Arakelyan A.D., 4th year student (ORCID: 0009-0001-6679-5075)

Scientific supervisor: **Marchenko A.L.**, Head of Department of IDT,

Candidate of Pharm. Science., associate professor (ORCID: 0000-0002-8049-6207)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: arsen.arakelyan@spcpcu.ru

The role of microencapsulation in modern drug production was described. The results of current research on the production of microcapsules and the prospects for the development of microencapsulation technologies are reflected.

Keywords: *microcapsules, microencapsulation methods, prolonged action, drug, developments.*

REFERENCES

1. Stepanova E. F., Kim M. E., Murzagulova K. B., Evseeva S. B. Microcapsules: prospects for use in modern pharmaceutical practice // Modern problems of science and education. 2014. № 5. P. 767. (in Russ)
2. Postrash Ya. V., Hishova O. M. Microcapsulation in pharmacy – current state and prospects // Bulletin of Pharmacy. 2010. Vol. 2 (48). P. 73-79. (in Russ)
3. Bychkova E. S. [et al.]. Trends in the development of microcapsulation technology // Food industry. 2021. № 4. P. 36-41. (in Russ)

4. Semkina O. A. [et al.]. Technological aspects of obtaining microcapsules of substances of plant origin // Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021. Vol. 24(5). P. 5-14. (in Russ)
5. Sein O. B., Loktionova E. A., Chernikov D. P. Development and approbation of the method of microcapsulation of the probiotic lactobifadol // Bulletin of the Kursk State Agricultural Academy. 2021. N 5. P. 77-85. (in Russ)
6. Tablet form of long-acting nitroglycerin: pat. 2082395. Rus. Federation №93056 174/14 / Vishnjakova T.N., Lazebnik L.B., Sheremet S.P.; appl. 16.12.1993; publ. 27.06.1997. Bul. N18. 4 p. (in Russ)
7. Mchugh K. J. [et al.]. Fabrication of fillable microparticles and other complex 3d microstructures. // Science. 2017. Vol 357(6356). P. 1138-1142.
8. Right on target: microcapsules will deliver drugs directly to cancer cells // Polytech. Science and innovation. Available at: https://research.spbstu.ru/news/mikrokapsuly_dostavyat_lekarstva_pryamo_k_rakovym_kletkam/ (Accessed: 02.27.23). (in Russ)
9. Musabayeva B. H., Murzagulova K. B., Kim M. E., Izumrudov V. A., Aripzhanova Z. J. Obtaining microcapsules of anti-tuberculosis drugs based on biopolymers and polyelectrolytes // Pharmacy and pharmacology. 2017. Vol. 5(2). P. 164-176. (in Russ)
10. Kudryavtseva V. [et al.]. Micro-sized «peleni» – A universal microencapsulation approach overview // Materials & Design. 2021. Vol. 202. P. 109527.
11. Marchenko A. L., Basevich A. V., Chebykina A. A., Arakelyan A. D. Development of the composition and technology of microcapsules based on the medicinal antidiabetic collection // The 4th Belt & Road International Conference on Traditional Medicine and 2021 Symposium on the Chinese Medicinal Materials. Huazhong Agricultural University. China. 2021.

УДК 615.453

ТЕХНОЛОГИЯ ТРЁХМЕРНОЙ ПЕЧАТИ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**Архипова Н.О.**, студ. 2 курса (ORCID: 0009-0008-7730-9221)Руководитель: **Гусев К.А.**, м.н.с. (ORCID: 0000-0003-1922-3282)Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Российская Федерация**E-mail:** nadezhda.arhipova@spcpcu.ru

Трёхмерная печать позволяет создавать индивидуальные лекарственные препараты, что вызывает интерес фармацевтической отрасли к этой технологии. В настоящее время существует несколько основных технологий печати и в большинстве случаев изготавливаются именно твердые лекарственные формы. В данной статье рассмотрены следующие технологии печати: методом послойного наплавления, стереолитографией, селективным лазерным сплавлением, а также печать гелями и пастами.

Ключевые слова: 3D печать, твердые лекарственные формы, технология послойного наплавления, стереолитография, технология селективного лазерного спекания, технология печати гелями и пастами.

Технология трёхмерной печати с каждым годом становится все более актуальной и перспективной темой. Во всех сферах промышленности начинают чаще использовать аддитивные технологии для создания протезов, деталей, ключевых компонентов и других изделий с уникальными характеристиками. В большинстве случаев аддитивные технологии дают возможность пропустить сложные производственные этапы и позволяют сократить затраты на изготовление штучных и мелкосерийных деталей. Если в традиционной промышленности принято выпускать несколько опытных образцов и только потом получать готовый продукт, то при использовании технологии трёхмерной печати можно сразу рассчитать характеристики готовой детали и провести ряд симуляций до ее изготовления. Более того, технология трёхмерной печати позволяет использовать новые и уже существующие материалы для широкого круга задач. Данная тема актуальна, что подтверждается информацией, взятой с официального сайта Национальной библиотеки медицины Соединенных Штатов Америки (PubMed). С каждым годом на данном сайте публикуется все больше научных статей об использовании трёхмерной печати для создания индивидуальных лекарств [1].

Технологии трёхмерной печати позволяют посмотреть на изготовление индивидуальных лекарственных средств с новой стороны. Персонализированные лекарства дают возможность разрабатывать индивидуальные планы лечения и профилактики для отдельных лиц или групп пациентов, для которых нет подходящих лекарств в оптимальной форме и с необходимой дозировкой действующего вещества. Печать лекарственных средств на 3D принтере дает возможность соблюсти точную дозировку того или иного компонента, контролировать пространственное распределение действующего вещества в лекарственной форме и его высвобождение. Также, преимуществом является возможность создания подходящей формы, адаптированной под пациента и сокращение финансовых затрат на долгий процесс производства препаратов [2].

В настоящее время существует несколько основных технологий печати, благодаря которым ведутся исследования по разработке новых лекарств. В большинстве случаев печатаются твердые лекарственные формы. Целью данного обзора является рассмотрение следующих технологий трёхмерной печати: методом послойного наплавления, стереолитографией, селективным лазерным сплавлением, а также печать гелями и пастами.

Процесс подготовки к печати начинается с проектирования трёхмерной модели, которая экспортируется в формате STL и передаётся в специальное программное обеспечение для 3D принтера. В программе модель разрезается на слои,

для неё подбираются оптимальные параметры печати (скорость печати, заполнение модели, ширина, высота экструзии и т.д.). Вся эта информация преобразуется в «задание» для принтера и печать можно запускать [3].

Технология послойного наплавления (FDM)

В этой технологии происходит плавление твёрдого материала, который послойно наносится на рабочую поверхность, формируя деталь (рис. 1). Твёрдая нить (филамент), материал из которой печатается модель, смотана в катушку. По специальным приводам нить подается в экструдер и в сопло, где она плавится. Экструзия выдавливается в виде тонких нитей послойно и застывает, формируя модель от низа к верху. Экструдер, то есть печатающая головка обычно движется в прямоугольной системе координат с осями X, Y, Z. Плюсом технологии FDM является гибкость, а вот печать моделей под углом очень затруднительна. Для получения удовлетворительного результата нужно использовать опоры-поддержки, которые после завершения печати физически удаляются.

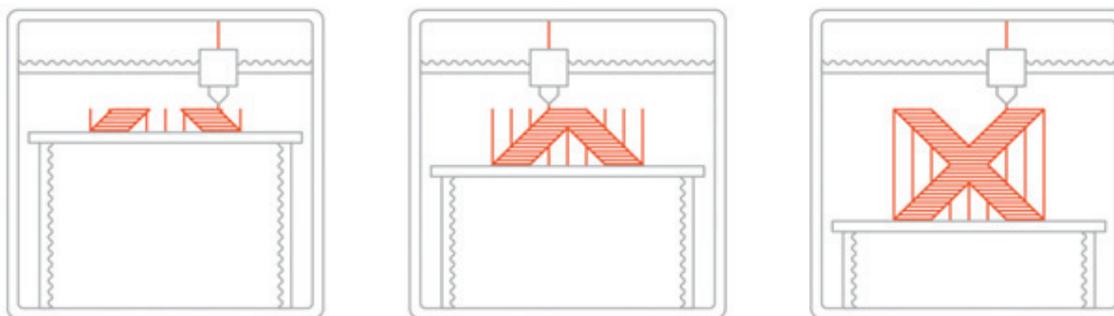


Рисунок 1. Процесс печати по технологии послойного наплавления [4]

Технологией послойного наплавления были напечатаны таблетки рамиприла с мгновенным высвобождением, лечащие артериальную гипертензию. В качестве матрицеобразующего полимера был взят Kollidon® VA64 компании BASF. Филаменты с рамиприлом получали методом экструзии расплава. После печати таблеток пяти конфигураций с тремя заполнениями (30%, 50%, 100%), они были изучены на истираемость и прочность на сжатие. Напечатанные таблетки рамиприла удовлетворяли всем условиям качества [5]. Цель другого исследования заключается в печати термолабильных лекарственных средств за счет снижения температуры печати технологии послойного наплавления. Исследовали два полимера-носителя Kollidon VA64 и Kollidon 12PF для печати препаратов рамиприла и 4-аминосалициловой кислоты. Данные анализа показали, что рамиприл не подвергался изменениям только в пределах температуры его плавления, а 4-аминосалициловая кислота оказалась стабильна (хотя в предыдущих работах подвергалась деградации). Исследование и выбор новых полимеров-носителей может позволить преодолеть проблему изменения и разрушения действующих веществ из-за высокой температуры этой технологии печати [6]. Метод послойного наплавления также использовался для печати минитаблеток для педиатрии. Действующими веществами выступили кофеин и гидрохлорид пропранолола, а полимерами-носителями – гипролоза и гипромеллоза. Были получены таблетки диаметром от 1,5 до 4 мм, в зависимости от диаметра менялась скорость высвобождения действующих веществ [7].

Технология печати методом фотополимеризации – стереолитография (SLA)

В процессе стереолитографии печать происходит за счёт селективного отверждения полимерной смолы под действием ультрафиолетового излучения. Платформа, к которой закрепляется деталь, опускается в ванну со специальным жидким фотополимером. По созданному для 3D принтера заданию УФ-лазер фокусируется на определенных точках с помощью специальных зеркал, это способствует затвердеванию фотополимерной смолы в этих местах (рис. 2). После создание каждого слоя платформа с деталью поднимается, и смола перемешивается за счет лопаток или движения рабочего стола принтера. В конце печати готовый объект помещают под УФ-лампой для окончательного застывания. Кроме того, существуют и другие варианты реализации фотополимерной печати: через специальную матрицу источник УФ-излучения засвечивает сразу весь слой полимера. Кроме этого, существует метод цифровой обработки светом (DLP), который работает по этой же технологии, но вместо ультрафиолетового лазера используется специальный проектор, который засвечивает одновременно весь слой фотополимера.

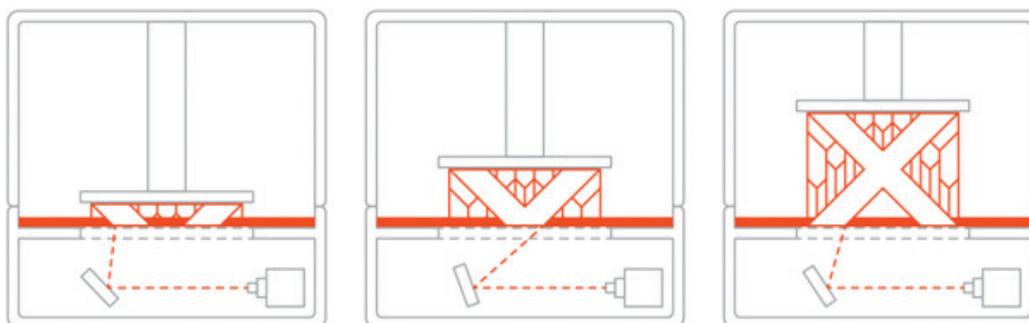


Рисунок 2. Процесс печати методом стереолитографии [8]

Стереолитография позволила изготовить многослойный препарат с различным содержанием лекарственного средства и различной геометрической формы. Благодаря этой технологии, шесть действующих веществ (парацетамол, кофеин, напроксен, хлорамфеникол, преднизолон и аспирин) были размещены в одной лекарственной форме с определенной дозировкой. Были получены таблетки форм кольца и цилиндра. Анализ нового препарата показал отличные физические свойства, а включение разных компонентов позволило получить различные профили высвобождения шести активных веществ в ходе испытаний на растворение [9]. В другой работе в качестве мономера использовали диакрилат полиэтиленгликоля (ПЭГДА), а в качестве фотоинициатора – дифенил(2,4,6-триметилбензоил)фосфиноксид. Модельными препаратами выбраны 4-аминосалициловая кислота (4-АСК) и парацетамол. Таблетки были успешно напечатаны, и составы с различными свойствами изготовили путем добавления полиэтиленгликоля 300 в раствор для печати. Содержание парацетамола и 4-АСК в напечатанных таблетках составляло 5,69% и 5,40% соответственно. При анализе выяснилось, что высвобождение лекарственного средства из таблеток зависело от состава препаратов, но не зависело от pH среды растворения [10]. Также проводилось исследование влияние геометрической формы на высвобождение действующего вещества. Таблетки с парацетамолом (полимер-носитель – полиэтиленгликоль) изготовили с разными геометрическими формами (куб, диск, пирамида, сфера). Соблюдалась либо постоянная площадь поверхности, либо постоянное отношение площади поверхности к объёму. Анализ растворения показал, что таблетки разных форм, но с постоянным соотношением площади поверхности к объёму высвобождают действующее вещество с одинаковой скоростью, в то время как таблетки только с одинаковыми площадями высвобождают действующее вещество с разной скоростью [11].

Технология селективного лазерного спекания (SLS)

В этой технологии используется спекание порошкового материала лазером. Расходным материалом в большинстве случаев служат гранулированные (порошкообразные) термопластичные полимеры. Во время печати лазерный луч спекает тонкий слой порошка, который соответствует одному слою детали (рис. 3). После спекания слоя рабочая поверхность опускается вниз и покрывается слоем порошка, который затем опять запекается лучом лазера. В конце процесса печати объект извлекают из порошка и очищают. В некоторых случаях для придания окончательной прочности детали может потребоваться дополнительная стадия «запекания», которая обеспечивает дополнительное спекание частиц детали.

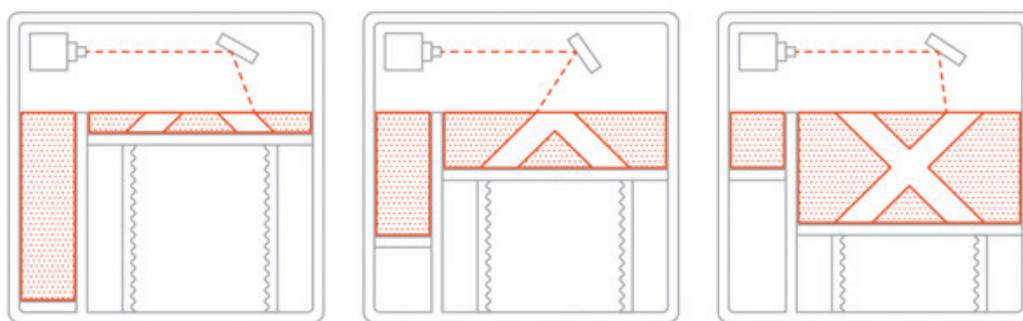


Рисунок 3. Процесс печати по технологии селективного лазерного спекания [12]

Технология селективного лазерного спекания использовалась для изготовления таблеток с цилиндрическими, пирамидными решетками и двухслойными структурами, в которых можно контролировать высвобождения ДВ (действующих веществ). На принтере были напечатаны таблетки с действующим веществом парацетамолом, наполнителями выступили четыре различных полимера – полиэтиленоксид, Eudragit L100-55, Eudragit RL и этилцеллюлоза. Новая структура пирамидной решетки способна контролировать высвобождение лекарств из всех четырех полимеров [13]. Также проводились другие исследования с использованием полимеров Kollicoat IR (75 % поливинилового спирта и 25 % сополимера полиэтиленгликоля) и Eudragit L100-55 (50 % метакриловой кислоты и 50 % сополимера этиакрилата). Каждый полимер исследовали с тремя различными дозировками парацетамола (5%, 20% и 35%). Составы с Kollicoat IR продемонстрировали характеристики высвобождения, не зависящие от pH среды, при этом скорость высвобождения зависела от содержания ДВ. В случае с препаратами на основе Eudragit обнаружена зависимость от pH среды, а количество действующего вещества не влияло на скорость высвобождения, при этом полное высвобождение достигалось в течение 12 часов [14]. Таблетки, изготовленные с использованием метода селективного лазерного спекания обычно распадаются/растворяются и высвобождают ДВ в течение нескольких минут из-за присущей им пористой природы и рыхлой структуры. Цель рассматриваемого исследования состояла в том, чтобы продемонстрировать пригодность данной технологии для изготовления таблеток с пролонгированным высвобождением. Использовался Kollidon® SR (KSR), состоящего из поливинилацетата и поливинилпирролидона. Напечатанные таблетки были проанализированы: средства, содержащие Kollidon SR (KSR) продемонстрировали пролонгированное высвобождение: 90% действующего вещества высвобождалось равномерно в течение 12 часов [15].

Технология печати гелями и пастами (SSE)

Метод основан на использовании геля или пасты, в качестве основного материала для формирования объекта. При экструзии (после нанесения на рабочую поверхность) масса затвердевает или имеет достаточную вязкость, чтобы последующие слои могли опираться на предыдущие. Исходный материал для печати в виде геля или пасты загружается в шприц или специальный картридж, его выдавливание может осуществляться с помощью пневматической, механической или соленоидной системы. В пневматической системе используется воздух под давлением для сжатия и экструдирования

ния. Механические экструзионные системы применяют механическую силу непосредственно к шприцу и могут быть спроектированы с поршневым или винтовым приводом. Соленоидная экструзия использует электрические импульсы для открытия клапана, расположенного в основании шприца [3].

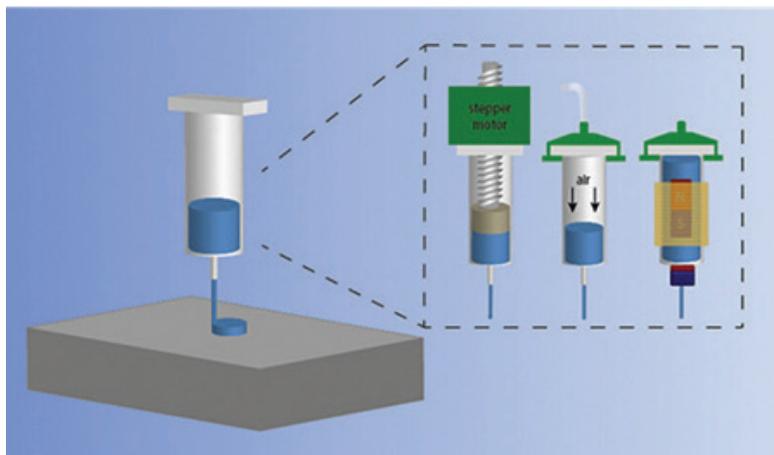


Рисунок 4. Процесс технологии печати гелями и пастами [16]

Технологией печати гелями и пастами изготовили жевательные таблетки пропранолола гидрохлорида, которые используются специально для детей. В исследовании оценивали жевательные свойства, термостабильность и время высвобождения действующего вещества. Ключевым фактором в рецептуре было содержание желатина, каррагинана и ингибитора горечи. Желатин улучшал печатные и жевательные свойства, каррагинан улучшал термическую стабильность и ускорял распад препаратов, а в качестве ингибитора горечи использовалась γ -аминомасляная кислота. Разумное сочетание этих компонентов может удовлетворить спрос на высококачественную 3D печать [17]. Печать жевательных таблеток также исследовалась на препарате амлодипина безилата. Были разработаны жевательные таблетки с шестью дозировками (1,5-5 мг), чтобы удовлетворить потребности пациентов в возрасте от 2 до 16 лет. Анализ полученных препаратов привел к тому, что полученные таблетки можно хранить в течение нескольких месяцев. Исследование показало, что метод печати гелями и пастами позволяет создавать лекарственные средства с подходящей формой и определенным вкусом, персонализированные под каждого пациента [18].

Заключение. В результате проведенной работы рассмотрены следующие технологии трёхмерной печати: методом послойного наплавления, стереолитографией, селективным лазерным сплавлением, а также печать гелями и пастами. По этим методам изучены статьи об изготовлении новых индивидуальных лекарственных средств, что показывает актуальность данной темы. Таким образом, технологии трёхмерной печати активно развиваются и являются перспективными в разработке персонализированных лекарственных препаратов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

615.453 Твердые лекарственные формы

ЛИТЕРАТУРА

1. National Library of Medicine PubMed . Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (Accessed: 28.02.2023)
2. Serrano D. R. [et al.]. 3D printing technologies in personalized medicine, nanomedicines, and biopharmaceuticals // *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15(2). P. 313. doi.org/10.3390/pharmaceutics15020313
3. Zhu C. [et al.]. Semisolid Extrusion 3D Printing of Propranolol Hydrochloride Gummy Chewable Tablets: An Innovative Approach to Prepare Personalized Medicine for Pediatrics // *AAPS PharmSciTech*. 2022. Vol. 23(5). P. 166. doi.org/10.1208/s12249-022-02304-x
4. FDM технология. Как это работает. // 3DTool. URL: <https://3dtool.ru/stati/fdm-tekhnologiya-kak-eto-rabotaet/> (дата обращения: 28.02.2023)
5. Терентьева О. А. [и др.]. Печать таблеток рамиприла методом послойного наплавления // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021. Т. 10. N 4. С. 79-87.
6. Kollamaram G. [et al.]. Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs // *International journal of pharmaceutics*. 2018. Vol. 545(1-2). 2018. P. 144-152. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.04.055
7. Krause J. [et al.]. 3D printing of mini tablets for pediatric use // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 14(2). P. 143. doi.org/10.3390/ph14020143
8. SLA Технология. Как работает 3D печать SLA. // 3DTool. URL : <https://3dtool.ru/stati/sla-tekhnologiya-kak-rabotaet-3d-pechat-sla/> (дата обращения: 28.02.2023)
9. Robles-Martinez P. [et al.]. 3D printing of a multi-layered polypill containing six drugs using a novel stereolithographic method // *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11(6). P. 274. doi.org/10.3390/pharmaceutics11060274
10. Wang J. [et al.]. Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms // *International journal of pharmaceutics*. 2016. Vol. 503(1-2). P. 207-212. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.016

11. Martinez P. R. [et al.]. Influence of geometry on the drug release profiles of stereolithographic (SLA) 3D-printed tablets // AAPS PharmSciTech. 2018. Vol. 19(8). P. 3355-3361.
12. Что такое SLS 3D печать. Как работает SLS 3D принтер. Обзор аддитивных технологий // 3DTool. URL: <https://3dtool.ru/stati/chto-takoe-sls-3d-pechat-kak-rabotaet-sls-3d-printer-obzor-additivnykh-tekhnologiy/> (дата обращения: 28.02.2023)
13. Fina F. [et al.]. 3D printing of drug-loaded gyroid lattices using selective laser sintering // International journal of pharmaceutics. 2018. Vol. 547(1-2). P. 44-52.
14. Fina F. [et al.]. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines // International journal of pharmaceutics. 2017. Vol. 529(1-2). P. 285-293.
15. Giri B. R., Maniruzzaman M. Fabrication of Sustained-Release Dosages Using Powder-Based Three-Dimensional (3D) Printing Technology // AAPS PharmSciTech. 2022. Vol. 24(1). P. 4. doi.org/10.1208/s12249-022-02461-z
16. Semisolid extrusion: A disruptive technology for the medical and pharmaceutical fields // FabRx Limited. 2021. URL: <https://www.fabrux.co.uk/2021/04/01/semisolid-extrusion-a-disruptive-technology-for-the-medical-and-pharmaceutical-fields/> (дата обращения: 28.02.2023)
17. Zhu C. [et al.]. Semisolid Extrusion 3D Printing of Propranolol Hydrochloride Gummy Chewable Tablets: An Innovative Approach to Prepare Personalized Medicine for Pediatrics // AAPS PharmSciTech. 2022. Vol. 23(5). P. 166. doi.org/10.1208/s12249-022-02304-x
18. Han X. [et al.]. Feasibility of developing hospital preparation by semisolid extrusion 3D printing: Personalized amlodipine besylate chewable tablets // Pharmaceutical Development and Technology. 2022. Vol. 27(2). P. 164-174. doi.org/10.1080/10837450.2022.2027965

SUMMARY

THREE-DIMENSIONAL PRINTING TECHNOLOGY OF SOLID DOSAGE FORMS

Arkhipova N.O., 2nd year student (ORCID: 0009-0008-7730-9221)

Scientific supervisor: Gusev K.A., junior researcher (ORCID: 0000-0003-1922-3282)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: nadezhda.arkhipova@spcpu.ru

Three-dimensional printing allows the creation of individual medicines, which is arousing the interest of the pharmaceutical industry in this technology. Currently, there are several main printing technologies and in most cases it is solid dosage forms that are manufactured. This article discusses the following printing technologies: fused deposition modeling, stereolithography, selective laser sintering and semi-solid extrusion.

Keywords: *3D printing, solid dosage forms, fused deposition modeling, stereolithography, selective laser sintering, semi-solid extrusion.*

REFERENCES

1. National Library of Medicine PubMed. Available at : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (Accessed: 28.02.2023)
2. Serrano D. R. [et al.]. 3D printing technologies in personalized medicine, nanomedicines, and biopharmaceuticals // Pharmaceutics. 2023. Vol. 15(2). P. 313. doi.org/10.3390/pharmaceutics15020313
3. Zhu C. [et al.]. Semisolid Extrusion 3D Printing of Propranolol Hydrochloride Gummy Chewable Tablets: An Innovative Approach to Prepare Personalized Medicine for Pediatrics // AAPS PharmSciTech. 2022. Vol. 23(5). P. 166. doi.org/10.1208/s12249-022-02304-x
4. FDM technology. How it works. // 3DTool: official site. URL : <https://3dtool.ru/stati/fdm-tekhnologiya-kak-eto-rabotaet/> (Accessed: 02/28/2023)
5. Printing of ramipril tablets by the method of layer-by-layer fusing / O. A. Terenteva [et al.] // Development and registration of medicines. 2021. 10(4). P. 79-87. doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-79-87
6. Kollamaram G. [et al.]. Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs // International journal of pharmaceutics. 2018. Vol. 545(1-2). 2018. P. 144-152. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.04.055
7. Krause J. [et al.]. 3D printing of mini tablets for pediatric use // Pharmaceutics. 2021. Vol. 14(2). P. 143. doi.org/10.3390/ph14020143
8. SLA Technology. How does 3D printing SLA work? // 3DTool: website. Available at : <https://3dtool.ru/stati/sla-tekhnologiya-kak-rabotaet-3d-pechat-sla/> (Accessed: 28.02.2023)
9. Robles-Martinez P. [et al.]. 3D printing of a multi-layered polypill containing six drugs using a novel stereolithographic method // Pharmaceutics. 2019. Vol. 11(6). P. 274. doi.org/10.3390/pharmaceutics11060274
10. Wang J. [et al.]. Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms // International journal of pharmaceutics. 2016. Vol. 503(1-2). P. 207-212. doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.016
11. Martinez P. R. [et al.]. Influence of geometry on the drug release profiles of stereolithographic (SLA) 3D-printed tablets // AAPS PharmSciTech. 2018. Vol. 19(8). P. 3355-3361.
12. What is SLS 3D printing. How does an SLS 3D printer work? Overview of additive technologies. // 3DTool. Available at : <https://3dtool.ru/stati/chto-takoe-sls-3d-pechat-kak-rabotaet-sls-3d-printer-obzor-additivnykh-tekhnologiy/> (Accessed: 28.02.2023)

13. Fina F. [et al.]. 3D printing of drug-loaded gyroid lattices using selective laser sintering // International journal of pharmaceutics. 2018. Vol. 547(1-2). P. 44-52.
14. Fina F. [et al.]. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines // International journal of pharmaceutics. 2017. Vol. 529(1-2). P. 285-293.
15. Giri B. R., Maniruzzaman M. Fabrication of Sustained-Release Dosages Using Powder-Based Three-Dimensional (3D) Printing Technology // AAPS PharmSciTech. 2022. Vol. 24(1). P. 4. doi.org/10.1208/s12249-022-02461-z
16. Semisolid extrusion: A disruptive technology for the medical and pharmaceutical fields // FabRx Limited. 2021. URL: <https://www.fabrux.co.uk/2021/04/01/semisolid-extrusion-a-disruptive-technology-for-the-medical-and-pharmaceutical-fields/> (дата обращения: 28.02.2023)
17. Zhu C. [et al.]. Semisolid Extrusion 3D Printing of Propranolol Hydrochloride Gummy Chewable Tablets: An Innovative Approach to Prepare Personalized Medicine for Pediatrics // AAPS PharmSciTech. 2022. Vol. 23(5). P. 166. doi.org/10.1208/s12249-022-02304-x
18. Han X. [et al.]. Feasibility of developing hospital preparation by semisolid extrusion 3D printing: Personalized amlodipine besylate chewable tablets // Pharmaceutical Development and Technology. 2022. Vol. 27(2). P. 164-174. doi.org/10.1080/10837450.2022.2027965

УДК 620.22

ОБЗОР ОСОБЕННОСТЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЛАНЕТАРНЫХ МЕЛЬНИЦ В ПРОИЗВОДСТВЕ НАНОПОРОШКОВ

Ахуньянова К.Р., студ. 2 курса, Коченко Д.В., студ. 2 курса

Руководитель: Недосекова Т.С., кандидат технических наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
E-mail: kamila.ahunyanova@spcru.ru

В данной работе рассматривались механические аспекты производства нанопорошков в фармацевтической отрасли. Проведен анализ устройства планетарной мельницы, изучены их преимущества и основные проблемы, возникающие при эксплуатации. Рассмотрены механохимические процессы, происходящие при процессе измельчения.

Ключевые слова: наноматериалы, нанопорошки, планетарные мельницы, механохимия.

В настоящее время перед фармацевтической промышленностью стоит проблема поиска не только новых химических составов лекарств, но и новых форм выпуска и способов доставки к целевым областям организма. Одной из перспективных форм является форма ультрадисперсных порошков химических соединений, или нанопорошков (НП). Уже сейчас идут исследования НП как антибактериального средства или носителя противоопухолевых препаратов [1, 2]. Один из самых простых, но в тоже время надежных методов получения НП – использование планетарных мельниц.

Цель: провести теоретический анализ литературы о механических способах производства нанопорошков для фармацевтической промышленности.

Задачи: изучить принцип работы планетарной мельницы; рассмотреть проблемы, возникающие при их использовании, и пути их решения; изучить механохимические процессы при получении нанопорошков в мельницах планетарного типа; сделать выводы о рентабельности внедрения планетарных мельниц в фармотрасль.

Нанопорошки – это малоразмерные твердые вещества, геометрический размер которых изменяется от десятых долей до 100 нм. Нанопорошковые структуры могут быть использованы как в качестве автономной формы, так и для получения так называемых объемных компактируемых наноразмерных структур (НРС): твердых сплавов, нанокерамики, нанокомпозитов.

По мере измельчения порошков от грубодисперсного до ультрадисперсного состояния кардинально изменяется целый ряд их физико-химических и физико-механических характеристик. Именно наличие данного фактора послужило причиной выделения нанопорошков в отдельную группу диспергированных структур, практическое использование которых обуславливает возникновение широчайшего потенциала в сфере разработки инновационных технологий, создания принципиально новых материалов и оборудования.

Процессы образования ультрадисперсных порошковых структур характеризуются:

- интенсивным появлением точек зарождения зерен при слабой интенсивности их роста;
- максимальными размерами зерен, не превышающими 110 нм;
- узостью пределов распределения зерен по размерным параметрам;
- постоянством размерных границ;
- воспроизводимостью фазо- и химсостава зерен.

Выделяют физические и химические методы получения нанопорошков. Одним из физических методов является измельчение в мельницах. Большим спросом пользуются планетарные мельницы в силу простоты эксплуатации и высокой эффективности [3].

Принцип действия планетарных мельниц

Схема планетарной мельницы непрерывного действия представлена на рис. 1 и рис. 2 [4].

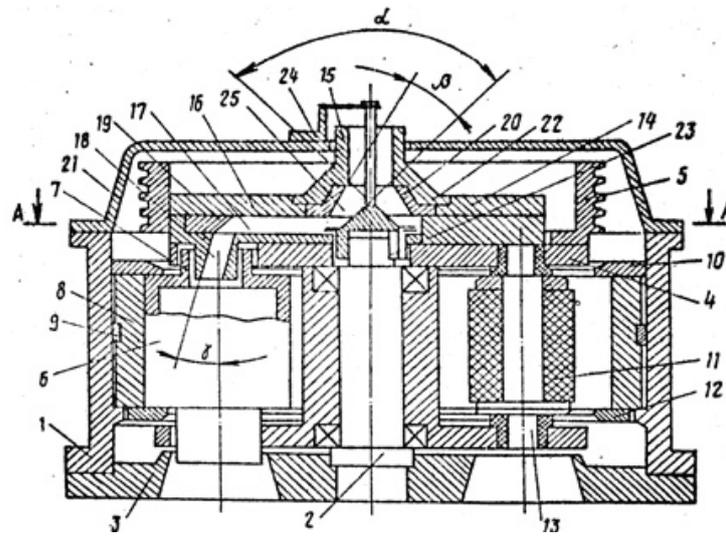


Рисунок 1. Схема планетарной мельницы

- | | |
|------------------------------------|--------------------------------|
| 1. корпус | 13. загрузочное устройство |
| 2. неподвижная ось | 14. входной патрубок |
| 3. станина | 15. распределительные патрубки |
| 4. водило | 16. горизонтальные каналы |
| 5. шкив | 17. выходные каналы |
| 6. помольные барабаны | 18. отбойные пластины |
| 7. горловины | 19. втулка |
| 8. фрикционная обойма | 20. крышка |
| 9. демпфирующие элементы | 21. неподвижный конус |
| 10. верхняя реборда нижняя реборда | 22. шпонка |
| 11. приводные ролики | 23. кронштейн |
| 12. оси для привода барабанов | 24. кольцевая щель |

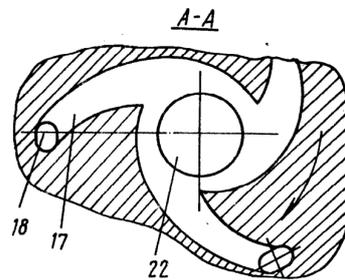


Рисунок 2. Сечение на рис. 1



Рисунок 3. Планетарная мельница

В общих случаях, планетарная мельница состоит из 3-4 барабанов, вращающихся вокруг общей оси и вокруг собственной в противоположную сторону (рис. 3) [5]. В барабаны загружают измельчаемый материал и мелющие тела (шарики). Частицы измельчаемого материала подвергаются большому количеству соударений с мелющими телами и стенками барабана. Высокая кинетическая энергия мелющих тел, образующаяся в результате большой скорости их движения, создает высокие напряжения в активируемом веществе. Этим и объясняется высокая эффективность планетарных мельниц.

При работе обычной вращающейся шаровой мельницы мелющие тела измельчают материал только под действием силы тяжести. Гравитационное ускорение = 1 G. В планетарных мельницах используется центробежное движение барабанов с высокими ускорениями. Ускорение в лабораторных планетарных мельницах = 28-60 G и выше. Ускорение в планетарных мельницах промышленного типа = 20 G. Из этого следует, что силы, действующие на измельчаемый материал в планетарных мельницах, в десятки раз превышают силу воздействия на материал в традиционном измельчительном оборудовании. Процесс измельчения в планетарных мельницах происходит с меньшими затратами по времени и энергии. Например, в производстве тонкого порошка карбида вольфрама (WC) рядовым событием является измельчение порошка в шаровой мельнице в течение 130 часов. В планетарной мельнице стандартное время измельчения WC до субмикронного размера составляет 15-30 мин. Энергонапряженность мельницы можно оценить, разделив ее мощность на объем рабочей камеры. Планетарные мельницы, использующие высокие ускорения, обладают наиболее высокой энергонапряженностью с сравнении с атриторами, вибро-мельницами, струйными мельницами и дезинтеграторами [6].

Ускорения, используемые в них в реальных условиях, как правило, не превышают 7-8 G.

Планетарные мельницы периодического и непрерывного действия

При использовании планетарной мельницы периодического действия необходимо загрузить мелющие тела и материал в барабаны, установить их в устройство крепления и осуществить помол. В мельницах непрерывного действия процесс подачи и выгрузки материала осуществляется непрерывно. Рынок предлагает планетарные мельницы периодического действия с объемом загружаемого материала в 1 барабан от 75 мл до 2,4 л. Поскольку имеется 4 барабана, а измельчение происходит быстро, производительность их может достичь 36 кг/ч. Мельницы большой производительности используют ускорения 20 G. В режиме самоизмельчения крупность исходного материала может достигать 60 мм для самой крупной из мельниц периодического действия.

Планетарные мельницы непрерывного действия, представленные на рынке, характеризуются производительностью от 20 кг/ч до 12 т/ч для порошка менее 10 мкм. Они сочетают высокую эффективность получения супертонких порошков и компактность. Удельная производительность планетарных мельниц в 10-30 раз превышает удельную производительность классического измельчительного оборудования. Недостатки традиционных шаровых мельниц широко известны: большие габариты, огромный расход энергии, низкая эффективность измельчения. Планетарные мельницы не требуют массивного дорогостоящего фундамента, а их эксплуатационные расходы в несколько раз меньше, чем для обычного измельчительного оборудования [7].

Механохимия изучает химические процессы, которые претерпевают вещества при механическом воздействии, например ударе или трении. При высокоэнергонапряженном измельчении в планетарных мельницах происходит механическая активация вещества, после которой его физико-химические свойства меняются в значительной степени. Эти модификации при измельчении соединений нового состава можно прогнозировать, опираясь на имеющиеся данные о механохимических процессах уже изученных соединений. Большое количество исследований в области мелкодисперсных систем позволяет снизить время на экспериментальный подбор наиболее подходящих условий измельчения путем предварительных расчетов по аналогичным соединениям.

Однако планетарные мельницы имеют свои недостатки. При их разработке главной проблемой был вопрос создания системы непрерывной загрузки исходного материала в быстро вращающиеся вокруг двух осей барабаны. Несомненно, задача непрерывной загрузки и выгрузки материала для барабанов, вращающихся с высокой скоростью, является технически сложной. В литературе даже встречаются утверждения, что планетарные мельницы принципиально невозможно масштабировать и создать оборудование высокой производительности. Тем не менее, она была успешно решена, и в наше время на рынке можно увидеть мельницы промышленного типа, созданные в России.

Советский опыт показал, что система загрузки – не самая главная проблема. Ученые столкнулись со сложностью в достижении механической надежности мельниц, ведь при испытаниях даже заслуживающие доверия немецкие подшипники не выдерживали уже через 15 часов работы. Поэтому в настоящее время не нацелены на большие масштабы и работают над машинами с производительностью от нескольких десятков до сотен килограммов в час [8].

В фармацевтической отрасли размерный эффект имеет особое значение. По размерам наночастицы металлов стоят между молекулами фосфолипидов, входящих в состав клеточных мембран, и клетками. идет активный поиск пористых материалов для костных имплантантов, которые должны быть биоактивными и прочными. Размер пор в таких материалах существенен и должен составлять около 100 мкм, чтобы кровеносные сосуды могли прорасти в имплантат. Важной областью применения чистых наноструктурных материалов, в частности Ti, является использование их в медицинских целях – для изготовления имплантантов, протезов и травматологических аппаратов, в сфере разработки инновационных технологий, создания принципиально новых материалов и оборудования [9]. Таким образом, в фармации применение нанопорошков имеет широчайший потенциал. Для получения тонких и сверхтонких порошков для лекарств, аэрозолей и других фармацевтических препаратов, прекрасно подходят планетарные мельницы. Они просты в эксплуатации, имеют относительно небольшие габариты, позволяют регулировать степень измельченности, а также прогнозировать процесс измельчения соединений нового состава, основываясь на аналогии с измельчением соединений, чьи механохимические процессы уже изучены.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.13.23 Механические процессы

ЛИТЕРАТУРА

1. Щербина М. Нанотехнологии на медицинском рынке в 2015 // Российские нанотехнологии. 2009. Т. 4. N 7-8. С. 28-31.
2. Нанотехнологии для медицины и фармацевтики // Нанотехнологии. Экология. Производство. 2010. N 1. С. 70-71.
3. Планетарные мельницы // ACTIVE-NANO: Тонкое измельчение и аттестация порошков. URL: http://active-nano.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=29&Itemid=34&lang=ru (Дата обращения: 02.02.2023)
4. Планетарная шаровая мельница «Активатор – 2SL» // Активатор: Измельчение. Активация. Синтез. URL: <http://www.aktivator.ru/foto2SL.html> (Дата обращения: 02.02.2023)
5. Авторское свидетельство № 1524259 А1 СССР, МПК В02С 17/08. Планетарная мельница непрерывного действия: № 4023415/33 : заявл. 18.02.1986 : опубл. 30.04.1995 / В. В. Юрисов, В. В. Болдырев, М. А. Гольдшттик, Г. Н. Абрамов.
6. Лобова Т. А. [и др.]. Особенности получения тонкодисперсных порошков диселенидов молибдена и вольфрама измельчением в центробежных планетарных мельницах // Известия высших учебных заведений. Порошковая металлургия и функциональные покрытия. 2012. N 1. С. 23-27.
7. Видюк Т. М., Чесноков А. Е., Смирнов А. В. Влияние механической обработки на структуру частиц алюминия в планетарной мельнице // Международный междисциплинарный симпозиум «Иерархические материалы: разработка и приложения для новых технологий и надежных конструкций». Томск. 2019. С. 68-69. DOI: 10.17223/9785946218412/39
8. Кожина Е. С., Попова М. В. Нанопорошки металлов // Современные материалы, техника и технологии. 2016. N 2(5). С. 25-28
9. Газит Э. Нанобиотехнология: необъятные перспективы развития // Научный мир. 2011. 149 с.
10. Имамудинов И. Сотрем в нанопорошок // Эксперт: Всерос. еженед. деловой и экон. журнал – Москва. 2003. N 33 (386). С. 54.
11. Злыгостева О. А., Соковнин С. Ю., Ильвес В. Г. Применение нанопорошка SiO₂ – MnO₂ для направленной доставки лекарств // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов. 2018. N 10. С. 262-269.
12. Jain K. K. Handbook of Nanomedicine // Humana Press. 3 ed. 2008. 661 p. DOI 10.1007/978-1-4939-6966-1
13. Харманн У. Очарование нанотехнологии. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2008. 173 с.
14. New atlas // Nanomedicine. Available at: <https://newatlas.com/tag/nanomedicine/> (Accessed: 24.01.2023).
15. Кобаяси Н. Введение в нанотехнологию. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2008. 134 с.

SUMMARY

FEATURES OF USAGE OF PLANETARY MILLS IN NANOPOWDERS MANUFACTURING REVIEW

Ahunyanova K.R., 2nd year student, Kochenko D.V., 2nd year student

Scientific supervisor: Nedosekova T.S., Cand. of Technical Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: kamila.ahunyanova@spcpu.ru

In this work the mechanical aspects of nanopowder manufacturing in the pharmaceutical industry were considered. The analysis of planetary mill structure was held, its advantages and disadvantages were studied along with common problems arising during maintenance. Mechanochemical processes occurring while grinding were considered.

Keywords: *nanopowder, planetary mill, mechanochemistry.*

REFERENCES

1. Shcherbina M. Nanotechnologies in the medical market in 2015 // Russian nanotechnologies. 2009. Vol. 7-8(4). P. 28-31. (in Russ)
2. Nanotechnologies for medicine and pharmaceuticals // Nanotechnologies. Ecology. Production. 2010. N 1. P. 70-71. (in Russ)
3. Planetarnye mel'nicy // ACTIVE-NANO: Tonkoe izmel'chenie i attestaciya poroshkov. Available at: http://active-nano.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=29&Itemid=34&lang=ru (Accessed at: 02.02.2023) (in Russ)
4. Planetarnaya sharovaya mel'nica «Aktivator – 2SL» // Aktivator: Izmel'chenie. Aktivaciya. Sintez. Available at: <http://www.aktivator.ru/foto2SL.html> (Accessed:02.02.2023) (in Russ)
5. Copyright certificate No. 1524259 A1 USSR, IPC B02S 17/08. Continuous planetary mill: No. 4023415/33: Appl. 02/18/1986: publ. 04/30/1995 / V. V. Yurisov, V. V. Boldyrev, M. A. Goldshtik, G. N. Abramov (in Russ)
6. Lobova T. A. [et al.]. Peculiarities of obtaining finely dispersed powders of molybdenum and tungsten diselenides by grinding in centrifugal planetary mills. Powder metallurgy and functional coatings. 2012. N 1. P. 23-27. (in Russ)
7. Vidyuk T. M., Chesnokov A. E., Smirnov A. V. Influence of mechanical processing on the structure of aluminum particles in a planetary mill // International interdisciplinary symposium «Hierarchical materials: development and applications for new technologies and reliable designs». Tomsk. 2019. P. 68-69. DOI: 10.17223/9785946218412/39 41206879 (in Russ)
8. Kozhinova E. S., Popova M. V. Metal nanopowders // Modern materials, equipment and technologies. 2016. Vol. 2(5). (in Russ)

9. Gazit E. Nanobiotechnology: immense development prospects // Scientific world. 2011. 149 p. (in Russ)
10. Imamutdinov I. Let's erase into nanopowder // Expert: Vseros. weekly business and economic magazine-Moscow. 2003. Vol. 33 (386). P. 54. (in Russ)
11. Zlygosteva O. A., Sokovnin S. Yu., Ives V. G. Application of SiO₂ – MnO₂ nanopowder for targeted drug delivery // Physical and chemical aspects of studying clusters, nanostructures and nanomaterials. 2018. N 10. P. 262-269. (in Russ)
12. Jain K. K. Handbook of Nanomedicine // Humana Press. 3 ed. 2008. 661 p. DOI 10.1007/978-1-4939-6966-1
13. Harmann U. The charm of nanotechnology. Moscow: BINOM. Knowledge Lab. 2008. 173 p. (in Russ)
14. New atlas // Nanomedicine. Available at: <https://newatlas.com/tag/nanomedicine/> (Accwssed: 24.01.2023).
15. Kobayashi N. Introduction to nanotechnology. Moscow: BINOM. Knowledge Lab. 2008. 134 p. (in Russ)

УДК 615.322

ПЕРСПЕКТИВА ИССЛЕДОВАНИЯ И СТАНДАРТИЗАЦИИ РАСТЕНИЙ РОДА ПАТРИНИЯ В КАЧЕСТВЕ СЫРЬЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА СЕДАТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Беговаткина И.Н., студ. 4 курса

Руководитель: Рудь Н.К., канд. фарм. наук, преподаватель

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

E-mail: irina.begovatkina@spcpcu.ru

Целью данной работы является обоснование необходимости стандартизации, создание нормативной документации, а также разработка лекарственных форм для растений рода Патриния, которые содержат такие биологически активные вещества, как тритерпеновые сапонины и иридоиды, что обуславливает седативный эффект. На данный момент присутствует рост спроса на седативные не рецептурные препараты, поэтому актуально создание эффективного лекарственного препарата растительного происхождения, имеющего гарантированное качество.

Ключевые слова: Патриния, фитопрепараты, стандартизация, биологически активная добавка, седативные препараты, лекарственная форма.

В современном быстро меняющемся мире существует множество стресс-факторов, которые негативно влияют на психическое здоровье человека. Это связано с различными политическими событиями, эпидемией COVID-19 и её последствиями, повышенным требованиям общества к человеку, ритмом жизни многих россиян. Все эти процессы послужили причиной увеличения продаж седативных препаратов в последние годы. Кроме этого, многие прибегают к помощи различных биологически активных добавок, которые с каждым годом набирают популярность, так как имеют безрецептурный отпуск. Одной из форм седативной БАД является настойка патринии. На данный момент также есть исследования биологической активности Патринии скабиозолистной, которая также проявляет выраженный седативный эффект [1]. На основании вышесказанного предлагаем стандартизировать лекарственное растительное сырье видов Патринии для дальнейшей разработки современного лекарственного препарата седативного действия. Цель этой работы – обосновать необходимость создания нормативной документации, используемых для этого методов, с целью стандартизации лекарственного растительного сырья видов Патринии, а также разработка состава лекарственных форм из данного вида лекарственного растительного сырья. Предложить возможные виды рода Патриния для стандартизации. В рамках этой работы были сформулированы такие **задачи**:

1. Проанализировать психологическую обстановку в России, в частности в Санкт-Петербурге, её влияние на спрос седативных препаратов.
2. Выявить наличие биологически активных добавок на основе рода растений Патриния на данный момент.
3. Отразить основные сведения о произрастании растений Патриния скальная и Патриния скабиозолистная, их химический состав.
4. Предложить нормирование и методы стандартизации, а также другие виды растений с такими же группами соединений для сравнения состава.
5. Обосновать биологическую активность и стресспротекторный эффект.
6. Оценить перспективы разработки лекарственных форм из других видов Патринии.

Материалы и методы. Изучены статистические данные о психическом здоровье граждан Российской Федерации, о спросе на седативные лекарственные препараты в России в 2021 и 2022 годах. Изучена также информация об известных видах рода Патриния и их биологической активности.

Результаты и обсуждение. Во многих регионах России, в частности Санкт-Петербурге наблюдается высокий уровень тревожности, депрессивных состояний и неврозов, который не зависит от пола, возраста и других аспектов жизни [2]. В период пандемии COVID-19 наблюдался рост спроса на седативные препараты в России на 13% [3]. Также после начала в России частичной мобилизации в сентябре 2022 году продажи седативных препаратов и антидепрессантов выросли на 40% [4]. На данный момент в продаже на различных интернет-сайтах в качестве седативных средств также имеются настойки Патринии скальной и сироп Патринии сибирской. Они являются биологически активными добав-

ками и не имеют строгой стандартизации, но стоит отметить, что имеют достаточную известность и различного рода отзывы. Основным источником получения являются корни и трава Патринии скальной, произрастающей в Западной (Алтайский район) и Восточной (кроме Енисейского района) Сибири, на Дальнем Востоке (Охотский, Амурский и Приморский районы (рис. 1)). Растет в сухих лесах, на лесных полянах, вырубках, среди кустарников, в степях, на сухих песчаных склонах, скалистых обрывах, реже на пойменных лугах. В Патринии скальной содержатся такие соединения как патрирупин В, изовалтрат, 11-этоксивибуртинал, гомобалдринал, сарраценин, патрискабрал, вилозол, 3-патрискабрал, патрискаброзид II, 7-кетологанин, рупезин А, В, С, D, E, относящиеся к иридоидам, а также триперпеновые сапонины урсоловая кислота, а-амирин, патрирупин А, 3-оксоолеан-12-ен-28-овая кислота [5].



Рисунок 1. Патриния скальная

Также изучена Патриния скабиозолистная, произрастающая в Восточной Сибири, на Дальнем Востоке, в Амурской области, Приморском крае и на юге Сахалина. Растет по сухим склонам, на лугах, в зарослях кустарников, разреженных березовых и сосновых лесах, на полянах и опушках. В этом виде патринии содержатся иридоиды – патрискадоид I, патрискадоид II, а также тритерпеновые сапонины 2 α -гидроксиолеаноловая и 2 α -гидроксиурсоловая кислоты, скабиозиды А, В, С, D (рис. 3), олеаноловая кислота [5].



Рисунок 2. Патриния скабиозолистная

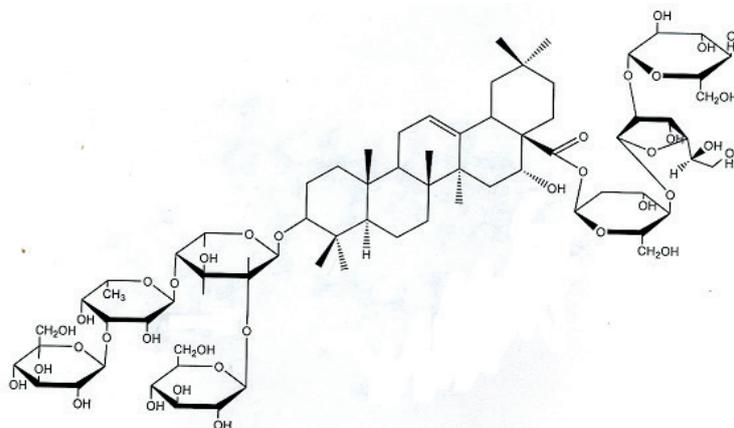


Рисунок 3. формула патринозида D

Предположительно свойства и степень седативного эффекта может меняться по выраженности действия в зависимости от концентрации активных веществ. Используют корни и траву в качестве источника тритерпеновых сапонинов

и иридоидов, которые и вызывают седативный эффект, в виде настоек, настоев и отваров и комбинированных БАД. И именно поэтому считаем целесообразным стандартизировать сырье по содержанию в них сапонинов и иридоидов. Стоит отметить, что определение содержания иридоидов весьма трудоемкий процесс с относительно невысокой точностью, поэтому также имеет смысл также определить содержание экстрактивных веществ в целом. Начать изучение возможно с анализа настойки, выявление в ней заявленных групп соединений, их количественное содержание, дальнейшее сопоставление готовой настойки (той самой биологически активной добавки) и настойкой, полученной экспериментальным путем из корней патринии методом перколяции. Имеет место сопоставление содержания экстрактивных веществ, сапонинов и иридоидов в настойке патринии с настойками других лекарственных растений, которые уже имеют нормативные документы, например, Пустырника сердечного, Валерианы лекарственной или Синюхи голубой. В России произрастает несколько видов Патринии, при этом из них именно Патриния скабиозолистная имеет доказанное седативное и стресспротекторное действие [5]. В эксперименте с длительным воздействием физического и химического стресс-факторов на организм мышей (шум и свинцовая интоксикация) настойка патринии значительно снижала уровень кортикостерона в плазме крови животных (табл.) [6].

Таблица – Влияние настойки патринии скабиозолистной на содержание кортикостерона в плазме крови и энергосубстратов в печени мышей при шумовом стрессе ($M \pm m$)

Группа животных	Кортикостерон, мкмоль/л	АТФ, мкмоль/г	Лактат, мкмоль/г	Гликоген, мкмоль/г
контроль	0,32±0,03	2,65±0,15	2,62±0,12	220,5±14,6
шум	0,50±0,03*	1,82±0,12*	3,18±0,17*	146,2±11,2*
шум + НП	0,40±0,02**	2,37±0,14**	2,70±0,10**	188,4±12,4**
Рб	0,44±0,04*	2,14±0,10*	2,98±0,10*	170,6±10,8*
Рб + НП	0,34±0,02**	2,38±0,11	2,65±0,14	210,5±12,5**
Шум + Рб	0,58±0,05*	1,70±0,12*	3,22±0,20*	140,4±13,5*
Шум + Рб + НП	0,40±0,04**	2,10±0,11**	2,68±0,11**	180,5±11,6**

Примечание. НП – настойка патринии скабиозолистной, Рб – свинец; * – $P < 0,05$ – при сравнении групп «шум», «Рб» и «шум + Рб» с группой «контроль»; ** – $P < 0,05$ – при сравнении групп «шум» – «шум + НП», «Рб» – «Рб + НП», «шум+Рб» – «шум+Рб+НП»

В России произрастает Патриния горбатая, скальная, средняя, сибирская и скабиозолистная. Все виды имеют в разной степени изученный химический состав, но биологическая активность подтверждена только у Патринии средней, скальной и скабиозолистной. Патриния скабиозолистная, как уже было сказано, имеет доказанное стресспротекторное действие. Исходя из распространения стрессовых симптомов, в частности тревожности и повышения спроса на седативные препараты, представляется актуальным вопрос о стандартизации сырья Патринии скабиозолистной, Патринии скальной, создание качественного современного лекарственного препарата, в более удобной и эффективной лекарственной форме, таким образом, переходя от биологически активной добавки к лекарственному препарату. Исходя из имеющихся данных о видах растений рода Патриния, перспективным также является исследование биологической активности Патринии горбатой и сибирской, дальнейшее сравнение степени выраженности седативного эффекта у разных видов.

Заключение. На данный момент в России широко распространен стресс-синдром, множество людей имеют тревожные и депрессивные расстройства, в следствии этого возник рост спроса на седативные препараты, в большей степени на безрецептурные, в том числе фитопрепараты. На различных интернет-сайтах уже продаются биологически-активные добавки, содержащие Патринию, в том числе настойки, сироп и таблетки комбинированного состава, содержащие это растительное сырье. Наиболее изучены такие виды Патринии, как скабиозолистная и скальная, оба растения являются источником тритерпеновых сапонинов и иридоидов. Имеет смысл стандартизация сырья Патринии по содержанию тритерпеновых сапонинов и иридоидов, а также по содержанию экстрактивных веществ. Оценить химический состав растения можно в сравнении с содержанием этих же веществ в Пустырнике сердечном, Синюхе голубой, Валериане лекарственной. В исследованиях, связанных с воздействием шума и ацетата свинца на мышей, выявляется выраженный стресспротекторный эффект настойки Патринии. Актуальна разработка нормативной документации для сырья Патринии скабиозолистной, Патринии скальной, а также выявления биологической активности (седативного эффекта) у других видов Патринии, разработка состава лекарственных средств, что способствует расширению отечественного ассортимента группы седативных лекарственных препаратов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Зорикова О. Г. Патриния скабиозолистная / Рос. акад. наук, Дальневост. отд-ние, Горнотаеж. Станция. Владивосток: Дальнаука. 2005. 109 с.

2. Шальнова С. А. [и др.]. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ) //Терапевтический архив. 2014. Т. 86. N 12. С. 53-60.

3. Догузова В. Во время пандемии повышенный спрос возник на успокоительные препараты. // Фармацевтический вестник: электрон. журн. 2021. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Vo-vremya-pandemii-ajiotajnyi-spros-voznik-na-uspokoitelnye-preparaty.html> . Дата публикации: 28.03.2021.

4. Продажи успокоительных препаратов со дня объявления частичной мобилизации выросли почти на 40% // DSM Group: офиц. сайт. URL: <https://dsm.ru/news/2464/> (Дата обращения: 03.10.2022).

5. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Дополнения к 1 тому. Санкт-Петербург-Москва: Товарищество научных изданий КМК. 2018. 409 с.

6. Хасина Э. И., Моисеенко Л. И. Влияние патринии скабиозолистной на резистентность мышей к действию общей вибрации // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. N 3 (65). С. 58-61. DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2016.3.58–61

SUMMARY

THE PROSPECT OF RESEARCH AND STANDARDIZATION OF PLANTS OF THE GENUS PATRINIA AS RAW MATERIALS FOR THE PRODUCTION OF SEDATIVES

Begovatkina I.N., 4th year student

Scientific supervisor: **Rud N.K.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Lecturer

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, Prof. Popov str., 14, lit. A, Russian Federation

E-mail: irina.begovatkina@spcpcu.ru

The purpose of this work is to substantiate the need for standardization and the creation of regulatory documentation for medicinal plant raw materials of species of the genus *Patrinia*, as well as the creation of medicinal forms. Plants of this species contain biologically active substances such as triterpene saponins and iridoids, which causes a sedative effect. Now, there is an increase in demand for sedative over-the-counter drugs, so it is important to create an effective herbal medicine with guaranteed quality.

Keywords: *Patrinia, phytopreparations, dietary supplement, sedatives, medicinal forms.*

REFERENCES

1. Zorikova O. G. *Patrinia scabiosolous* / Ros. acad. Sciences, Dalnevost. department, Gornotayezh. Station. Vladivostok: Dalnauka. 2005. 109 p. (in Russ)

2. Shalnova S. A. [et al.]. The prevalence of anxiety and depression in various regions of the Russian Federation and its association with socio-demographic factors (according to the ESSE-RF study) // Therapeutic archive. 2014. Vol. 86(12). P. 53-60. (in Russ)

3. Doguzova V. Vo vremya pandemii povyshennyj spros voznik na uspokoitel'nye preparaty. // Farmaceuticheskij vestnik: electronic journal. 2021. Available at: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Vo-vremya-pandemii-ajiotajnyi-spros-voznik-na-uspokoitelnye-preparaty.html>. Date of publication: 28.03.2021. (in Russ)

4. Sales of sedatives have increased by almost 40% since the announcement of partial mobilization // DSM Group: official website. Available at: <https://dsm.ru/news/2464/> (Accessed: 03.10.2022.)

5. Plant resources of Russia: Wild flowering plants, their composition and biological activity. Additions to vol. 1. St. Petersburg – Moscow: Association of Scientific Publications KMK. 2018. 409 p. (in Russ)

6. Khasina E. I., Moiseenko L. I. Influence of *patrinia scabiosol* on the resistance of mice to the action of general vibration // Pacific Medical Journal. 2016. Vol. 3 (65). P. 58-61. DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2016.3.58–61

УДК 61:615.242

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МИНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЗУБНОЙ ПАСТЫ НА ОСНОВЕ ЭФИРНОГО МАСЛА ЧАЙНОГО ДЕРЕВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА

Беличенко Т.А., студ. 4 курса

Научный руководитель: **Тимошенко Е.Ю.**, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,

Институт фармации, химии и биологии

308000, Белгород, ул. Победы, д.85, Российская Федерация

E-mail: tanyushka66@list.ru

Разработаны состав и технология изготовления минерализованной зубной пасты на основе эфирного масла чайного дерева для профилактики кариеса. Представлены данные о том, как выбранные составляющие влияют на ротовую полость, восстанавливая баланс необходимых веществ.

Ключевые слова: *кариес, заболевания полости рта, зубная паста, минерализация, профилактика кариеса, эфирное масло чайного дерева.*

Согласно исследованиям ВОЗ, «Глобальное бремя болезней», результаты которых представлены на рисунке 1, заболеваниями полости рта страдает до 3,5 миллиардов людей во всем мире, что составляет примерно 44% от общего населения планеты, и одним из самых распространенных заболеваний является кариес постоянных зубов [1].

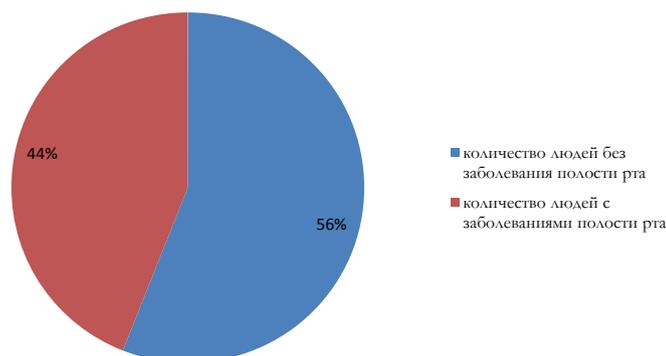


Рисунок 1. Соотношение количества людей с заболеваниями полости рта

На рисунке 2 представлены оценки исследования, согласно которым 2 миллиарда людей во всем мире страдают от кариеса постоянных зубов, а 520 миллионов детей – от кариеса сменных зубов [2].

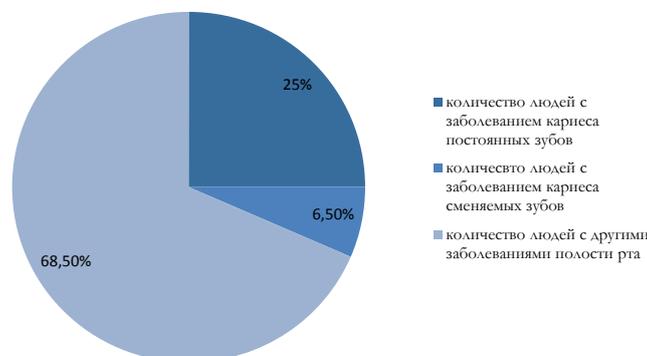


Рисунок 2. Соотношение количества людей с заболеваниями кариеса зубов и других заболеваний полости рта

Профилактика стоматологических заболеваний – это ряд действий, направленных на поддержание здоровья, функциональности ротовой полости. В среднем реализация программ стоматологической профилактики, в зависимости от целей и задач программ, приводит к снижению заболеваемости кариесом на 50 – 100 % [3].

Кариес – это результат разрушения структуры эмали зубов, развивающийся вследствие различных факторов и, как правило, имеющий текущий характер, связанный с вымыванием минералов.

Оградить ткани зубов от деминерализации может присутствие ионов кальция и фосфатов, поскольку они насыщают пограничный слой биоплёнки. Также подавлению деминерализации способствуют ионы фтора [4].

Целью данной работы является разработка состава и технологии минерализованной зубной пасты на основе эфирного масла чайного дерева для профилактики кариеса.

Для раскрытия поставленной цели следует решить следующие **задачи**:

- 1) изучить причины возникновения кариеса и меры его профилактики;
- 2) изучить классификацию и состав зубных паст;
- 3) изучить технологию изготовления зубных паст;
- 4) изучить действие эфирного масла чайного дерева в составе зубной пасты.

Объектом исследования являются зубные пасты для профилактики кариеса.

Предмет исследования – лечебно-профилактические зубные пасты для профилактики кариеса.

Со времен античности многие ученые изучали проблему возникновения кариеса, в следствие чего появилось большое многообразие различных концепций происхождения.

Одна из первых теорий принадлежала Гиппократу, жившему еще в IV веке до н.э. Он считал, что первопричиной заболевания зубов является «смешение дурных соков», то есть болезнь зубов основана на заболеваниях внутренних органов. В XIX веке ученый Миллер получил кариес экспериментальным путем, тем самым доказав разрушающее действие сахара на зубы: в течение определенного времени употребления раствора сахара происходит деминерализация зубов. В 20-х годах XX века исследователями был установлен главный кариесогенный микроорганизм – *Streptococcus mutans*. Были разработаны и другие теории такими учеными, как А. Шатц и Д. Мартин, И.Г. Лукомский, А. И. Рыбаков и другие [3].

Таким образом, существует несколько концепций происхождения кариеса, наиболее современной из которых является «теория экологического сдвига».

Микроорганизмы зубной биопленки являются возбудителями кариеса только тогда, когда в полости рта возникают определенные условия, приводящие к изменению баланса. Так называемый, экологический сдвиг, вызван факторами, приводящими к изменениям в ротовой полости, например чрезмерное употребление углеводов и неспособность человека удалять зубной налет (недостаточность и неадекватность осуществляемых гигиенических мероприятий). Поведенческие, социальные, биологические и психологические факторы также играют роль в этом современном понимании кариеса.

Выделяют следующие виды зубных паст:

- 1) гигиенические;
- 2) лечебно-профилактические.

Лечебно-профилактические пасты подразделяются на простые, которые содержат только один активный компонент, и сложносоставные.

Сложносоставные классифицируются на:

1) комбинированные, содержащие два или более активных веществ, направленных на устранение одной и той же причины болезни;

2) комплексные, один или более активных веществ, направленные на устранение различных причин болезни [3].

Зубные пасты в своем составе могут содержать такие вещества, как:

- 1) абразив – вещество, обладающее очищающим действием (мел, дикальцийфосфат, силикат алюминия и др.);
- 2) связующий компонент (натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, альгинат натрия, глицероль и др.);
- 3) ПАВ (натриевое мыло, лаурилсульфат натрия, лауроилсаркозинат натрия и др.);
- 4) вода;
- 5) разные отдушки.

Абразивы – это вещества, которые используют в составе зубных паст в качестве веществ, обладающих такими свойствами, как очищение и полирование поверхности зубов, а также позволяет пасте быть вязкой. В зависимости от абразивности определяется лидирующее свойство пасты. Так, у пасты с низкой абразивностью преобладают полирующие свойства, а с высокой – очищающие. Мел использовался как классическое вещество с очищающим действием, который получали путем химического осаждения. Также в качестве абразивов используют моно- и дигидратдикальцийфосфата, безводный дикальцийфосфат, полимерные соединения метилметакрилата и др. В конце 70-х годов прошлого века было положено начало кремниевой технологии. Так, в качестве абразивных веществ начали применять диоксид кремния, чьим преимуществом являлась совместимость с соединениями фтора или другими компонентами.

Чтобы получить однородную пастообразную массу используют связующие компоненты. Для этого используют гидроколлоиды, которые подразделяются на синтетические и натуральные. Существуют десятки видов растений, являющихся источником получения гидроколлоидов с обширным спектром физико-химических свойств.

Для удержания влаги применяются увлажнители, в роли которых выступают глицерин, полиэтиленгликоль. Эти вещества также повышают температуру замерзания пасты и улучшают стабильность пены. Необходимо также поддерживать стабильный баланс pH, для чего используют буферные вещества.

В качестве пенообразующих веществ используют поверхностно-активные вещества. ПАВы должны обладать следующими свойствами:

- 1) безвредность;
- 2) отсутствие раздражающего эффекта;
- 3) не должны изменять вкус пасты;
- 4) способствуют десорбции налета.

Раньше в качестве пенообразующих веществ применяли соли высокомолекулярных жирных кислот (мыла), которые прекратили использовать из-за ряда таких причин, как низкое пенообразование, неприятный вкус и образование кальциевых мыл в процессе гидролиза. Сейчас для этих целей применяют лаурилсульфат натрия, ализаринное масло и др. Зубные пасты подразделяются на пенящиеся и непенящиеся, что зависит от количества поверхностно-активных веществ. Несмотря на то, что пенящиеся вещества способствуют вымыванию налета, это также ведет за собой выведение добавок самой зубной пасты (масла эфирные, растительные экстракты). [3]

На основе литературных данных был разработан состав модельной смеси зубной пасты на основе эфирного масла чайного дерева для профилактики кариеса, который включает в себя каолин, глицерин, натрия фторид, дикальцийфосфат, воду очищенную, аргинин 1,5%, ксилит и эфирное масло чайного дерева.

Основой пасты является белая глина – каолин. Этот вид глины предпочтительно использовать, так как он имеет тонкую структуру и позволяет получить гладкую, без комочков и крупинок консистенцию, а также не травмирует эмаль зубов. К каолину добавляется глицерин как вещество, которое придает необходимую консистенцию и удерживает влагу, не давая тем самым глине высохнуть.

Глицерин необходим для придания пасте пластичности, а также способен увеличивать температуру замерзания и стабилизирует образующуюся при чистке пену.

Фторид натрия применяется в качестве источника фторидов, обладает восстанавливающим и антибактериальным действием.

Дикальцийфосфат представляет собой белый кристаллический порошок, который получают при взаимодействии фосфорной кислоты и мела или известняка. Фильтруют, высушивают. Преципитат содержит фосфора не менее 19%, кальция не менее 24%, фтора не более 0,1% мышьяка не более 0,005%, солей тяжелых металлов не более 0,005%.

Аргинин – это аминокислота, присутствующая в слюне человека. Присутствие аргинина в зубной пасте способствует достижению нейтрализации кислот в биоплёнке, благодаря чему увеличивается рН зубного налёта и в результате образуется здоровая среда ротовой полости [5].

Ксилит (Ксилиот) является сахарозаменителем, обладающим полезными свойствами для дёсен и зубов. Он препятствует развитию микроорганизмов, а также является профилактическим средством для борьбы с кариесом. Для достижения ощутимого результата содержание ксилита должно приближаться к 10–15%. Ксилит используется благодаря тому, что он имеет вкус сахара, но не откладывается в виде жиров, поэтому его можно применять и диабетикам. Также его особенностью является то, что данный сахарозаменитель влияет на выработку слюны, что в свою очередь ведёт к накоплению эмали зубов минералами.

Эфирное масло чайного дерева – бесцветная и светло-жёлтая жидкость со специфическим запахом. Является одним из наиболее сильных антисептиков и противовоспалительных средств многогранного применения. Масло идеально очищает слизистую рта: снимает налёт с зубов и языка, ликвидирует неприятные запахи изо рта. [1]

Далее будет описана, использованная для данной работы, технология изготовления зубной пасты.

В ступку отвешивают белую глину, растирают, постепенно добавляют глицерин, смешивают, добавляют воду очищенную, перемешивают до получения однородной массы. В отдельной ступке затирают поры дикальцийфосфатом, затем отвешивают натрия фторид, аргинин, ксилит и дикальцийфосфат. Все тщательно перемешивают и к полученной смеси частями добавляют основу, смешивают до однородной консистенции. В последнюю очередь добавляют эфирное масло чайного дерева.

Заключение. Данная модельная смесь была оценена респондентами с положительной стороны, так как она сохраняет свою консистенцию при длительном хранении, имеет приятный, не резкий запах, удобно наносится на зубную щётку, не царапает десна и зубную поверхность, а также легко смывается, не требуя дополнительных полосканий.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Вальне Ж. Ароматерапия. Профилактика и лечение заболеваний. С-Петербург: Издательство Амрита-Русь. 2018. 64 с.
2. Охрана здоровья полости рта // Всемирная организация здравоохранения: сайт URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/oral-health> (Дата обращения 14.02.2023)
3. Терехова Т. Н., Луцкая И. К. Системная профилактика стоматологических заболеваний в детском возрасте. Пути и цели профилактики // Современная стоматология. 2015. N 1(60). С. 32-36.
4. Шашина Е. А., Семеновых Л. Н., Макарова В. В., Козеева Е. Е. Гигиенические аспекты кариеса зубов и его профилактика // Стоматология. 2016. Т. 95. N 5. С. 81-84.
5. Улитовский С. Б. Профилактика кариеса: нейтрализация кислот // Стоматолог-практик. 2015. N 2. С. 10–12.

SUMMARY

DEVELOPING THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF A MINERALISED TOOTHPASTE BASED ON TEA TREE ESSENTIAL OIL FOR CARIES PREVENTION

Belichenko T.A., 4th year student

Scientific supervisor: **Timoshenko E.Y.**, Senior Lecturer, Department of pharmaceutical technology

The National Research University «Belgorod State University»

Institute of Pharmacy, Chemistry and Biology

85, Pobedy St., Belgorod, 308000, Russian Federation

E-mail: tanyushka66@list.ru

The ingredients and technology of a mineralised toothpaste based on tea tree essential oil for caries prevention are developed. Data on how the selected constituents affect the oral cavity, restoring the balance of essential substances is presented.

Keywords: *caries, oral diseases, toothpaste, mineralization, caries prevention, tea tree essential oil.*

REFERENCES

1. Val'ne, ZH. Aromaterapiya. Profilaktika i lechenie zabolevanii. Saint-Peterburg: Izdatel'stvo Amrita-Rus'. 2018. 64 p. (in Russ)
2. Oral Health //World health organization: website. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/oral-health> (in Russ). (Accessed 14.02.2023)
3. Terekhova T. N., Lutskaya I. K. Systematic prevention of oral diseases in children. Ways and purposes of the prevention // Sovremennaya stomatologiya. 2015. N 1(60). P. 32-36. (in Russ)
4. Shashina E. A., Semenovych L. N., Makarova V. V., Kozeeva E. E. Hygienic aspects of dental caries and its prevention // Stomatologiya. 2016Vol. 95(5). P. 81-84. (In Russ.) DOI: 10.17116/stomat201695581-84
5. Ulitovsky S. B. Prevention of caries: neutralization of acids // Dentist-practitioner. 2015. N 2. P. 10–12. (in Russ).

УДК 620.22

ПРИМЕНЕНИЕ НАНОПОРОШКОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ**Блинова О.Ю.**, студ. 2 курса, **Вилисова М.А.**, студ. 2 курса, **Буданова Г.Ю.**, студ. 2 курсаРуководитель: **Недосекова Т.С.**, кандидат технических наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: olga.blinova@spcpu.ru

В данной работе рассматриваются возможности применения нанопорошков в медицине и фармацевтической промышленности. Проведен анализ основных типов нанопорошков, выпускаемых в настоящее время. Определены преимущества использования нанопорошков в фармацевтическом производстве. Благодаря новым технологиям появилась возможность лечения тяжелых заболеваний, а также гораздо упростили и удешевили производство ранее созданных препаратов.

Ключевые слова: *нанопорошки, фармацевтическая промышленность, характеристика, преимущества, основные типы нанопорошков, применение в медицине.*

Нанопорошки – один из многих наноматериалов. В настоящее время перспективы их практического использования являются предметом многочисленных исследований, так как они обладают совершенно новыми специфическими свойствами. Нанопорошки широко используются в медицине. Так, например, при лечении опухолевых заболеваний, они оказывают токсическое действие на опухолевые клетки, что обеспечивает почти 100% их гибель. Кроме этого, нанопорошки используются в фармации и косметологии, для изготовления имплантов, протезов, травматологических аппаратов.

Целью и задачами данной работы является ознакомление с понятием нанопорошки, изучением их свойств, их классификацией, а также определение возможности их использования в фармацевтической промышленности.

В настоящее время у нанопорошка есть несколько определений [1]:

- нанопорошок – твердое порошкообразное вещество искусственного происхождения, содержащее нанобъекты, агрегаты или агломераты нанобъектов либо их (смесь согласно определению Международной организации по стандартизации (ISO));

- ансамбль наночастиц;

- порошок, размер всех частиц которого менее 100 нм.

Специалисты говорят, что нанопорошки – это порошки измельченные до наноразмеров, при которых скачкообразно изменяются их свойства, поскольку простое измельчение до любых размеров ничего не дает (рис. 1).

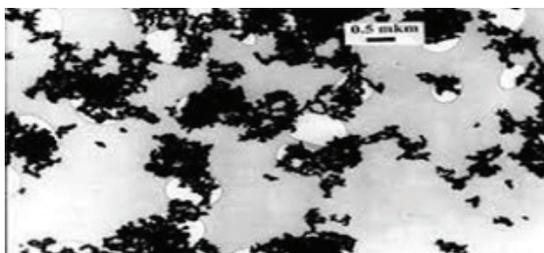


Рисунок 1. Нанопорошок меди (Cu)

Нанопорошки характеризуются:

- средним размером частиц и распределением частиц по размерам;
- средним размером кристаллитов и распределением кристаллитов по размерам;
- степенью агломерации частиц (слабая агломерация – связь частиц за счет взаимодействий типа ван-дер-ваальсовых, сильное агрегирование характеризуется сильными межчастичными связями); удельной площадью поверхности;
- химическим составом объема частиц;
- морфологией частиц;
- химическим составом поверхности;
- кристаллической структурой наночастиц;
- сыпучестью (текучестью);
- насыпной плотностью;
- цветом.

Нанопорошки – только один из многих имеющихся на сегодняшний день наноматериалов. Большинство из них, такие как, например, дендримеры, фуллерин, нанотрубки, нанопрокладки и нанопоры, производятся из ограниченного количества видов сырья. А нанопорошки можно производить из сотен различных материалов, в том числе печатать на 3D принтере, в этом заключается их большое преимущество.

Все наноматериалы, которые производятся в настоящее время, подразделяются на четыре группы: оксиды металлов, сложные оксиды (состоящих из двух и более металлов), порошки чистых металлов и смеси. Оксиды металлов составляют не менее 80% всей производимых порошков.

Применение нанотехнологий в фармации оказалось весьма плодотворным. В течение последних 10–15 лет на основе давно и хорошо известных лекарственных веществ (ЛВ) созданы препараты, обладающие новыми свойствами. Традиционные лекарственные формы не обеспечивают доставку ЛВ внутрь целевых клеток. Эту задачу могут решить наноносители, с помощью которых возможен целенаправленный транспорт ЛВ в орган-мишень или ткань-мишень, что является одним из базовых элементов технологии контролируемого высвобождения ЛВ. При длительной циркуляции наноносителей в кровяном русле содержащееся в них ЛВ защищается от инактивации, а его действие пролонгируется.

Наноносители могут быть двух видов:

Первый – наночастицы, представляющие монолитные, обычно сферические образования, которые содержат ЛВ по всей массе частицы или только на ее поверхности. Выделение ЛВ из наночастицы происходит постепенно с контролируемой скоростью. К наночастицам относятся также нанокристаллы, состоящие только из ЛВ, подвергнутого измельчению до соответствующих размеров, что позволяет им растворяться со скоростью, превышающей скорость растворения частиц более крупных размеров. Существуют липидные наночастицы (наноэмульсии) — разновидность жировых эмульсий для подачи лекарственных веществ.

Второй вид наноносителей — нанокапсулы. Это полые сферические контейнеры (толщина стенки ~10–30 нм), содержащие жидкую среду, в которой растворено ЛВ. Высвобождение ЛВ происходит за счет диффузии ЛВ через стенку нанокапсулы или в результате ее разрыва. Скорость высвобождения регулируется дизайном нанокапсул и способом их получения.

Применение в медицине:

- **Возможности онкологического лечения.** Рак является одной из ведущих причин смерти в мире, которая в 2020 г. унесла жизни почти 10 млн человек. Поэтому в настоящее время одно из ведущих направлений исследования является разработка нанотехнологий адресной доставки лекарственных препаратов при лечении опухолей. В исследовании [2] было доказано, что нанопорошок, состоящий из частиц Fe (C) – металлическое ядро, покрытое защитной пироуглеродной оболочкой – оказывает токсическое действие на опухолевые клетки и обеспечивает почти 100% их гибель.

- **Изготовление имплантов, протезов, травматологических аппаратов.** Остеоинтеграция – слияние костной ткани с небологическим материалом. В имплантологии применяется порошок титана (Ti), что объясняется биологической совместимостью этого металла и некоторых его сплавов с живой тканью (рис. 2) [3].



Рисунок 2. Титановый имплант для зуба

Нанопорошок гидроксиапатита (ГА), полученные осаждением из водных растворов солей в желатине, для изготовления нанокристаллической керамики для медицинских имплантатов и матриц, так как ГА является синтетическим аналогом минеральной составляющей костной ткани [4].

- **Направленная доставка лекарств.** Потенциал систем доставки лекарств, основанных на использовании НП, обусловлен значительными преимуществами, такими как: способность накапливаться в конкретных местах – мишенях в организме; уменьшение количества лекарства, необходимого для достижения определенной концентрации в непосредственной близости от мишени; снижение концентрации препарата в нецелевых участках, сводя к минимуму серьезные побочные эффекты [5]. Однако, для обеспечения эффективной доставки лекарств к потенциальным НП предъявляются строгие требования: низкая токсичность системы по отношению к организму; доступный способ нацеливания и ведения до целевой области; контролируемое биоразложение или выведение после процесса доставки; эффективная инкапсуляция лекарственных средств с возможностью загрузки большого объема лекарственного вещества; контролируемое высвобождение инкапсулированного лекарственного вещества в целевой области [6].

Порошки гидроксиапатита и $\text{SiO}_2 - \text{MnO}_2$ мезопористый НП диоксида кремния, допированный диоксидом марганца, полученный испарением импульсным электронным пучком в газе низкого давления могут быть использованы для доставки лекарственных препаратов в организм человека на клеточном уровне; нанопорошки серебра усиливают действие лекарств;

- Применяются в стоматологии и биомедицине для получения фотолюминесцентных меток.

Другие сферы применения:

- Металлическое серебро находит широкое применение во многих отраслях. Антибактериальные и противовирусные свойства серебра сделали его привлекательным для использования в косметологии и фармацевтике, а также в текстиль-

ной отрасли, в чистящих прокладках, стоматологии и в качестве санитарных покрытий. Экологический сектор проявил заинтересованность в использовании серебряных наночастиц в воздушных фильтрах и в качестве катализатора.

• Очистка сточных вод. Нанопорошок оксида вольфрама химически устойчив, стабилен, и в результате эксперимента [7] показал, что может эффективно и неоднократно применяться.

Заключение. Таким образом, сферы применения нанопорошков в современном мире очень разнообразны. Одни из основных – медицина и фармацевтика, уже созданы препараты, способные бороться со смертельным заболеванием – раком. Развивая технологии создания и получая нанопорошки в массовых количествах, человечество сможет создать новые лекарственные средства, а также усовершенствовать способы лечения, что позволит медицине подняться на еще одну ступень.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Словарь нанотехнологических и связанных с нанотехнологиями терминов / под ред. С. В. Калюжного. Москва: Физматлит. 2010. 528 с.
2. Ермаков А. Е., Антипов С. А., Дамбаев Г. Ц., Кокорев О. В., Сваровская Л. И. Наноразмерные носители противоопухолевых препаратов. Новые возможности в онкологическом лечении // Сибирский медицинский журнал. Иркутск. 2009. N 6. С. 45-49.
3. Газит Э. Нанобиотехнология: необъятные перспективы развития. Москва: Научный мир, 2011. 152 с.
4. Фомин А. С., Комлев В. С., Баринов С. М., Фадеева И. В., Ренгини К. Синтез нанопорошков гидроксипатита для медицинских применений // Перспективные материалы. Москва. 2006. N 2. С. 51-55.
5. Guillet-Nicolas R., Laprise-Pelletier M. [et al.]. Manganese-impregnated mesoporous silica nanoparticles for signal enhancement in MRI cell labelling studies // Nanoscale. 2013. Vol. 5(23). P. 11499-11511.
6. Arruebo M., Fernandez-Pacheco R. [et al.]. Magnetic nanoparticles for drug delivery // Nano today. 2007. Vol. 2(3). P. 22-32. [https://doi.org/10.1016/S1748-0132\(07\)70084-1](https://doi.org/10.1016/S1748-0132(07)70084-1)
7. Нарбекова Д. Д., Дербасова Н. М., Гавриш В. М. Исследование применения нанопорошка оксида вольфрама для очистки сточных вод // Энергетические установки и технологии. 2021. Т. 7 N 1. С. 142-145.

SUMMARY

APPLICATION OF NANOPOWDERS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Blinova O.U., 2nd year student, **Vilisova M.A.**, 2nd year student, **Budanova G.U.**, 2nd year student

Scientific supervisor: **Nedosekova T.S.**, Cand. of Technical Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: olga.blinova@spcpu.ru

In this work, we consider the possibilities of using nanopowders in medicine and the pharmaceutical industry. The analysis of the main types of nanopowders currently produced has been carried out. The advantages of using nanopowders in pharmaceutical production are determined. Thanks to new technologies, it has become possible to treat serious diseases, as well as to simplify and reduce the cost of the production of previously created drugs.

Keywords: *nanopowders, pharmaceutical industry, characteristics, advantages, main types of nanopowders, application in medicine.*

REFERENCES

1. Dictionary of nanotechnological and nanotechnology-related terms / ed. by S. V. Kalyuzhny. Moscow: Fizmatlit. 2010. 528 p. (in Russ)
2. Ermakov A. E., Antipov S. A., Dambaev G. Ts., Kokorev O. V., Swarovskaya L. I. Nanoscale carriers of antitumor drugs. New opportunities in oncological treatment // Siberian Medical Journal. Irkutsk. 2009. N 6. P. 45-49. (in Russ)
3. Gazit E. Nanobiotechnology: vast prospects for development. Moscow: Scientific World, 2011. 152 p. (in Russ)
4. Fomin A. S., Komlev V. S., Barinov S. M., Fadeeva I. V., Rengini K. Synthesis of hydroxyapatite nanopowders for medical applications // Promising materials. Moscow. 2006. N 2. P. 51-55. (in Russ)
5. Guillet-Nicolas R., Laprise-Pelletier M. [et al.]. Manganese-impregnated mesoporous silica nanoparticles for signal enhancement in MRI cell labelling studies // Nanoscale. 2013. Vol. 5(23). P. 11499-11511.
6. Arruebo M., Fernandez-Pacheco R. [et al.]. Magnetic nanoparticles for drug delivery // Nano today. 2007. Vol. 2(3). P. 22-32. [https://doi.org/10.1016/S1748-0132\(07\)70084-1](https://doi.org/10.1016/S1748-0132(07)70084-1)
7. Norbekova D. D., Dербасова N. M., Gavrish V. M. Investigation of the application of tungsten oxide nanopowder for wastewater treatment // Power plants and technologies. 2021. Vol. 7(1). P. 142-145. (in Russ)

УДК 615.32

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕДЕНЦОВ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ЗАМАНИХИ**Богомолова Е.А.**, студ. 3 курса (ORCID: 0000-0003-0814-8379)Руководитель: **Абросимова О.Н.**, канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-0274-0139)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: ekaterina.bogomolova@spcru.ru

Определены числовые показатели лекарственного растительного сырья (ЛРС) – заманихи высокой корня и подтверждено его качество. Разработан состав и технология леденцов на основе экстракта заманихи.

Ключевые слова: заманиха высокая, леденцы, экстракция, лекарственное растительное сырье, диаграмма Писикавы.

В современных условиях жизни с увеличением психоэмоциональной нагрузки на организм возрастает потребность в препаратах, оказывающих общетонизирующий эффект, стимулирующее действие на центральную нервную систему и функции организма в целом. В настоящее время применение фитопрепаратов в нашей стране постоянно растет [1]. Интерес представляют адаптогены растительного происхождения. Например, фитопрепараты на основе извлечений из заманихи высокой в большинстве стран используются для лечения синдрома хронической усталости. Они малотоксичны и практически не вызывают побочных эффектов. В китайской традиционной медицине применяется для лечения таких заболеваний, как невралгия, артериальная гипотензия, шизофрения, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и ревматизм [2].

Концентрация действующих веществ в леденцах, используемых чаще всего при воспалительных заболеваниях рта и горла, остается на уровне терапевтической дозы на протяжении всего времени воздействия на слизистые оболочки. Производство этой лекарственной формы отличается невысокой стоимостью и малыми затратами времени.

Целью работы является разработка состава и технологии леденцов на основе экстракта заманихи.

Материалы и методы. Для получения основы леденцов-плацебо использовали сахарозу (CAS №:57-50-1, АО «ВЕКТОН», Россия), сорбит (CAS №:50-70-4 АО «ВЕКТОН», Россия), мальтозную патоку (ОСТ 10-228-98, Рудов, Россия), лимонную кислоту (CAS №:77-92-9, АО «ВЕКТОН», Россия) и натрия гидрокарбонат (CAS №:144-55-8, АО «ВЕКТОН», Россия). Экстракт получали из лекарственного растительного сырья (ЛРС) заманихи высокой корня (*Orlopána elátus*) – изготовитель ООО «Русские корни». Числовые показатели ЛРС, такие как измельченность, общая зола, влажность, экстрактивные вещества определяли по методикам, описанным в ГФ XIV издания [3-6].

Получение извлечения из корней заманихи высокой проводили методом ультразвуковой экстракции (20 кГц) при температуре $25 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 10 минут. В качестве экстрагента использовался 70% раствор этилового спирта. Для очистки от балластных веществ полученные извлечения отстаивали при температуре 8-10 °C в течение 2 часов с последующей фильтрацией.

Леденцы-плацебо получали методом выливания карамельной массы с содержанием влаги около 1%, полученной смешением и увариванием компонентов основы.

Результаты и обсуждение. Первый этап научно-исследовательской работы заключался в определении основных числовых показателей (табл. 1) и проведении фитохимического анализа ЛРС с целью подтверждения доброкачественности и наличия основных биологически активных веществ (БАВ).

Таблица 1 – Числовые показатели заманихи высокой корня

№ п/п	Числовые показатели	Требования НД (ФС 42-314-72)	Опытные данные
1	Измельченность	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 8 мм, – не более 14 %	-
2		Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм, – не более 10 %	Не более 7 %
3	Содержание посторонних примесей	Органическая примесь – не более 0,5 %	-
4		Минеральная примесь – не более 1 %	-
5	Зола общая	Не более 10 %	Не более 4,13 %
6	Влажность	Не более 14 %	Не более 5,31%
7	Экстрактивные вещества, извлекаемые 70% этиловым спиртом	Не менее 10 %	Не менее 16 %

Качественные реакции на сапонины подтвердили наличие этой группы БАВ в ЛРС.

На втором этапе исследования в результате эксперимента были разработаны составы леденцов-плацебо, представленные в таблице 2. Оценка леденцов проводилась по показателю «Описание».

Таблица 2 – Составы леденцов-плацебо

№ п/п	Состав	Описание
1	Сахароза – 64,0 г Патока мальтозная – 16,0 мл Вода очищенная – 36 мл	Твердые, прозрачные, с гладкой поверхностью, сохраняют форму

№ п/п	Состав	Описание
2	Сорбит – 64,0 г Патока мальтозная – 16,0 мл Вода очищенная – 36 мл	Мягкие (как жевательная конфета), прозрачные, с шероховатой поверхностью, наблюдались пузырьки воздуха в карамельной массе, при хранении теряют форму
3	Сахароза – 87,5 г Лимонная кислота – 0,5 г Натрия гидрокарбонат – 0,5 г Вода очищенная – 37,5 мл	Твердые, прозрачные, с шероховатой поверхностью, липкие, при комнатной температуре полностью потеряли первоначальную форму
4	Сорбит – 45,0 г Патока мальтозная – 16,0 г Вода очищенная – 55 мл	Твердые, прозрачные, с гладкой поверхностью, нелипкие, сохраняют форму
5	Сорбит – 40 г Вода очищенная – 5 мл	Твердые, липкие, не держат форму
6	Сахароза – 64 г Патока мальтозная – 26 мл Вода очищенная – 26 мл	Твердые, прозрачные, с гладкой поверхностью, сохраняют форму
7	Сахароза – 60 г Патока мальтозная – 30 мл Вода очищенная – 10 мл	Твердые, прозрачные, с гладкой поверхностью, сохраняют форму

Наилучшими органолептическими свойствами обладает состав №6. Средняя масса леденцов-плацебо этого состава ($2,55 \pm 0,07$) г.

При разработке леденцов был проведен анализ рисков, определены и структурированы факторы, влияющие на технологический процесс, что является важной частью процесса трансфера технологии, а также основополагающей фазой предстоящей валидации оборудования и технологического процесса [7]. Результаты представлены в виде диаграммы Исикавы (рис. 1).

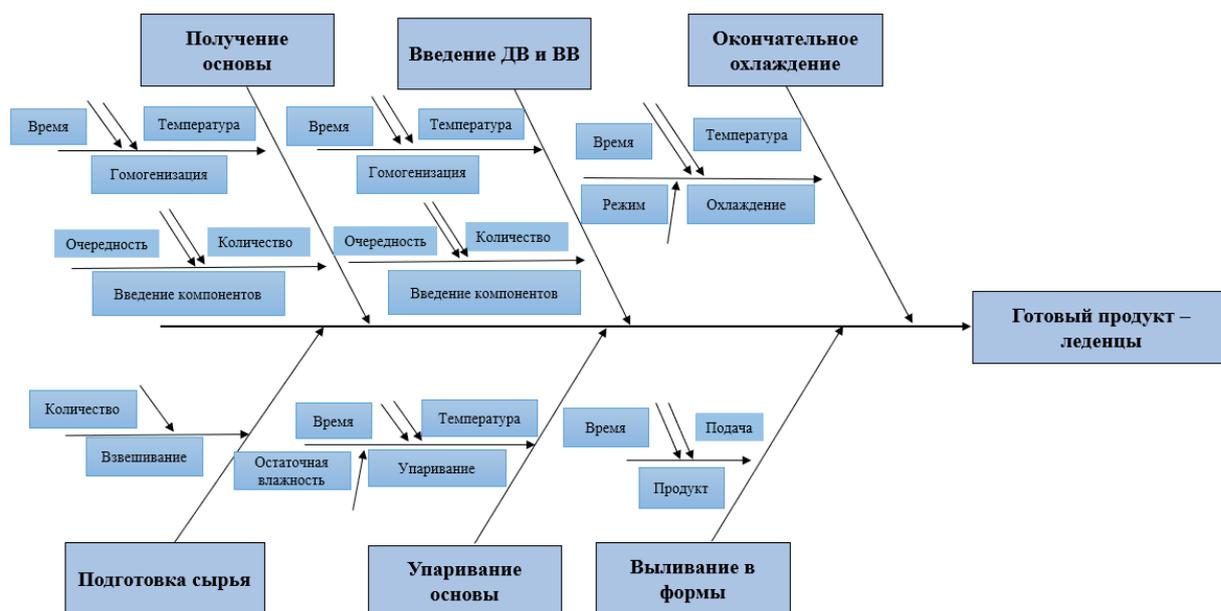


Рисунок 1. Диаграмма Исикавы

На заключительном этапе разработки леденцов в качестве активного вещества в состав плацебо будет вводиться экстракт заманихи высокой.

Заключение. В результате исследования определены числовые показатели ЛРС – заманихи высокой корней, подобраны условия получения экстракта и разработан состав и технология леденцов-плацебо, а также составлена причинно-следственная диаграмма (диаграмма Исикавы).

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Найда Н. М. Основные направления исследований лекарственных растений в СПбГАУ // Научное обеспечение развития АПК в условиях импортозамещения. 2019. С. 58-60.
2. Жестовская Е. С. [и др.]. Компонентный состав корней двух видов *Oploranax* (Araliaceae) // Химия растительного сырья. 2019. № 4. С. 233-242. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2019045219>.
3. ОФС.1.2.2.2.0013.15 Зола общая // Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. Москва, 2018. С. 981-982 URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/983/> (Дата обращения 15.02.2023)

4. ОФС.1.5.3.0004.15 Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах // Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. Москва, 2018. С. 2349-2354. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/535/> (Дата обращения 15.02.2023)
5. ОФС.1.5.3.0006.15 Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах // Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. Москва, 2018. С. 2356-2360. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/541/> (Дата обращения 15.02.2023)
6. ОФС.1.5.3.0007.15 Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов // Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. Москва, 2018. С. 2361-2364. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/547/> (Дата обращения 15.02.2023)
7. Абросимова О. Н., Буракова М. А. Масштабирование процесса гранулирования в условиях GMP тренинг-центра и оценка возможных рисков // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021. Т. 10. N 3. С. 131-137.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF LOLLIPOPS BASED ON OPLOPANAX ELATUS EXTRACT

Bogomolova E.A., 3rd year student (ORCID: 0000-0003-0814-8379)

Scientific supervisor: **Abrosimova O.N.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor (ORCID: 0000-0002-0274-0139)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: ekaterina.bogomolova@spcpcu.ru

The numerical indicators of medicinal plant raw material – oplopanax elatus root have been determined and its quality has been confirmed. The composition and technology of lollipops on the basis of the oplopanax elatus extract have been developed.

Keywords: *oplopanax elatus, lollipops, extraction, medicinal plant raw materials, Ishikawa diagram.*

REFERENCES

1. Naida N. M. The main directions of research of medicinal plants in St. Petersburg State Agrarian University // Scientific support for the development of the agro-industrial complex in the conditions of import substitution. 2019. P. 58-60. (in Russ).
2. Zhestovskaya Y. S., Vasilevskiy S. V., Aksenov A. V., Taranchenko V. F., Stavrianidi A. N., Shpigun O. A. Component composition of root in two species oplopanax (Araliaceae) // chemistry of plant raw material, N 4. 2019. P. 233-242. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2019045219>. (in Russ).
3. OPS.1.2.2.2.0013.15 Total ash // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 1. Moscow, 2018. P. 981-982 (in Russ). Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/983/> (Accessed 15.02.2023)
4. OPS.1.5.3.0004.15. Determination of authenticity, particle size and content of impurities in medicinal herbal raw materials and herbal medicinal preparations // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2. Moscow, 2018. P. 2349-2354. (in Russ). Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/535/> (Accessed 15.02.2023)
5. OPS.1.5.3.0006.15 Determination of the content of extractive substances in medicinal herbal raw materials and herbal medicinal preparations // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2. Moscow, 2018. P. 2356-2360. (in Russ). Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/541/> (Accessed 15.02.2023)
6. OPS.1.5.3.0007.15 Determination of humidity of medicinal herbal raw materials and herbal medicinal preparations // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2. Moscow, 2018. P. 2361-2364. (in Russ). Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/547/> (Accessed 15.02.2023)
7. Abrosimova O. N., Burakova M. A. Scaling the granulation process under the conditions of a GMP training center and assessing possible risks. Development and registration of medicines. 2021. Vol. 10(3). P. 131-137. (in Russ).

УДК 66.011

РАЗРАБОТКА И МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКТИВНОЙ ДИСТИЛЛЯЦИИ

Бутомо Т.В., маг. 2 года обучения

Руководитель: **Сорокин В.В.**, к.ф.н., зав. каф. процессов и аппаратов химической технологии

(ORCID: 0000-0002-7262-0941)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: butomo.timur@pharmminnotech.com

Процессы дистилляции наряду с прочими массообменными процессами являются одними из ведущих в области разделения многокомпонентных систем, а их разработка зачастую сопряжена с трудоемкими расчетами, на выполнение которых может быть потрачено много времени. Облегчить задачу может применение инструментов компьютерного моделирования, позволяющих автоматизировать большое количество аспектов проектирования оборудования и техноло-

гического процесса. В данной работе рассматривается моделирование процесса промышленной абсолютизации спирта методом экстрактивной дистилляции в присутствии глицерина с помощью пакета программного обеспечения Aspen.

Ключевые слова: компьютерное моделирование, экстрактивная дистилляция, этанол, глицерин, термодинамическая модель, NRTL.

Процессы разделения являются неотъемлемой частью промышленной химической обработки для выделения и очистки органических соединений. Среди множества доступных методов разделения дистилляция является наиболее распространенной. При дистилляции компоненты жидкой смеси разделяются за счет разницы температур кипения. Температура кипения характеризует, насколько легко компонент испаряется. Летучие жидкости имеют низкую температуру кипения, в то время как менее летучие жидкости – высокую. Однако энергия, необходимая для испарения молекулы любой жидкости, довольно постоянна независимо от температуры кипения [1].

Существует несколько различных видов проведения процесса дистилляции, которые различаются либо этапами, либо условиями, в которых проводится разделение. Они включают:

- периодическую дистилляцию,
- непрерывную дистилляцию,
- паровую отгонку,
- дистилляцию в высоком вакууме,
- реактивную дистилляцию,
- экстрактивную дистилляцию,
- азеотропную дистилляцию,
- дистилляцию при переменном давлении [1].

В классической экстрактивной дистилляционной установке азеотропообразующие компоненты подают в экстрактивную колонну над входным потоком разделяемой смеси. Один из этих образующих азеотроп компонентов отводится в верхнюю часть колонны, а другой вместе с азеотропообразователем образует кубовый остаток. Во второй колонне разделяющий агент отделяется от второго компонента сырья и рециркулируется в первую колонну. Разделение во второй колонне облегчается, когда существует большая разница температур кипения высококипящего азеотропообразователя и второго исходного компонента и в смеси не образуются дополнительные азеотропы. Однако с помощью экстрактивной дистилляции иногда трудно получить продукт высокой чистоты [2].

Недостатком экстрактивной дистилляции является большее количество степеней свободы по сравнению с простой установкой дистилляции. В простой дистилляционной установке единственными степенями свободы являются флегмовое число, количество ступеней и ступень подачи дистилляционной колонны. Для экстрактивной дистилляции выбор азеотропообразователя и его расход включают дополнительные степени свободы. Таким образом, разработка процесса на основе моделирования отягощается дополнительными трудностями, особенно когда необходимо оценить большое количество вариантов разделяющего агента [2].

Одним из применений экстрактивной дистилляции в промышленности может являться абсолютизация этилового спирта. Как известно, этанол в смеси с водой образует азеотропную смесь при концентрации спирта равной 96% (по массе), кипящую при температуре 78°C. Следовательно, классическим методом дистилляции в одной колонне невозможно получить этиловый спирт с концентрацией выше 96%. Однако добиться повышения концентрации возможно при помощи экстрактивной дистилляции с использованием двух последовательно подключенных колонн (колонны дегидратации и колонны восстановления), работающих в режиме рециркуляции [3]. Как было сказано ранее, разработка и моделирование такого процесса вручную является чрезвычайно трудоемким процессом ввиду высокого количества степеней свободы. Решение же данной проблемы с использованием инструментов компьютерного моделирования несколько упрощает задачу.

В последнее время для моделирования, оптимизации и имитации сложных процессов, таких как экстрактивная дистилляция, используется несколько инструментов моделирования процессов. Такие программы, как ChemCAD, Matlab и Aspen Plus, являются одними из этих распространенных пакетов программного обеспечения для моделирования. Основным преимуществом Aspen Plus является высокая гибкость в отношении различных конфигураций процессов, что позволяет оптимизировать различные условия процесса и определять их ограничения с учетом этих условий. Кроме того, с помощью этой программы могут быть разработаны различные технологические концепции, а также присутствует возможность технико-экономического анализа.

Общий принцип работы с пакетом AspenPlus немногим отличается от других инструментов компьютерного моделирования. Для решения задачи необходимо выполнить следующие основные шаги:

- выбор компонентов из базы данных;
- выбор термодинамической модели для решения поставленной задачи;
- ввод начальных данных, необходимых для расчета согласно выбранной термодинамической модели;
- построение аппаратурной схемы процесса;
- изменение параметров процесса;
- проведение расчета;

Для наглядности визуализации результатов расчета, данные могут быть представлены в виде таблицы значений, а также в виде графика с возможностью пользовательской настройки.

Рассматривая конкретную задачу абсолютизации этилового спирта методом экстрактивной дистилляции в присутствии глицерина необходимо определить, какая из термодинамических моделей расчета, представленных в Aspen Plus, наиболее приемлема для данной ситуации. Одно из подходящих моделей расчета является модель NRTL (non-random two-liquid).

Модель NRTL представляет собой модель локального состава, иными словами, она основана на предположении о том, что концентрация одного компонента вблизи молекулы другого отличается от концентрации в ядре смеси. Различие в концентрациях возникает ввиду различия энергии взаимодействия молекул одного компонента между собой и молекул двух различных компонентов друг с другом. Эта модель основана на следующем соотношении для избыточной энергии Гиббса:

$$\frac{g_E}{RT} = x_1 x_2 \left(\frac{\tau_{21} G_{21}}{x_1 + x_2 G_{21}} + \frac{\tau_{12} G_{12}}{x_2 + x_1 G_{12}} \right),$$

где g_E – избыточная энергия Гиббса, $\frac{\text{Дж}}{\text{моль}}$;

R – универсальная газовая постоянная, $\frac{\text{Дж}}{\text{моль} \cdot \text{К}}$;
T – температура, К;

x_1, x_2 – молярные доли компонентов.

Параметры G и τ выражаются следующим образом:

$$\begin{aligned} \tau_{12} &= \frac{b_{12}}{RT} \\ \tau_{21} &= \frac{b_{21}}{RT} \\ G_{12} &= e^{-\alpha_{12}\tau_{12}} \\ G_{21} &= e^{-\alpha_{21}\tau_{21}} \end{aligned}$$

где b_{12}, b_{21} – параметры, характеризующие разность энергий взаимодействия молекул разных компонентов и молекул одного компонента;

α_{12}, α_{21} – параметры, характеризующие упорядоченность положения частиц двух компонентов относительно друг друга.

Наличие параметров упорядоченности α_{12} и α_{21} позволяет использовать модель NRTL для расчета систем с неидеальным поведением. По мере увеличения значений параметров возрастает «неидеальность» системы: повышается вклад стерического эффекта, водородных связей и т.д. При равенстве параметров нулю предполагается полное соответствие поведения системы с идеальным, а модель сводится к модели коэффициентов активности Маргулеса [4].

Коэффициенты активности γ_1 и γ_2 в рамках модели NRTL описываются следующей зависимостью:

$$\begin{aligned} \ln \gamma_1 &= x_2^2 \left(\tau_{21} \left(\frac{G_{21}}{x_1 + x_2 G_{21}} \right)^2 + \frac{\tau_{12} G_{12}}{(x_2 + x_1 G_{12})^2} \right) \\ \ln \gamma_2 &= x_1^2 \left(\tau_{12} \left(\frac{G_{12}}{x_2 + x_1 G_{12}} \right)^2 + \frac{\tau_{21} G_{21}}{(x_1 + x_2 G_{21})^2} \right) \end{aligned}$$

Для расчета термодинамических характеристик паровой фазы используется корреляция Гайдена-О’Коннела, дополняющая модель NRTL [5].

Корреляция Гайдена-О’Коннела позволяет вычислять линейные коэффициенты вириального разложения уравнения состояния газа [6]. Вириальное разложение уравнения состояния газа представляет собой зависимость макроскопических характеристик газа (давление и температура) от его молярной плотности в виде степенного ряда. Ниже представлен общий вид вириального разложения уравнения состояния газа:

$$\begin{aligned} PV &= nRT \\ P &= \frac{n}{V} RT \\ P &= \rho RT \end{aligned}$$

где P – давление газа, Па;

V – объем газа, м³;

n – количество вещества, моль;

R – универсальная газовая постоянная, $\frac{\text{Дж}}{\text{моль} \cdot \text{К}}$;

T – температура газа, К;

ρ – молярная плотность газа, $\frac{\text{моль}}{\text{м}^3}$.

Для получения вириального разложения вводится переменная Z, обозначающую фактор компрессии, отвечающий за меру отклонения поведения реального газа от идеального [6, 7]:

$$Z = \frac{P}{\rho RT}$$

Само вириальное разложение имеет следующий вид:

$$Z = \frac{P}{\rho RT} = \sum_{i=0}^{\infty} a_i \rho^i$$

где a_i – вириальные коэффициенты i-й степени.

Корреляция Гайдена-О'Коннела ограничивается вириальным коэффициентом первой степени (линейным вириальным коэффициентом), вследствие чего, уравнение, решаемое при помощи метода Гайдена-О'Коннела приобретает следующий вид [7]:

$$Z = \frac{P}{\rho RT} = a_0 + a_1\rho$$

Принимая во внимание предположение, что при высоком разрежении (при низких молярных плотностях) поведение всех газов описывается уравнением состояния идеального газа (уравнением Клапейрона-Менделеева), первый вириальный коэффициент является константой равной 1. Конечная форма уравнения имеет вид:

$$Z = \frac{P}{\rho RT} = 1 + a_1\rho$$

Все коэффициенты вириального разложения, в частности, коэффициент первой степени, являются функциями температуры газа. Корреляция Гайдена-О'Коннела основывается на предположении об экспоненциальной зависимости линейного коэффициента вириального разложения от температуры [7].

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность
- 61.01.00 Общие вопросы химической технологии и химической промышленности
- 61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств
- 61.55.09 Сырье и вспомогательные материалы

ЛИТЕРАТУРА

1. Erickson A. Extractive distillation: What is it and when should it be used? // Processing Magazine. 2021. Available at: <https://www.processingmagazine.com/home/article/21241815/extractive-distillation-what-is-it-and-when-should-it-be-used> (Accessed: 20.03.2023)
2. Kossack K. Kraemer R. A systematic synthesis framework for extractive distillation processes // Chemical Engineering Research and Design. 2008. Vol. 86(7). P. 781-792.
3. Gil I., Garcia L., Rodriguez G. Simulation of ethanol extractive distillation with mixed glycols as separating agent // Brazilian Journal of Chemical Engineering. 2014. Vol. 3(1). P. 259-279
4. Prausnitz J., Lichtenthaler R., de Azevedo E. Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria // Prentice Hall. 1999.
5. Usosky D., Kyengsu K., Jong-Ho M. Isobaric Vapor–Liquid Equilibria for the Formic Acid–N-methyl-2-pyrrolidone Binary System at 50, 20, and 10 kPa and Modeling Using the NRTL-HOC and PC-SAFT Models // Journal of Chemical & Engineering Data. 2021. Vol. 65(12). P. 4516-4525.
6. Iglesias-Silva G. A., Hall K. R. An Equation for Prediction and or Correlation of Second Virial Coefficients // Industrial & engineering chemistry research. 2001. Vol. 40(8). P. 1968-1974.
7. Stein F. P., Miller E. J. Extension of the Hayden-O'Connell correlation to the second virial coefficients of some hydrogen-bonding mixtures // Industrial & Engineering Chemistry Process Design and Development. 1980. Vol. 19(1). P. 123-128.

SUMMARY

EXTRACTIVE DISTILLATION PROCESS' DEVELOPMENT AND SIMULATION

Butomo T.V., 2nd year undergraduate

Scientific supervisor: **Sorokin V.V.**, Candidate of Pharmacy science, department head (ORCID: 0000-0002-7262-0941)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: butomo.timur@pharminnotech.com

Distillation processes as well as other mass transfer processes are one of the most important in the field of separation and purification, however their development is often associated with labor-intensive and time-consuming calculations. Given task can be made easier with the help of computer simulation tools, which allow users to automate a significant amount of process' and equipment's design. As an example, this article demonstrates the computer-aided simulation of ethanol absolutization via extractive distillation with glycerol as a solvent using Aspen software.

Keywords: *computer simulation, extractive distillation, ethanol, glycerol, thermodynamic model, NRTL*

REFERENCES

1. Erickson A. Extractive distillation: What is it and when should it be used? // Processing Magazine. 2021. Available at: <https://www.processingmagazine.com/home/article/21241815/extractive-distillation-what-is-it-and-when-should-it-be-used> (Accessed: 20.03.2023)
2. Kossack K. Kraemer R. A systematic synthesis framework for extractive distillation processes // Chemical Engineering Research and Design. 2008. Vol. 86(7). P. 781-792.

3. Gil I., Garcia L., Rodriguez G. Simulation of ethanol extractive distillation with mixed glycols as separating agent // Brazilian Journal of Chemical Engineering. 2014. Vol. 3(1). P. 259-279
4. Prausnitz J., Lichtenthaler R., de Azevedo E. Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria // Prentice Hall. 1999.
5. Usosky D., Kyengsu K., Jong-Ho M. Isobaric Vapor–Liquid Equilibria for the Formic Acid–N-methyl-2-pyrrolidone Binary System at 50, 20, and 10 kPa and Modeling Using the NRTL-HOC and PC-SAFT Models // Journal of Chemical & Engineering Data. 2021. Vol. 65(12). P. 4516-4525.
6. Iglesias-Silva G. A., Hall K. R. An Equation for Prediction and or Correlation of Second Virial Coefficients // Industrial & engineering chemistry research. 2001. Vol. 40(8). P. 1968-1974.
7. Stein F. P., Miller E. J. Extension of the Hayden-O'Connell correlation to the second virial coefficients of some hydrogen-bonding mixtures // Industrial & Engineering Chemistry Process Design and Development. 1980. Vol. 19(1). P. 123-128.

УДК 615.071

ПЕРСПЕКТИВА РАЗРАБОТКИ СОСТАВА ГЕЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО С ЭКСТРАКТАМИ ШАЛФЕЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО (*SALVIA OFFICINALIS* L.) И НОГОТКОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ (*CALENDULA OFFICINALIS* L.) (ОБЗОР)

Волкова А.С., студ. 4 года обучения

Руководитель: Шебитченко Т.С., ст. преподаватель кафедры ПТЛП (ORCID: 0000-0003-1423-4492)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: lyudmila.volkova@spcpcu.ru

Рассмотрена перспектива разработки состава геля лекарственного ветеринарного с экстрактами шалфея лекарственного (*Salvia officinalis* L.) и календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.). Выполнен обзор составов гелей, содержащих спиртовые растительные экстракты. По результатам обзора выполнен подбор теоретического состава геля, а именно гелеобразователя и прочих вспомогательных веществ, с учетом специфики добавления в гель спиртовых экстрактов, применения препарата для заживления ран и использования его в ветеринарной практике.

Ключевые слова: шалфей, календула, гель, растительные экстракты, ветеринария, фитопрепараты.

Фитопрепараты занимают важное место на рынке ветеринарных препаратов. Около 9% от числа всех лекарственных препаратов, зарегистрированных для ветеринарного применения в России, имеют растительную основу. Среди ветеринарных препаратов распространены препараты для лечения заболеваний кожи [1]. В таких условиях рынка разработка геля для заживления ран с добавлением растительных экстрактов – перспективна. Так как рынок одновременно не перегружен подобными предложениями и нуждается в подобных препаратах.

Цель работы – рассмотреть перспективу разработки состава геля ветеринарного с добавлением экстрактов шалфея лекарственного (*Salvia officinalis* L.) и календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.).

Задачи работы:

1. Подобрать гелеобразователь для геля на основе спиртового извлечения.
2. Подобрать вспомогательные вещества, такие, как консервант, активатор гелеобразователя, регулятор рН.
3. Сделать вывод о перспективности состава геля, предлагаемого к разработке.

Календула лекарственная (*Calendula officinalis* L.) и шалфей лекарственный (*Salvia officinalis* L.) представляют большой интерес для производителей лекарственных препаратов, так как содержат в своем составе большое количество биологически-активных веществ. В экстракте календулы содержатся такие вещества, как: флавоноиды и каратиноиды, обладающие противовоспалительным, антиоксидантными свойствами [2]. В экстракте шалфея содержатся флавоноиды и дубильные вещества, обладающие антимикробной активностью и противовоспалительным действием [3, 4]. При комбинации данных экстрактов, предполагается благоприятное влияние на процесс заживление раны, во время восстановительной фазы. Во время данной фазы, начинающейся через 3-5 дней после получения повреждения, рана уже не подвержена риску микробного заражения [5]. Следовательно, к мази, перспективы разработки которой рассматриваются в данной работе, не будет предъявляться требование по ОФС «Стерильность» [6].

В качестве лекарственной формы был выбран гель, так как данная лекарственная форма отличается быстрым впитыванием, что удобно при применении в ветеринарной практике, потому что решает проблему перевязок крупного скота, а также слизывания животными мази. А значит в такую лекарственную форму нет необходимости добавлять вещества, предотвращающие слизывание животными лекарства, что удешевляет состав и упрощает технологию производства.

Для придания гелю необходимых структурно-механических свойств, необходимо введение в его состав гелеобразователя. На рынке представлено большое количество различных гелеобразователей. Таких, как: карбополы, метилцеллюлоза, полиэтиленгликоли, камеди. Необходимо подобрать гелеобразователь с учетом предполагаемого состава на основе спиртовых экстрактов календулы лекарственной и шалфея лекарственного. Следует подобрать гелеобразователь, который будет удовлетворять следующим требованиям:

1. Гелеобразователь должен выполнять свои функции при производстве геля на основе спиртовых растительных экстрактов.

2. Водородный показатель для наружных мазей, в том числе для данной заживляющей мази, должен быть в пределах от 5,5 до 6,5 [7].

3. Основа геля не должна мешать процессу заживления.

Один из гелеобразователей, применение которого возможно вместе с спиртовым экстрактом – камедь. Существует несколько видов камедей, используемых в фармацевтической промышленности. Рассмотрим ксантановую камедь в качестве гелеобразователя для предполагаемого состава геля. При использовании ксантановой камеди лучшая вязкость наблюдалась в геле с растительным спиртоводным экстрактом при концентрации гелеобразователя 3%. Водородный показатель при этом был равен от 6 до 8. Верхняя граница значения выходит за пределы необходимого для предполагаемого геля. Следовательно, при использовании ксантановых камедей необходимо будет при превышении рН довести его до требуемого уровня с помощью небольшого количества регулятора рН.

Также для процесса гелеобразования можно использовать гидроксипропилцеллюлозу, гели с концентрацией которой 2% обладают наилучшей вязкостью, по сравнению, как с меньшей концентрацией, так и с ксантановой камедью. Однако водородный показатель гелей с гидроксипропилцеллюлозой в составе колеблется от 5,5 до 8,5, что также возможно потребует добавления небольшого количества регулятора рН [8].

Стоит отметить, что ксантановую камедь и гидроксипропилцеллюлозу используют преимущественно для производства фитогелей, с добавлением водных извлечений из растительного сырья. А для производства гелей с основанием в виде спиртоводного экстракта преимущественно используют полимерные гелеобразователи. Например, полиэтиленгликоль и редкосшитые акриловые полимеры. При сравнении полиэтиленгликоля и ареспола, было обнаружено, что ареспол благоприятнее влияет на заживление тканей. При нанесении мазей «пустышек», полиэтиленгликоль оказал негативное влияние на заживление раны в первые дни после проведения операции, а ареспол напротив показал усиление заживления по сравнению с раной, заживавшей без применения мазей. На 4-е, 7-е и 8-е сутки в приведенном эксперименте ареспол благоприятно повлиял на заживление, усилив его [9]. Именно заживление после 3-5 суток при переходе процесса в восстановительную фазу и предполагается с помощью геля, перспективность которого оценивается в данной работе.

Также при проведении исследования влияния основ для гелей на антимикробные свойства спиртоводного извлечения шалфея, было обнаружено, что наиболее позитивно действует в качестве гелеобразователя карбопол. Мази на основе карбопола и полиэтиленоксида-400, а также карбопола и глицерина, наиболее хорошо показали утнетающее действие на тест-микроорганизмы [10].

Также известно, что ареспол в составе благоприятно влияет на высвобождение каратиноидов, содержащихся в спиртоводном извлечении календулы лекарственной [11].

Учитывая влияние ареспола на заживление и карбопола на усиление антимикробных свойств экстракта шалфея, можно сделать вывод, что в качестве гелеобразователя целесообразнее всего выбрать редкосшитый акриловый полимер.

Гелеобразование при использовании редкосшитых акриловых полимеров, работает по технологии изменения водородного показателя, за счет изменений при более высоком рН структуры полимера [12]. Добавление в состав соединений с щелочным рН может не только катализировать процесс гелеобразования, но и позволить сохранять водородный показатель в необходимых рамках, в пределах от 5,5 до 6,5, так как полимеризация и гелеобразование начинаются уже при рН 6, а при увеличении данного показателя, вязкость редкосшитых акриловых полимеров практически не изменяется [13].

Таким образом, при применении ареспола в качестве гелеобразователя, выполняются все три требования, предлагаемые выше, как необходимые для геля, перспективность разработки которого рассматривается в данной работе. Ареспол подходит для использования вместе с спиртовыми экстрактами, позволяет находиться в рамках необходимого водородного числа и не только не мешает заживлению ран, но и оказывает положительное влияние на данный процесс.

Еще одним аргументом в пользу выбора ареспола является наличие в Российской Федерации площадок, где производится данное вспомогательное вещество. При добавлении в состав именно этого редкосшитого акрилового полимера, не возникнет такой распространенной в 2023 году проблемы, как импортозависимость.

Чтобы завершить подбор гелеобразователя, необходимо определить предполагаемую наилучшую концентрацию. Так как от концентрации ареспола зависят реологические свойства получаемого геля. Не подходят, как слишком маленькие, так и слишком большие значения. Так как в первом случае гель будет слишком жидким, что затруднит его нанесение на поверхность кожи, особенно в случае с использованием препарата в ветеринарных целях. А во втором – слишком густым, из-за чего возникнут проблемы с впитываемостью при температуре кожи и извлечением геля из тары.

Также существует зависимость между гелями с использованием ареспола и активатором гелеобразования. Гидроксид натрия показал лучшие результаты вязкости при активации им ареспола, а концентрация ареспола 1% показала наилучшие показатели вязкости [14].

Так как рН обеспечивается гидроксидом натрия, дополнительный регулятор рН добавлять в состав нет необходимости. За счет производства геля на основе экстрактов с концентрацией спирта 70% и 50%, а также антимикробных свойств спиртоводного извлечения шалфея, нет необходимости добавления в состав геля консервантов, так как получаемый лекарственный препарат и без консервантов будет являться неблагоприятной средой для роста и размножения микроорганизма [15].

Наиболее перспективным, учитывая выводы, представленные в данной работе, является гель со следующим составом:

- Спиртоводное извлечение календулы лекарственной;
- Спиртоводное извлечение лекарственного;
- Ареспол;
- Гидроксид натрия.

Заключение. Таким образом, был предложен для дальнейшей разработки состав геля, содержащий спиртовые экстракты календулы лекарственной и шалфея лекарственного, в качестве действующих веществ. Был подобран гелеобразователь, с учетом использования спиртовых экстрактов и доступности на российском рынке вспомогательного вещества. Были проанализированы предполагаемые реологические и фармакологические свойства предложенной для получения основы, были выбраны оптимальная концентрация и активатор гелеобразователя и приведен состав, предлагаемый к дальнейшей разработке в экспериментальной работе.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Веретенникова В. С. [и др.]. Фитопрепараты и фитотерапия в ветеринарии // Вестник Омского государственного аграрного университета. 2019. N 3 (35). С. 37-45.
2. Варфоломеева К. В. [и др.]. Фармакологические средства на основе календулы лекарственной (*Calendula Officinalis* L.): перспективы применения в ветеринарной медицине // Вестник Омского государственного аграрного университета. 2021. N 4 (44). С. 81-101.
3. Ghorbani A., Esmacilizadeh M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components // Journal of Traditional and Complementary Medicine. 2017. Vol. 7(4). P. 433-440. DOI: doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.12.014
4. Боев И. А. [и др.]. Действие *Salvia Officinalis* L. и *Fucus Vesiculosus* L. на жизнеспособность микроорганизмов // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора А. А. Туревского. 2014. С. 47-48.
5. Дылько Е. А. Биология заживления ран // Ветеринарный Петербург. 2018. N 5.
6. ОФС.1.2.4.0003.15 Стерильность // Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIII изд. Т. I. Москва, 2018. С. 924-946. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol1/#924> (Дата обращения: 28.02.2023)
7. Молохова Е. И., Липин Д. Е., Володин В. В. Выбор композиции для ранозаживляющей мази на основе фитоэкдистероидов // Современные проблемы науки и образования. 2014. N 1. С. 370-370.
8. Бавикина М. А. [и др.]. Исследования по разработке состава комбинированного вагинального геля с экстрактом шишек хмеля // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2015. N 3. С. 34-37.
9. Байтукалов Т. А., Богословская О. А., Глущенко Н. Н. Изучение регенерирующих свойств мазевых и гелевых основ на модели экспериментальных полнослойных ран // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2004. N 4. С. 248-252.
10. Хаджиева З. Д. [и др.]. Обоснование выбора вспомогательных веществ гелей с фитокомплексами крапивы двудомной и шалфея лекарственного // Современные проблемы науки и образования. 2014. N 6. С. 1786-1786.
11. Абизов Е. А., Бардаков А. И., Бабаскин В. С. Мягкие лекарственные формы на основе масла семян лоха // Фармация. 2012. N 1. С. 34-36.
12. Аюпова Р. Б. [и др.]. Карбомеры и мягкие лекарственные формы на их основе // Хабаршысы. 2013. С. 57.
13. Семкина О. А., Суслина С. Н., Краснюк И. И. Обоснование состава геля Эвкалимина на основе сравнительного изучения реологических параметров редкосшитых акриловых полимеров // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2004. N 4. С. 216-222.
14. Слюсар О. И. [и др.]. Разработка и доклинические исследования мягких лекарственных форм левомецитина и метилурацила на основах с аресполом // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2004. N 4. С. 230-235.
15. Аминова М. З., Кароматов И. Д. Антибактериальные и противовоспалительные свойства лекарственного растения шалфей // Биология и интегративная медицина. 2018. N 10. С. 41-55.

SUMMARY

PERSPECTIVE OF DEVELOPING THE COMPOSITION OF VETERINARY GEL WITH THE ADDITION OF EXTRACTS OF *SALVIA OFFICINALIS* L. AND *CALENDULA OFFICINALIS* L. (REVIEW)

Volkova L.S., U.G. 4th year student

Scientific supervisor: Shebitchenko T.S., senior lecturer (ORCID: 0000-0003-1423-4492)

St.Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Professor Popov str., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: lyudmila.volkova@spcpu.ru

The prospect of developing the composition of a medicinal veterinary gel with extracts of *Salvia officinalis* L. and *Calendula officinalis* L. is considered. A review of the compositions of gels containing alcoholic herbal extracts has been made. Based on the results of the review, the selection of the theoretical composition of the gel, namely the gelling agent and other excipients, was made, considering the specifics of adding alcohol extracts to the gel, the use of the drug for wound healing and its use in veterinary practice.

Keywords: *sage, calendula, gel, herbal extracts, veterinary, phytopreparation.*

REFERENCES

1. Veretennikova V. S. [et al.]. Phytopreparations and phytotherapy in veterinary medicine // Bulletin of Omsk State Agrarian University. 2019. Vol. 3(35). P. 37-45. (in Russ)
2. Varfolomeeva K. V. [et al.]. Pharmacological agents based on calendula *Officinalis* L.: prospects of application in veterinary medicine // Bulletin of Omsk State Agrarian University. 2021. Vol. 4(44). P. 81-101. (in Russ)
3. Ghorbani A., Esmailizadeh M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components // Journal of Traditional and Complementary Medicine. 2017. Vol. 7(4). P. 433-440. DOI: doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.12.014
4. Boev I. A. [et al.]. The effect of *Salvia Officinalis* L. and *Fucus Vesiculosus* L. on the viability of microorganisms // Materials of the conference of students and young scientists dedicated to the memory of Professor A. A. Turevsky. 2014. P. 47-48. (in Russ)
5. Dylko E. A. Biology of wound healing // Veterinary Petersburg. 2018. N 5. (in Russ)
6. OFS.1.2.4.0003.15 Sterility // State Pharmacopoeia of the Russian Federation / Ministry of Health of the Russian Federation. XIII ed. Vol. I. Moscow, 2015. P. 924-946. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol1/#924> (Accessed: 28.02.2023) (in Russ).
7. Malakhova E. I., Lipin D. E., Volodin V. V. Choosing a composition for wound healing ointment based on phytoecdysteroids // Modern problems of science and education. 2014. N 1. P. 370-370. (in Russ)
8. Bavykina M. L. [et al.]. Studies on the development of the composition of combined vaginal gel with the extract of hop cones // Actual issues of pharmaceutical and medical science and practice. 2015. N 3. P. 34-37. (in Ukr)
9. Baitukalov T. A., Bogoslovskaya O. A., Glushchenko N. N. Study of regenerating properties of ointment and gel bases on the model of experimental full-layer wounds // Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine. 2004. N 4. P. 248-252. (in Russ)
10. Hadzhiyeva Z. D. [et al.]. Substantiation of the choice of excipients of gels with phytocomplexes of dioecious nettle and medicinal sage // Modern problems of science and education. 2014. N 6. P. 1786-1786. (in Russ)
11. Abizov E. A., Bardakov A. I., Babaskin V. S. Soft dosage forms based on sucker seed oil // Pharmacy. 2012. N 1. P. 34-36. (in Russ)
12. Ayupova R. B. [et al.]. Carbomers and soft dosage forms based on them // Khabarshysy. 2013. P. 57. (in Russ)
13. Semkina O. A., Suslina S. N., Krasnyuk I. I. Substantiation of the composition of Eucalymine gel based on a comparative study of rheological parameters of rare-sewn acrylic polymers // Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine. 2004. N 4. P. 216-222. (in Russ)
14. Slyusar O. I. [et al.]. Development and preclinical studies of soft dosage forms of levomycetin and methyluracil based on arespol // Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine. 2004. N 4. P. 230-235. (in Russ)
15. Aminova M. Z., Karamatov I. D. Antibacterial and anti-inflammatory properties of the medicinal plant sage // Biology and integrative medicine. 2018. N 10. P. 41-55. (in Russ)

УДК 66:661.122

АНАЛИЗ ТЕНДЕНЦИЙ РАЗВИТИЯ КОНСТРУКЦИЙ БАРАБАННЫХ СМЕСИТЕЛЕЙ ДЛЯ СЫПУЧИХ МАТЕРИАЛОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Воробьев М.А., студ. 3 курса

Руководитель: Рубцова Л.Н., канд. фарм. наук, доцент кафедры процессов и аппаратов химической технологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: maksim.vorobev@spcru.ru

Был проведен патентный поиск и рассмотрены конструкции барабанных смесителей для сыпучих материалов, и проведен анализ тенденций развития типовых моделей конструкций барабанных смесителей в фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: *смесители сыпучих материалов, барабанные смесители, сухое смешивание, твердые лекарственные формы.*

Приготовление гомогенной смеси из разных гетерогенных компонентов является одной из основных задач, встречающихся в фармацевтической промышленности. Процессы смешивания и перемешивания встречаются повсеместно от крупномасштабного многотоннажного производства до тонкого химического синтеза. Каждый процесс направлен на получение различных результатов, но общим для них всех является применение того или иного типа механического оборудования для смешивания различных материалов.

При смешивании твердых сыпучих веществ, так называемом сухом смешивании, твердые вещества превращаются в пыль, будучи до смешивания зернистыми или порошкообразными. Общим принципом для всех видов сухого смешивания является забор смешиваемого продукта из одной зоны и передача его в другую зону. Эта процедура повторяется многократно, а в процессе дополнительного краевого перемешивания зон приводит к распределению компонентов друг в друге.

Преимуществами барабанных смесителей являются: простота конструкций, легкость в обслуживании, достаточно высокая эффективность перемешивания и высокая степень гомогенности конечной смеси. Существуют конструкции непрерывного и периодического действия. Среди недостатков наиболее весомыми являются высокий уровень шума при работе, габариты установок и высокие затраты энергии при больших объемах перемешивания. Также следует отметить длительность процесса перемешивания при отсутствии дополнительных элементов, повышающих хаотичность движения частиц в барабане, например, шнеков, лопастей, гребней, канавок, шариков и т.д.

Барабанные смесители эффективны при приготовлении твердых лекарственных форм с аморфными твердыми частицами [1].

Принцип действия

Такой аппарат представляет собой барабан, вращающийся на опорных роликах, на который надеваются бандажи. Корпус может располагаться относительно оси вращения следующими способами: горизонтально, вертикально, под наклоном, и имеет различные конструкции корпусов: гладкий цилиндр, биконический цилиндр, гранный цилиндр, а также V-образные и Y-образные конструкции. Вал через муфты соединен с мотором-редуктором, интенсивность перемешивания может регулироваться в зависимости от индивидуальных свойств перемешиваемых веществ. В результате вращательных движений смешиваемый продукт сначала поднимается вверх, а затем сваливается вниз. Происходит смешение материала, его перемещение из одной зоны в другую. Встроенные в барабанный смеситель элементы способствуют процессу смешения [2].

Типовые конструкции аппаратов

Наиболее ранним из представленных конструкций является простой барабанный смеситель. Типовая конструкция представлена кольцевой обечайкой 1, являющейся опорным узлом смесителя, с цапфами 2 и кронштейнами 3 и 4, шарнирно установленная на раме 5. На кронштейне 3 установлен привод смесителя 6. На кронштейне 4 установлен дозатор 7. На обечайке 1 неподвижно закреплена шестерня 8. Внутри обечайки на подшипниках установлена труба 9, на которой имеются два кронштейна с роликами 10 и 11. На валу ролика 10 установлена шестерня 12, взаимодействующая с шестерней 8 и образующая с ней планетарный механизм. Ролик 11 – натяжной. Натяжка осуществляется устройством 13. На трубе 9 установлена звездочка 14. Внутри трубы 9 на подшипниках установлена труба 15, на которой закреплены эластичный барабан 16 и звездочка 17. На внутренней поверхности трубы 15 имеются винтовые направляющие для подачи сыпучего материала в барабан. Эластичный барабан 16 сдвигает бесконечная лента 18, натянутая на ролики 10 и 11. Вращение труба 9 с роликами и трубы 15 с барабаном 16 осуществляется приводом 6 через звездочки 17-19 и 14-20, связанные цепной передачей. Фиксированная установка оси смесителя в пределах угла $0^\circ \dots 30^\circ$ производится червячной парой 21. Подача клейкого компонента осуществляется через питатель 22. Чтобы поверхности ленты и барабана не изнашивались, скорости движения барабана и ленты задаются так, чтобы не было проскальзывания в месте контакта барабана и ленты [3].

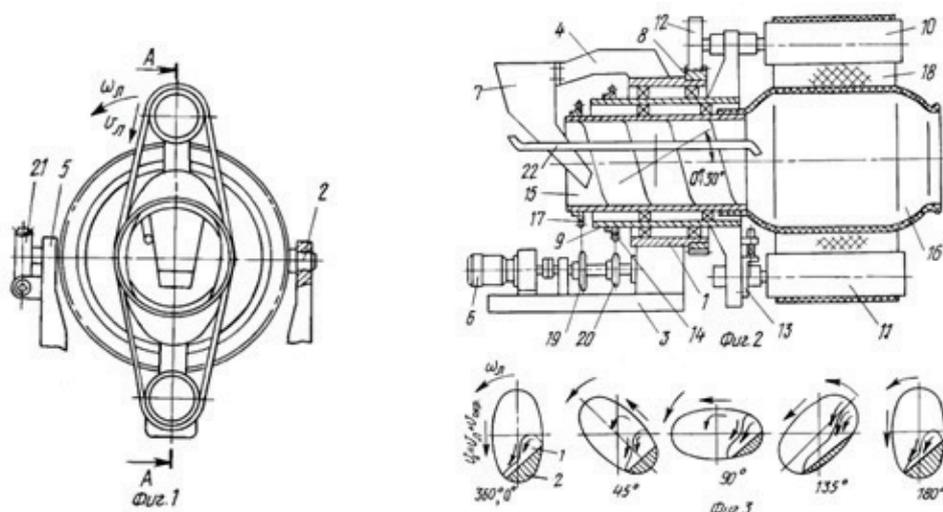


Рисунок 1. Барабанный смеситель

Добавление в корпус смесителя дополнительной перфорированной перегородки, расположенной вдоль диагонали корпуса, позволяет проводить смешение компонентов во всем рабочем объеме и исключает образование комков и расслоение смеси. Типовая конструкция барабанного смесителя с перегородкой состоит из цилиндрического корпуса 1 с патрубком 2 и крышкой 3, вала 4, установленного на подшипниковой опоре 5. Внутри корпуса, вдоль его диагональной оси укреплен перегородка 6 с отверстиями 7. Смеситель оснащен приводом (нет условного обозначения). Отверстия 7 расположены под углом α к поверхности перегородки, изменяющимся от 45 до 90 градусов. Величина угла α определяется углом естественного откоса сыпучих материалов – компонентов смеси и выбирается из условия $\alpha > \varphi$, где φ – угол естественного откоса сыпучего материала. Отверстия 7 могут иметь разный угол наклона и располагаться в шахматном порядке [4].

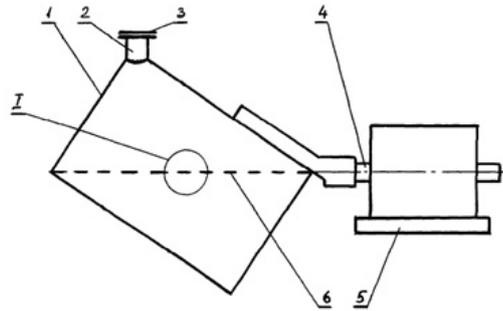


Рисунок 2. Барабанный смеситель с перфорированной диагональной перегородкой

При замене перфорированной перегородки на перемешивающее устройство – змеевик – позволяет расширить возможности использования смесителя для переработки различных сред, повысить качество получаемой смеси за счет нагревания и охлаждения смеси внутри корпуса смесителя. Типовая конструкция состоит из двухконусного корпуса 1 с патрубками 2(2*) и крышками 3(3*), вала 4, установленного на подшипниковой опоре 5. Внутри корпуса вдоль оси вала расположено перемешивающее устройство, выполненное в виде змеевика 6. Снаружи на корпусе укреплены рубашки 7 с патрубками 8. Смеситель оснащен приводом циклического возвратного действия (нет условного обозначения). Вал 4 установлен перпендикулярно оси корпуса в средней его части. Змеевик 6 представляет конструкцию из трубчатых элементов и оснащен устройством подачи в него теплоносителя или охлаждающей среды, при этом корпус установлен с возможностью поворота на угол от 160° до 210° относительно вертикали. Корпус может быть установлен с возможностью циклического поворота на угол менее 180° , а затем на угол более 180° [5].

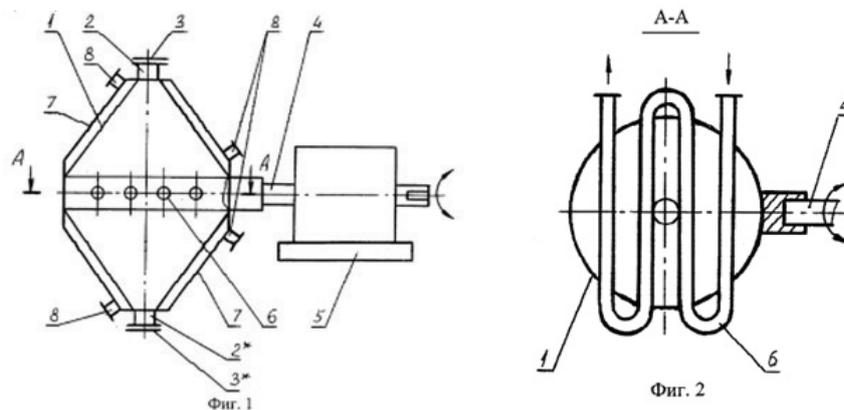


Рисунок 3. Барабанный смеситель с змеевиком

Замена громоздкой изогнутой трубы змеевика на менее габаритные Г-образные лопасти позволяет разместить большее количество активных перемешивающих элементов на главном валу внутри корпуса, и, следовательно, повысить эффективность перемешивания без критических изменений в габаритах самого корпуса. В результате этого достигается интенсификация процесса перемешивания сыпучих материалов в поперечном сечении, а также рециркуляция смеси, в результате чего повышается качество готового продукта. Типовая конструкция такого барабанного смесителя состоит из: барабана 1, в котором с помощью центрирующих опор 2 установлен центральный вал 3, на котором размещены Г-образные лопасти 4. На раме 5 установлены загрузочный 6 и разгрузочный 7 патрубки. Основной поток смеси будет перемещаться в осевом направлении в сторону выгрузки, большие стороны лопастей установлены с этой стороны. За счет возможности поворота Г-образных лопастей относительно друг друга на 360° их можно установить в шахматном или в спиралевидном порядке. В результате установки Г-образных лопастей в шахматном порядке объем материала делится на 2 потока, и один из них ссыпается на предыдущую лопасть, от которой накладывается на второй поток. В результате этого происходит многократное наложение разделяемых потоков, благоприятствуя общему усреднению качества смеси. При расположении лопастей в спиралевидном порядке часть материала постепенно возвращается к начальной точке его движения, обеспечивая внутреннюю объемную циркуляцию, при этом сглаживая входные пульсации исходных компонентов [6].

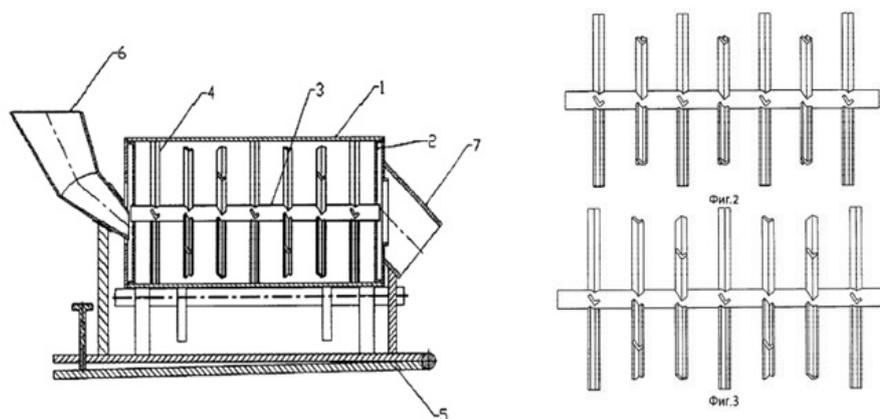


Рисунок 4. Барабанный смеситель с Г-образными лопастями

Возможной альтернативой лопастям при определенных условиях, например, при смешении гигроскопичных материалов или веществ, склонных к слипанию, может выступать спиральный шнек, протяженный через весь корпус и дополненный выступами на внутренней стороне корпуса. Типовая конструкция барабанного смесителя с шнековым механизмом представлена устройствами загрузки 1 и 2, устройством выгрузки 3, шнеком 4, имеющим симметрично расположенные спирали 5 и 6 с противоположным направлением витков. На внутренней поверхности корпуса шнека установлены выступы 7. В центральной части шнека, в зоне стыковки спиралей, размещен наклонный патрубок 8, соединенный с цилиндрической камерой 9. Во внутреннем объеме цилиндрической камеры установлено смесительное устройство, представляющее собой барабан 10 с чередующимися в окружном направлении цельными 11 и раздельными 12 радиальными эластичными элементами. Для выгрузки смеси из цилиндрической камеры на выходе установлен отбойник 13 с возможностью регулирования угла наклона. Привод шнека осуществляется от электродвигателя 14 через редуктор 15 и цепную передачу 16. Барабан 10 приводится во вращение от электродвигателя 17 [7].

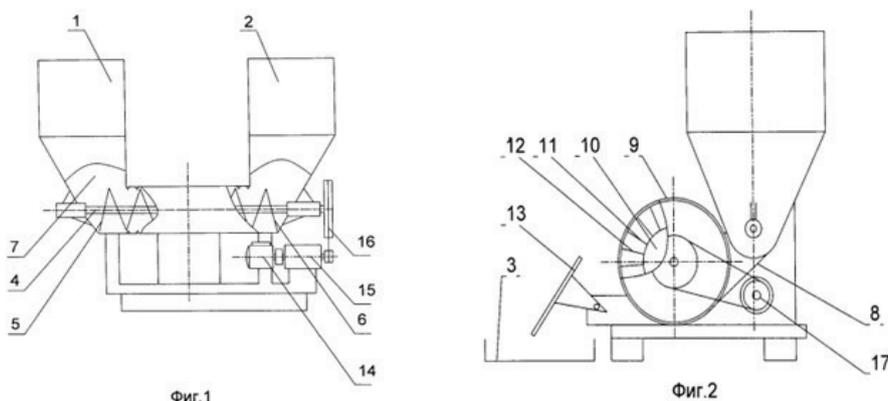


Рисунок 5. Барабанный смеситель с шнековым механизмом

В аппаратах с перемешивающими устройствами возможно образование краевых зон, недоступных для контакта с активными перемешивающими элементами (перегородками, лопастями, шнеком), что приводит к локальной неоднородности смеси и значительно снижает качество конечного продукта перемешивания. Данная проблема была решена модернизацией конструкции и отказом от массивных перемешивающих устройств. Такое устройство получило название гравитационного барабанного смесителя. Смешение сыпучих материалов осуществляют путем истечения материалов в свободном потоке из одной камеры (верхней) в другую (нижнюю), когда под действием сил тяжести частицы материалов расслаиваются в потоке, перемещаются в произвольном порядке, практически свободно от сил трения, активно смешиваясь в многокомпонентную смесь, способствуя их качественному смешению. Конструкция смесителя активизирует силы тяжести частиц материалов, стремящиеся опустить зерна материалов вниз и способствующие их расслоению, а динамичное захваченное в струевой поток сходение материалов из одной камеры в другую, способствует полному смешению сыпучих материалов.

Смеситель состоит из корпуса 1 в виде гантели из двух конусных камер 2, соединенных трубой 3. На каждой камере размещена крышка 4 с электромеханическим устройством закрытия 5. На границе каждой обечайки камер 2 и трубы 3 встроены шиберный затвор 6, перекрывающий сход сыпучих материалов во время заполнения камеры; затвор приводится в движение электромеханическим механизмом 7. Корпус 1 удерживается подвижной траверсой 8, закрепленной на опорах 9. Траверса 8 осью 10 соединена с тихоходным редуктором 11 в паре с двигателем 12. В положении загрузки корпус 1 расположен вертикально, камеры расположены одна над другой, затворы 6 на обечайках камер 1 закрыты. Верхнюю камеру заполняют разнородными сыпучими материалами. По окончании загрузки закрывают крышку верхней камеры (крышка нижней камеры закрыта). Смеситель готов к работе. С панели управления 13 смеситель приводят в работу: открывается шиберный затвор 6 камеры 2, находящейся вверху, смесь материалов сходит скоростным потоком в нижнюю камеру, причем сначала провали-

вается многослойный столб материалов по центру трубы, следом увлекаются примыкающие многослойные пласты сыпучих материалов, образуя своеобразную вихревую воронку, в которую захватываются новые и новые пласты (II, III, IV и т.д.) до последнего пристеночного пласта сыпучих материалов. После схождения материалов из верхней камеры автоматически по заданному сигналу (от времени) закрываются шиберные затворы обеих камер, корпус приводится во вращательное движение. По сигналу датчика 14 поворота корпуса, через пол-оборота вращение корпуса прекращается, камера, которая была внизу, находится с сыпучим материалом в верхнем положении; открывается шиберный затвор в нижней камере 2, затем затвор верхней камеры, процесс схода материала (из верхней камеры) повторяется. По окончании смешения (корпус повернулся заданное число полуоборотов) вращательное движение прекращается, при этом камера с сыпучей смесью располагается внизу, открывается крышка 4 камеры, которая снизу, и готовая смесь выгружается из смесителя.

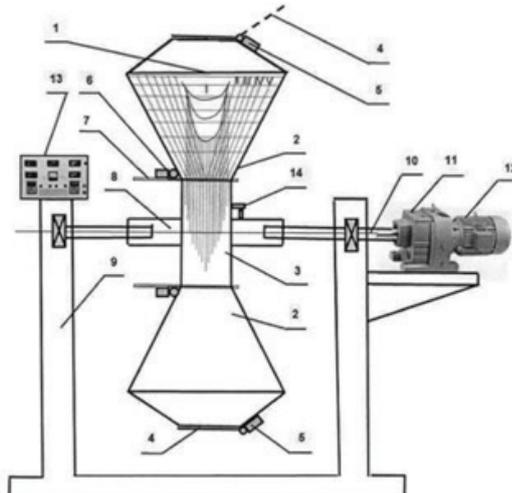


Рисунок 6. Гравитационный смеситель

Заключение. Проследивая тенденции изменения конструкций аппаратов для перемешивания, можно сделать вывод, что общая композиция устройств практически не изменялась, так как еще самые первые модели-пионеры в этой области оказались удачными с позиции комплектования основных элементов – корпуса, валов, привода и т.д.

Однако полностью исключить наличие изменений нельзя. По мере сопутствующего развития других областей науки и техники были открыты и/или созданы новые материалы и конструкции, что не могло быть не перенято на модернизацию процессов перемешивания. Таким образом тенденции развития смесителей совершенствуются большим образом за счет разработки новых технических и конструктивных решений на основе эффективности технико-экономических показателей и параметров устройств для смешивания. Немаловажным является интенсивность процесса смешивания с помощью лопастей и других элементов, а также гравитационная составляющая.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность

ЛИТЕРАТУРА

1. Таршиц М. Ю., Королев А. В., Зайцев А. И. Теория и принципы моделирования процесса смешивания сыпучих материалов и создания устройств с гибкими элементами. Ярославль: ЯГТУ. 2011. 102 с.
2. Смеситель: патент № 2156647 Российская Федерация № 99107612/12 / Таршиц М. Ю., Зайцев А. И., Миронов Б. А., Зайцев И. А., Бибииков В. В., Бытев Д. О.; заявл. 07.04.1999; опубл. 27.09.2000. 5 с. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2156647C1_20000927 (дата обращения 23.03.2023)
3. Барабанный смеситель: патент № 2251447 Российская Федерация № 2003116564/15 / Светлов С. А., Карпов А. Г.; заявл. 03.06.2003; опубл. 10.05.2005, Бюл. № 13. 6 с. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2251447C2_20050510 (дата обращения 23.03.2023)
4. Смеситель: патент № 2270054 Российская Федерация № 2004113329/15 / Светлов С. А., Карпов А. Г.; заявл. 29.04.2004; опубл. 20.02.2006, Бюл. № 5. 5 с. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2270054C2_20060220 (дата обращения 23.03.2023)
5. Барабанный смеситель: патент № 2508937 Российская Федерация № 2012128003/05 / Иванец В. Н., Бородулин Д. М., Комаров С. С.; заявл. 03.07.2012; опубл. 10.03.2014, Бюл. № 7. 5 с. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2508937C1_20140310 (дата обращения 23.03.2023)
6. Агрегат для смешения сыпучих материалов: патент № 2519368 Российская Федерация № 2013107627/05 / Зайцев А. И., Лебедев А. Е., Капранова А. Б., Новиков М. О., Чадаев А. И.; заявл. 20.02.2013; опубл. 10.06.2014. Бюл. № 16. 6 с. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2519368C1_20140610 (дата обращения 23.03.2023)
7. Смеситель для сыпучих материалов гравитационный: патент № 2652188 Российская Федерация № 2017105949 / Рыбушкин А. А.; заявл. 21.02.2017; опубл. 25.04.2018, Бюл. № 12. 5 с. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2652188C1_20180425 (дата обращения 23.03.2023)

SUMMARY

ANALYSIS OF DEVELOPMENT DESIGNS TRENDS OF DRUM MIXERS
FOR BULK MATERIALS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRYVorobyev M.A., 3rd year studentScientific supervisor: **Rubtsova L.N.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences,
Associate Professor of the Department of Processes and Devices of Chemical TechnologySt. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation**E-mail:** maksim.vorobev@spcpcu.ru

A patent search was conducted and designs of drum mixers for bulk materials were considered, and trends in the development of standard models of drum mixer designs in the pharmaceutical industry were analyzed.

Keywords: *mixers of bulk materials, drum mixers, dry mixing, solid dosage forms.*

REFERENCES

1. Tarshis M. Yu., Korolev L. V., Zaitsev A. I. Theory and principles of modeling the process of mixing bulk materials and creating devices with flexible elements. Yaroslavl: YAGTU. 2011.102 p. (in Russ)
2. Mixer: Patent No. 2156647 Russian Federation No. 99107612/12 / Tarshis M. Yu., Zaitsev A. I., Mironov B. A., Zaitsev I. A., Bibikov V. V., Bytev D. O.; application 07.04.1999; publ. 27.09.2000. 5 p. Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2156647C1_20000927 (Accessed: 23.03.2023) (in Russ)
3. Drum mixer: Patent No. 2251447 Russian Federation No. 2003116564/15 / Svetlov S. A., Karpov A. G.; application 03.06.2003; publ. 10.05.2005, Bul. No. 13.6 p. Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2251447C2_20050510 (Accessed: 23.03.2023) (in Russ)
4. Mixer: Patent No. 2270054 Russian Federation No. 2004113329/15 / Svetlov S. A., Karpov A. G.; application No. 29.04.2004; publ. 20.02.2006, Bul. No. 5. 5 p. Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2270054C2_20060220 (Accessed: 23.03.2023) (in Russ)
5. Drum mixer: Patent No. 2508937 Russian Federation No. 2012128003/05 / Ivanets V. N., Borodulin D. M., Komarov S. S.; application 03.07.2012; publ. 10.03.2014, Bul. No. 7. 5 p. Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2508937C1_20140310 (Accessed: 23.03.2023) (in Russ)
6. Aggregator of materials with Apostille: patent 2519368 Russian Federation 2013107627/05 / Zaitsev A. I., Lebedev A. E., Kapranova A. B., Novikov M. Oh., Chadaev A. And.; stated. 20.02.2013; op. 10.06.2014. Beul. № 16. 6 p. Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2519368C1_20140610 Accessed: 23.03.2023) (in Russ)
7. Gravity mixer for bulk materials: patent No. 2652188 Russian Federation No. 2017105949 / Rybushkin A. A.; application No. 21.02.2017; publ. 25.04.2018, Bul. No. 12. 5 p. Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2652188C1_20180425 (Accessed: 23.03.2023) (in Russ)

УДК 61.615.011

МОДИФИКАЦИЯ АКТИВНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ
С ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ ИХ РАСТВОРИМОСТИ И БИОДОСТУПНОСТИ

Воронов А.В., асп. 1 года обучения

Руководители: **Веретенников Е.А.**, канд. хим. наук, доц.

ООО «29 февраля»

192148, Санкт-Петербург, Железнодорожный проспект, д. 40 лит. Д, Российская Федерация

Жилякова Е.Т., доктор фарм. наук, проф. (ORCID: 0000-0002-8685-1601)

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

308015, Белгород, ул. Победы, д. 85, Российская Федерация

E-mail: vav@29-february.com

В работе представлены методы повышения растворимости активных веществ, используемых в качестве активных фармацевтических субстанций в лекарственных препаратах.

На примере химической и физической модификации активных веществ – перевод в солевую форму в первом варианте и аморфную форму – во втором, показано увеличение скорости высвобождения основного вещества из готовой лекарственной формы в сравнительном тесте кинетики растворения с оригинальными лекарственными препаратами.

Сделаны выводы о возможности снижения терапевтической нагрузки за счет увеличения биодоступности активного вещества и улучшения технологических процессов для готовых форм за счет сокращения стадий производства.

Ключевые слова: *активные действующие вещества, растворимость, биодоступность, фармацевтические субстанции, физико-химические свойства, фармакологические свойства, готовые лекарственные формы.*

Современная фармацевтическая технология постоянно решает острую задачу повышения растворимости различных труднорастворимых активных фармацевтических субстанций (АФС).

Явление растворимости АФС в растворителе с образованием гомогенной системы, является одним из важных параметров для достижения терапевтической концентрации лекарственного средства в человеческом и животном кровотоке для достижения необходимого фармакологического действия.

По статистике, порядка 50% активных веществ (АВ), используемых в качестве АФС в фармацевтической промышленности, практически нерастворимы в водной среде. При этом любое активное вещество проходит стадию растворения для всасывания в определенном месте организма.

АВ с малой растворимостью несут повышенный риск при разработке новых лекарственных препаратов. Возможно, как нераскрытие фармакологических свойств, так и скрытие побочных нежелательных явлений, влияющих на протекающие лечение.

Существует множество методов, которые используются для повышения растворимости в водной среде. Увеличение растворимости способствует повышению эффективности действия АВ и/или снижению побочных эффектов от лекарственных препаратов за счет снижения терапевтической дозы. Все вышесказанное справедливо не только для лекарственных препаратов перорального введения, но и для парентерального и местного введения.

Растворимость АВ зависит от многих факторов, к основным следует отнести: структуру химического соединения и условия растворения. Структура определяет гидрофобность, способность образовывать водородные связи, объем, занимаемый молекулой в пространстве, энергию кристаллической решетки и др. К условиям растворения можно отнести рН среды, состав растворителя, повышающие растворение добавки (например, ПАВ), температуру и др.

Несмотря на множество способов введения лекарственного препарата в организм, пероральный прием является наиболее удобным и широко используемым путем доставки. Тем не менее, основное ограничение для пероральных лекарственных форм заключается в возможно плохой биодоступности, которая напрямую связана с плохой растворимостью и низкой проницаемостью.

Низкая растворимость АВ может привести к большим погрешностям во время разработки составов ГЛФ за счет:

- осаждение АВ во время проведения функциональных анализов;
- снижение биодоступности в исследованиях на животных;
- ошибки в определении эффективной концентрации АВ.

Низкая биодоступность может привести к необходимости увеличения дозы для обеспечения достижения терапевтической концентрации в крови. Такое увеличение дозы может вызывать повышение токсичности лекарственного препарата и возникновению вторичных заболеваний пациентов.

Увеличение дозировки АВ в ГЛФ не только может нанести вред здоровью пациента, но и к увеличению производственной стоимости ГЛФ, а значит и затрат самого излечивающегося пациента.

В настоящее время принято разделять все АВ согласно Системы биофармацевтической классификации (БКС).

В соответствии с БКС лекарственные вещества распределяются по четырем классам в зависимости от их растворимости и проницаемости:

- I класс – высокая проницаемость, высокая растворимость;
- II класс – высокая проницаемость, низкая растворимость;
- III класс – низкая проницаемость, высокая растворимость;
- IV класс – низкая проницаемость, низкая растворимость [1].

Растворимость является одной из важнейших характеристик лекарственных веществ. При прочих равных условиях с ее помощью можно оценить фармакологическую активность лекарственных веществ и прогнозировать их биодоступность.

В отличие от разработки ранее неизвестных лекарственных препаратов, для разработки дженериков (воспроизводимых лекарственных препаратов) важно разрабатывать составы, которые значительно снижают риск от применения ГЛФ, сокращают время разработки и снижают финансовые затраты, вложенные в разработку.

Среди методов, повышающих растворимость АВ, стоит обратить внимание на их физические модификации. К ним можно отнести уменьшение размера частиц АВ, перевод кристаллической формы АВ в аморфное состояние, химическую модификацию структуры АВ и др. Эти методы рассчитаны на увеличение площади поверхности, растворимости и смачиваемости частиц АВ [2, 3].

Настоящая работа посвящена модификации активных химических веществ с целью повышения растворимости АВ, а, следовательно, и биодоступности.

В работах по разработке препаратов А-29F и L-29F были рассмотрены подходы для повышения как растворимости, так и биодоступности плохо растворимых лекарственных препаратов, включая как модификации самого активного вещества, так и создание конкретных составов.

Одним из способов улучшения растворимости лекарственных веществ является разработка активных фармацевтических субстанций с новыми физико-химическими свойствами без изменения фармакологических свойств и изучение новых свойств в производстве готовых лекарственных форм, в частности:

- изучение зависимости высвобождения активного вещества из готовой лекарственной формы при переходе от кристаллической формы к аморфной;
- изучение зависимости высвобождения активного вещества из готовой лекарственной формы при использовании солей активных фармацевтических субстанций.

Указанные изменения не влияют на фармакологический эффект и затрагивают переход действующего вещества в более растворимую форму. Как следствие, это позволяет существенно улучшить технологичность промышленного производства ГЛФ, с одной стороны, и возможное снижение токсикологической нагрузки – с другой.

Методом для определения растворения выбрано испытание на приборе для проведения теста «Растворение» [4].

Материалы и методы. Объектами исследования были фармацевтические субстанции с новыми физико-химическими свойствами и готовые лекарственные формы на их основе. Были изучены фармацевтические композиции для двух различных лекарственных препаратов.

1. Препарат L-29F
2. Препарат A-29F

При разработке для первого, акцент был сделан на улучшение растворимости АФС при переходе от основания к его неорганической соли. Для второго – изменение физического состояние вещества – использование аморфной формы, взамен кристаллической.

Определение растворимости проводилось на приборе для проведения теста «Растворение» RS-12DS.

Анализ проб выполнялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-2010СНТ оснащенный программным обеспечением LC Solution. Математическая обработка полученных данных проводилась при помощи программного обеспечения Microsoft Excel.

Состав готовой лекарственной формы как для Испытуемого препарата, так и для Препарата сравнения аналогичен.

Результаты и обсуждение. Проводилось определение растворимости готовых лекарственных препаратов на основе разработанных фармацевтических композиций по каждой из субстанций (Испытуемые препараты) и Препаратов сравнения. Все препараты представляли собой таблетки, покрытые пленочной оболочкой (таблица 1).

Таблица 1 – Основная информация об испытуемых препаратах

Испытуемый препарат	Форма АВ испытуемого препарата	Форма АВ оригинального препарата	Описание ГЛФ
L-29F	Неорганическая моносоль	Основание, свободная кислота	Двойковыпуклые таблетки
A-29F	Аморфная форма АВ	Кристаллическая форма	Двойковыпуклые таблетки

Анализ каждого препарата проводился на 12 таблетках на приборе для проведения теста «Растворение». В качестве среды растворения для обоих препаратов выбрана среда контроля качества.

Последовательный отбор проб для препарата проводили через временные промежутки согласно таблице 2 по 10 мл.

Таблица 2 – Условия проведения испытания «Растворение»

Испытуемый препарат	Тип аппарата	Скорость вращения	Среда растворения	Объем среды растворения	Точки отбора
L-29F	Лопастная мешалка	65 об/мин	0,5 % (в/о) раствор цетилтриметиламмония бромид (ЦТАБ) в натрия ацетата тригидрата буферном растворе 0,05 М (рН 4,5)	900 мл	5, 10, 15, 30 мин
A-29F	Лопастная мешалка	75 об/мин	0,25 % (м/о) раствор натрия лаурилсульфата в 0,05 М фосфатном буферном растворе (рН 4,5)	900 мл	5, 10, 15, 20, 25, 30 мин

Отобранные пробы фильтровались во флаконы для хроматографии.

Полученные результаты представлены в виде графиков с усредненными профилями сравнительной кинетики растворения Испытуемого препарата и Препарата сравнения.

Результаты теста сравнительной кинетики растворения Испытуемого препарата L-29F и Препарата сравнения представлен на рисунке 1.

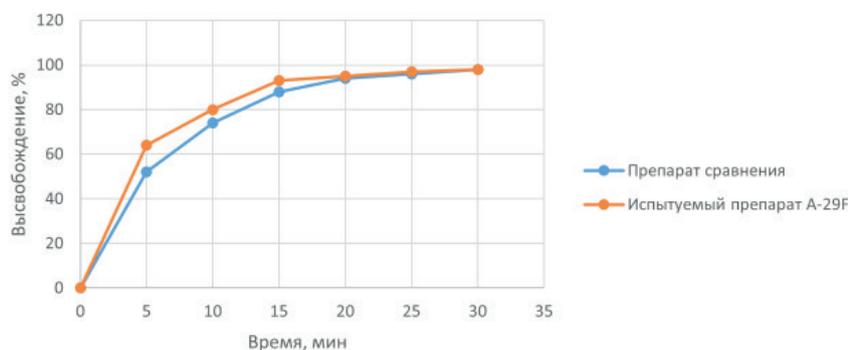


Рисунок 1. Усредненные профили сравнительной кинетики растворения Испытуемого препарата L-29F и Препарата сравнения

Анализ полученных данных показывает, что скорость высвобождения АВ из готовой лекарственной формы у Испытуемого препарата L-29F выше по сравнению с Препаратом сравнения.

Результаты теста сравнительной кинетики растворения Испытуемого препарата А-29F и Препарата сравнения представлен на рисунке 2.

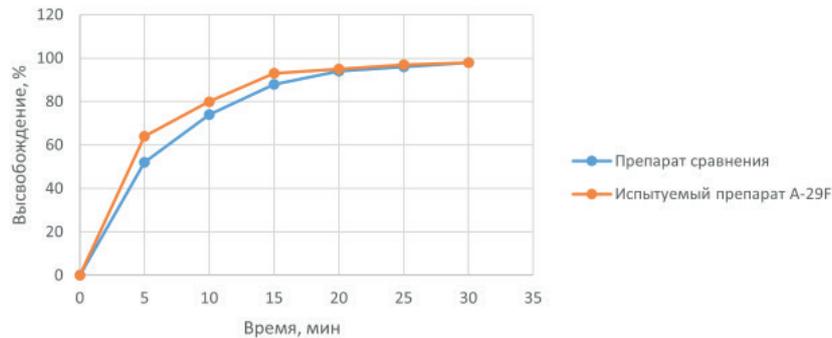


Рисунок 2. Усредненные профили сравнительной кинетики растворения Испытуемого препарата А-29F и Препарата сравнения

Представленные профили высвобождения свидетельствуют об изменении схемы высвобождения АВ из ГЛФ, которая наиболее заметна до 20 минут проведения эксперимента.

Результатами проведенных экспериментов является подтверждением для выбранных препаратов возможности изменения свойств ГЛФ за счет изменения физико-химических свойств АФС.

Для первого препарата, перевод АВ в солевую форму, позволил добиться, при равных условиях исследования, увеличения скорости высвобождения АВ во всем диапазоне проводимого эксперимента. Такое изменение хорошо согласуется с теорией химической гидратации. Перевод основания в полярную структуру позволяет улучшить растворимость химического соединения в водной среде.

Полученный результат может служить началом для проведения исследований, направленных на изменение содержания АВ в лекарственном препарате и, следовательно, на снижение терапевтической нагрузки на организм пациента.

Результаты второго исследования, в большей степени, направлены на изменения технологии производства ГЛФ. Как правило, для труднорастворимых АФС для увеличения их растворимости без изменения содержания АВ в составе лекарственного препарата, стремятся перевести кристаллическую форму вещества в аморфную. Это возможно различными методами. Получение аморфной формы в процессе химической реакции, в процессе выделения вещества, в процессе сложных технологических процессов обработки вспомогательных веществ вместе с основным АВ и другое. Наиболее простой способ – это получение аморфного вещества при химическом синтезе. В этом варианте легко контролировать состав ГЛФ на производстве, исключается использование дополнительного оборудования на этом этапе, сокращается количество проводимых контролей качества на промежуточных этапах.

Такая схема получения АФС была применена для Испытуемого препарата А-29F.

Изменение профиля СТКР для испытуемого препарата А-29F, при соблюдении необходимого количества высвобождаемого АВ, подтверждает возможность улучшения технологического процесса производства ГЛФ, т.к. позволяет задействовать стандартизированное оборудование и, следовательно, снизить производственные затраты.

Заключение. Таким образом, применение новых свойств активных фармацевтических субстанций, в частности использование лекарственных средств в виде солей и переход от кристаллической формы к аморфной, позволяет не только увеличить степень высвобождения активного вещества из готовых лекарственных форм на их основе, но и упростить технологический процесс производства ГЛФ. В конечном счете, такие изменения способствуют изменению токсикологической нагрузки на организм, сокращению времени разработки и снижению финансовых затрат, вложенные в разработку.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.33 Биофармация

ЛИТЕРАТУРА

1. Демина Н. Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. Т. 19. N 2. С. 56-60
2. Merisko-Liversidge E., Liversidge G. G., Cooper E. R. Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds // European journal of pharmaceutical sciences. 2003. Vol. 18(2). P. 113-120
3. Hancock B. C., Zografi G. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems // Journal of pharmaceutical sciences. 1997. Vol. 86(1). P. 1-12
4. Сметова И. Е. [и др.]. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. Т. 1. N 2. С. 50-61

SUMMARY

MODIFICATION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS
TO INCREASE THEIR SOLUBILITY AND BIOAVAILABILITYVoronov A.V., 1st year PhD student

Scientific supervisors: Veretennikov E.A., PhD, docent

29 February, LLC

40 lit. D, Zheleznodorozhnyi prospekt, St Petersburg, 192148, Russian Federation

Zhilyakova E.T., PhD, prof.

Belgorod state university

85, Pobedy Street, Belgorod, 308015, Russian Federation

E-mail: vav@29-february.com

Methods for increasing the solubility of active substances used as Active Pharmaceutical Ingredients in the Finished Dosage are presented in the work.

Comparative dissolution kinetics test showed an increase in the rate of release of the Active Pharmaceutical Ingredients from the Finished Dosage on the example of chemical and physical modification of active substances – conversion to a salt form in the first case and an amorphous form – in the second.

Conclusions were drawn about the possibility of reducing the therapeutic load by increasing the bioavailability of the Active Pharmaceutical Ingredients and modification of the technological processes for Finished Dosage by reducing the production stages.

Keywords: *active ingredients, solubility, bioavailability, pharmaceutical substances, physical and chemical properties, pharmacological properties, finished dosage forms.*

REFERENCES

1. Demina N. B. Biopharmaceutical classification system as a tool for the development of design and technology of dosage form // Development and registration of medicines. 2017. Vol. 19(2). P. 56-60 (in Russ)
2. Merisko-Liversidge E., Liversidge G. G., Cooper E. R. Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds // European journal of pharmaceutical sciences. 2003. Vol. 18(2). P. 113-120
3. Hancock B. C., Zografi G. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems // Journal of pharmaceutical sciences. 1997. Vol. 86(1). P. 1-12
4. Smekhova I. E. [et al.]. Test «Dissolution» and modern approaches to assessing the equivalence of drugs // Development and registration of medicines. 2013. Vol. 1(2). P. 50-61

УДК 615.1

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ФОТОЗАЩИТНОГО СРЕДСТВА
НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ЛАБАЗНИКА ВЯЗОЛИСТНОГО ТРАВЫ И ЦВЕТКОВ

Герасимова О.К., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0001-8109-287X)

Руководитель: Буракова М.А., к. фарм. н., доцент (ORCID: 0000-0002-3880-0359)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: olga.gerasimova@spcpcu.ru

Разработана технология сухого экстракта лабазника вязолистного травы и цветков. Установлены рациональные режимы экстракции (метод мацерация с использованием ультразвука): степень измельчения сырья – 2 мм, экстрагент – спирт этиловый 70%, соотношение сырьё:экстрагент – 1:10, время проведения процесс 45 минут при температуре 50° С.

Ключевые слова: *лабазник вязолистный, ультразвуковая экстракция, экстрактивные вещества, сухой экстракт.*

Фотостарение кожи обусловлено негативным влиянием ультрафиолетового излучения на кожу. Процесс фотостарения характеризуется клиническими, гистологическими и биохимическими признаками, имеющими отличия от хронологического старения областей кожного покрова, закрытых от воздействия ультрафиолетовых лучей [1]. Данная проблема постоянно находится в центре внимания специалистов из-за высокой частоты этого феномена. При признаках фотостарения лечебные мероприятия строятся на применении лечебных и косметических средств, направленных на фотопротекцию кожи (защите от УФ-излучения).

В силу уникальности своего химического состава, лабазник вязолистный (*Filipéndula ulmaria* (L.) Maxim.) представляет несомненный интерес для использования в создании средств, направленных на борьбу с фотостарением. Лабазника вязолистного трава и цветки содержат: фенольные соединения (флавонолы, танины, катехины), участвующие в окислительно-восстановительных реакциях и в ингибировании цепных свободнорадикальных реакций, что обуславливает антиоксидантную активность; витамин А, ингибирующий ферменты и стимулирующий фибропласты для синтеза кол-

лагена; витамин С (аскорбиновая кислота) борющийся с признаками фотостарения, посредством блокирования тирозиназы, которая катализирует синтез меланина, осветляет темный цвет окисленного меланина, разлагает его в эпидермисе; рутин – естественный УФ-фильтр [2].

Целью данного исследования является разработка технологии сухого экстракта лабазника вязолистного (смесь травы и цветков в соотношении 1:1) (ЛВ) для дальнейшего включения его в состав косметического средства, направленного на борьбу с фотостарением.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использовали растительное сырье: «Трава лабазника вязолистного» ООО «Фирма Здоровье», Россия. (партия 02.04.22), «Цветки лабазника вязолистного» Экофабрика «Качество трав», Россия (партия 21.10.22), «Трава и Цветки лабазника вязолистного» «Народная здрава», Россия (партия 20.10.22)

Определение содержания экстрактивных веществ в сырье, вытяжках определяли в соответствии с методом 1 ОФС.1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» ГФ РФ XIV [3].

Так как фармакологическая активность ЛВ и косметических средств на его основе обусловлена комплексом биологически активных веществ, среди которых важная роль принадлежит фенольным соединениям (флавоноидам), их наличие подтверждали качественными реакциями.

Для разработки технологии экстрагирования ЛВ использовали диаграмму Ишикавы. Данная диаграмма позволяет ранжировать и визуализировать влияние различных технологических факторов на выход экстрактивных веществ (флавоноидов) при проведении технологического процесса – степень измельчения сырья, температурный режим экстрагирования, частота ультразвука и время экстракции, время и температура сушки и т.д. Диаграмма Ишикавы представлена на рисунке 1.

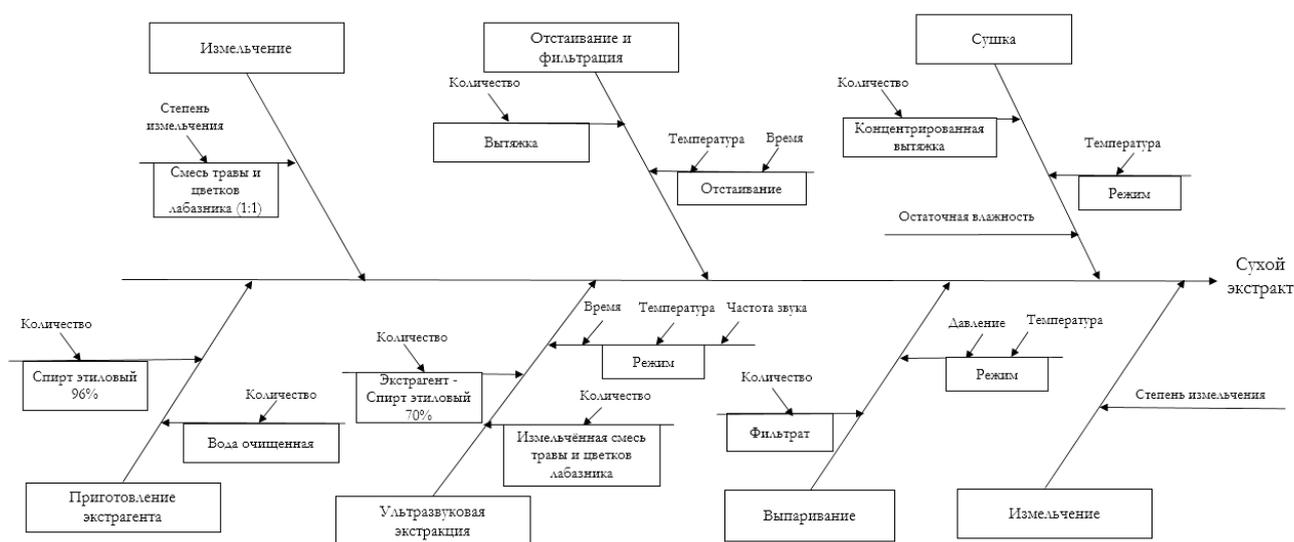


Рисунок 1. Диаграмма Ишикавы

Процессуальная схема получения сухого экстракта ЛВ представлена на рисунке 2.

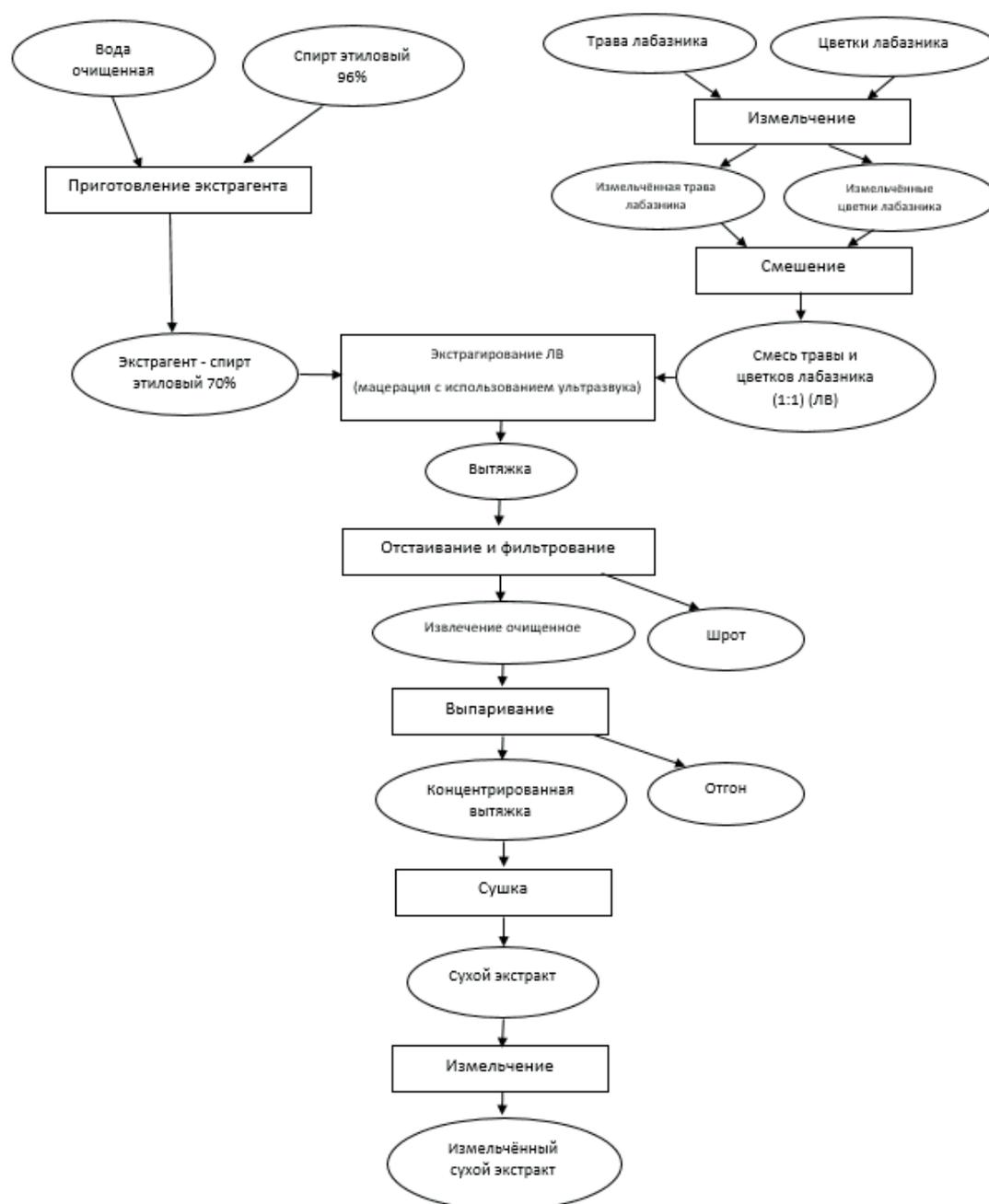


Рисунок 2. Процессуальная схема получения сухого экстракта ЛВ

Результаты и обсуждение. Результаты качественного анализа ЛВ на флавоноиды представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты качественного анализа ЛВ в пересчете на флавоноиды

Качественный анализ	Ожидаемая реакция	Результат
Цианидиновая проба	Розовое, оранжевое или красное окрашивание	Оранжевое окрашивание
С $AlCl_3$ раствором спиртовым 5%	Лимонно-жёлтое окрашивание	Лимонно-жёлтое окрашивание
С $NaOH$ раствором 5 %	Жёлтое окрашивание, при нагревании переходящее в красное или оранжевое	Жёлтое окрашивание, при нагревании переходящее в оранжевое
С сульфатом железа (II) 1%	Зеленое или черно-синее окрашивание	Черно-синее окрашивание

Положительные качественные реакции позволяли сделать вывод о наличии флавоноидов в ЛВ.

Перед экстракцией сырье измельчали на эксцельспоре (Bosch MMR08A1) и просеивали через сито с диаметром отверстий 2 мм.

Одним из наиболее перспективных методов интенсификации процесса экстрагирования является применение ультразвука. Он обеспечивает более глубокое проникновение растворителя в материал с клеточной структурой, уменьшает

продолжительность обработки, обеспечивает более высокий выход продукта и воспроизводимось, снижает расход растворителя, увеличивает скорость процесса.

Процесс экстрагирования проводили методом мацерации с использованием ультразвука на ультразвуковой ванне ПСБ-Галс (Россия).

В качестве экстрагента использовали спирт этиловый 70%, рекомендованный для экстракции лабазника вязолистного травы и цветков [4].

Условия проведения эксперимента: экстрагент – спирт этиловый 70%; степень измельчения сырья – 2 мм; соотношение сырье:экстрагент 1:10, рабочая частота ультразвука 22 кГц, температура – (50 ± 5) °С.

Для выбора оптимального времени осуществляли экстрагирование с обработкой ультразвуком в течении 10, 15, 30, 45, 60 минут.

Оценку эффективности процесса проводили по сумме экстрактивных веществ (наличие флавоноидов контролировали качественной реакцией).

Данные представлены на рисунке 3.

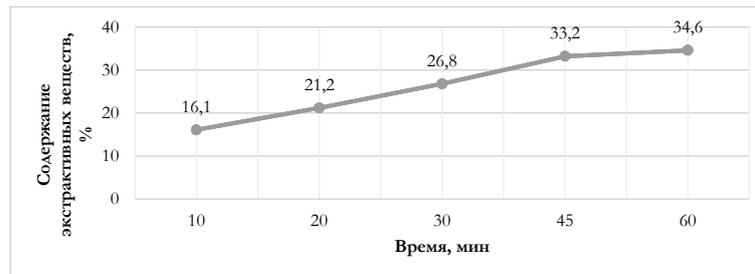


Рисунок 3. График зависимости выхода суммы экстрактивных веществ от времени экстрагирования

Было установлено, что максимальное содержание экстрактивных веществ в заданных условиях получено при продолжительности мацерации с использованием ультразвука 45 минут. Дальнейшее увеличение продолжительности времени экстракции не приводит к увеличению содержания экстрактивных веществ в вытяжке, а вызывает их разрушение.

Таким образом, на основании анализа полученных экспериментальных данных, установлено, что оптимальным режимом экстрагирования ЛВ для получения сухого экстракта с максимальным выходом экстрактивных веществ является мацерация с ультразвуком при температуре (50 ± 5) °С в течение 45 минут. Технологические параметры экстрагирования представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Технологические параметры экстрагирования

Показатель	Метод экстрагирования	Время экстракции	Экстрагент	Соотношение сырье:экстрагент	Температура
Значение	Мацерация с ультразвуком	45 минут	70% этиловый спирт	1:10	50 °С

Для получения сухого экстракта ЛВ, навеску лекарственного растительного сырья, измельченную до размера частиц 2,0 мм, загружали в ёмкость, вносили экстрагент – спирт этиловый 70% в соотношении сырье:экстрагент 1:10. Экстрагирование осуществляли методом мацерации в ультразвуковой бане при температуре 50 °С, время экстрагирования составляло 45 мин. Полученное спиртоводное извлечение отстаивали при температуре от 8°С до 10°С, после чего фильтровали и концентрировали. Сушку экстракта проводили в сушильном шкафу при температуре 60 °С. Полученный сухой экстракт измельчали до размера частиц 1,0 мм и упаковывали в бюксы.

Проводили качественный анализ полученного сухого экстракта на присутствие флавоноидов.

Полученный сухой экстракт представлял собой коричневый гигроскопичный порошок со специфическим приятным запахом, потеря в массе при высушивании составила $(4,20 \pm 0,11)$ %, выход экстрактивных веществ составлял (85 ± 3) %

Заключение. Таким образом на основе проведённых исследований разработана технология сухого экстракта ЛВ в лабораторных условиях. Также установлены рациональные параметры проведения экстракции (метод мацерация с использованием ультразвука): степень измельчения сырья – 2 мм, экстрагент этиловый спирт 70%, соотношение сырье: экстрагент – 1:10, продолжительность экстрагирования – 45 минут при температуре (50 ± 5) °С. В дальнейшем полученный по разработанной технологии сухой экстракт будет добавлен в основу фотозащитного средства.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Асхаков М. С., Чеботарёв В. В. Ультрафиолетовое облучение кожи и фотопротекция в косметологии // Научное обозрение. Медицинские науки. 2017. N 6. С. 5-13.
2. Дубашинская Н. В. Лабазник вязолистный: химический состав и фармакологическая активность // Вестник фармации. 2017. N 4(78). С. 55-58.

3. ОФС.1.5.3.0006.15 Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах // Государственная фармакопея. РФ XIV изд. Том 1. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/> (Дата обращения: 09.02.2023).

4. Склярёвская Н. В., Гладкая Ю. А., Пахомова Л. А. Сравнительный фитохимический анализ лабазника вязолистного и лабазника камчатского // Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ. 2016. С. 580-583.

SUMMARY

PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF A PHOTOPROTECTIVE AGENT BASED ON THE EXTRACT OF MEADOWSWEET HERB AND FLOWERS

Gerasimova O.K., 4th year student (ORCID: 0009-0001-8109-287X)

Scientific supervisor: Burakova M.A., Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-3880-0359)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov Str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: olga.gerasimova@spcpcu.ru

The technology of dry extract of meadowsweet herb and flowers has been developed. Rational modes of extraction have been established (method of maceration with the use of ultrasound): degree of crushing of raw materials – 2 mm, extractant – ethyl alcohol 70%, ratio raw material:extractant – 1:10, the process time – 45 minutes at a temperature of 50 °C.

Keywords: *meadowsweet, ultrasonic extraction, extractive substances, dry extract.*

REFERENCES

1. Askhakov M. S., Chebotarev V. V. Ultraviolet irradiation of the skin and photoprotection in cosmetology // Scientific review. Medical Sciences. 2017. N 6. P. 5-13. (in Russ)

2. Dubashinskaya N. V. The meadowsweet: chemical composition and pharmacological activity // Bulletin of Pharmacy. 2017. Vol. 4(78). P. 55-58. (in Russ)

3. ОФС.1.5.3.0006.15 Determination of the content of extractive substances in medicinal plant raw materials and medicinal plant preparations // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 1. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/> (Accessed: 09.02.2023). (in Russ)

4. Sklyarevskaya N. V., Gladkaya Yu. A., Pakhomova L. A. Comparative phytochemical analysis of the vyazolistny and Kamchatka labaznik // Collection of materials of the IV All-Russian scientific and practical conference with international participation «Innovations in the health of the nation». Saint Petersburg: Publishing House of SPHFU. 2016. P. 580-583. (in Russ)

УДК 615.03

РАЗРАБОТКА ПЭГИЛИРОВАННЫХ ЛИПОСОМ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ ИЗ НОСА В МОЗГ

Гордеева Д.С., асп. 3 года обучения

Руководители: Мустафин Р.И., канд. фарм. наук, доц. (ORCID: 0000-0002-0916-2853),

Хуторянский В.В., канд. хим. наук, проф. (ORCID: 0000-0002-7221-2630)

Казанский государственный медицинский университет

420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, Российская Федерация

E-mail: 471red@gmail.com

Получены 5 видов липосом – немодифицированные и функционализированные молекулой полиэтиленгликоля с разной молекулярной массой, изучены их физико-химические свойства методом динамического рассеивания света, мукопроницающие и мукоадгезивные свойства с использованием изолированной слизистой носа овец. Проведено исследование стабильности частиц в течение месяца, а также влияние модельного лекарственного вещества (ЛВ) на свойства липосом. Определен наилучший состав липосом с целью их применения в системах интраназальной доставки ЛВ в головной мозг.

Ключевые слова: *липосомы, функционализированные наночастицы, полиэтиленгликоль, ПЭГилированные системы, интраназальная доставка в мозг, мукопроницающие системы доставки лекарственных веществ.*

На сегодняшний день нейродегенеративные заболевания входят в десятку ведущих причин смерти в мире. Сложность фармакотерапии неврологических заболеваний заключается в обеспечении высокой биодоступности (БД) препарата. Органом-мишенью для лекарства является головной мозг, который защищает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) от попадания в него посторонних и вредоносных веществ. Обойти ГЭБ возможно интраназальным путем введения лекарственного вещества. Молекулы активного компонента при попадании в носовую полость через обонятельную область по нервным волокнам направляются напрямую в головной мозг, минуя ГЭБ. Тем самым обеспечивается максимальная

БД в органе-мишени. Но за счет муконазального секрета большая часть препарата смывается и попадает в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Поэтому важным аспектом становится задержать препарат на слизистой или ускорить процесс его всасывания. Для этого могут быть использованы функционализированные липосомы – липофильные бислойные наночастицы, которые несут внутри себя раствор гидрофильного ЛВ, а на поверхности – полиэтиленгликоль (ПЭГ), который увеличивает скорость проникновения частиц в слизистую ткань [1].

Цель работы – разработка и исследование ПЭГилированных липосом для доставки ЛВ из носа в мозг.

Задачи:

1. Получить немодифицированные липосомы и липосомы, функционализированные ПЭГом с разной молекулярной массой (М.м.) методом – «гидратация липидной пленки».
2. Изучить физико-химические свойства полученных частиц методом динамического рассеивания света (ДРС).
3. Исследовать стабильность липосом в течение заданного периода времени при хранении в холодильнике с температурным режимом от 2–8 °С.
4. Осуществить загрузку липосом модельным ЛВ – флуоресцеином натрия.
5. Исследовать мукоадгезивные свойства полученных частиц, загруженных флуоресцеином натрия, в течение 60 минут в УФ-свете на изолированной слизистой носовой перегородки овец.
6. Изучить мукуспроницающие свойства липосом, загруженных флуоресцеином натрия, в течение 30 минут в УФ-свете на изолированной слизистой носовой перегородки овец.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования выступили 5 видов липосом, полученных с использования фосфолипидов природного происхождения.

Липосомы получали методом «гидратация липидной пленки» [2]. Для этого готовили растворы липидов в среде хлороформно-метанольной смеси 2:1 и выпаривали в среде инертного газа – азота до образования липидной пленки, которую затем размещали в вакуум сушильный шкаф VDL 23 (BINDER GmbH, Германия) на ночь, для удаления остатков органического растворителя. Затем гидратировали липидную пленку в среде фосфатного буфера в течение 1 часа (рН 7,4) и проводили перемешивание на вортексе VORTEX Genius 3 (IKA, Германия) для получения суспензии и образования липосом. Под действием ультразвука уменьшали размер липосом в УЗ-бане Ultrasonic Water Bath – UB-505 (Thermoline Scientific, Австралия). Для удаления излишков липидов из раствора суспензию центрифугировали в течение 30 минут на приборе Eppendorf MiniSpin (Eppendorf AG, Германия) при скорости 14000 rpm. Перед исследованием полученные частицы выдерживали ночь в холодильнике.

Исследование физико-химических свойств липосом – размер, индекс полидисперсности и дзета-потенциал проводилось методом ДРС на приборе Zetasizer Nano-ZS (Malvern Instruments, Великобритания). Для определения диаметра частиц (нм) и индекса полидисперсности (Pdi) 1 мл разведения липосом помещали в одноразовую кювету из полистирола (Brand, Германия). Измерение проводили при температуре 25°C. Дзета-потенциал (мВ) был измерен с использованием кювет со свернутыми капиллярными трубками DTS-1070 (Malvern Instruments, Великобритания). Каждый образец анализировали 3 раза.

Изучение мукоадгезивных свойств частиц проводилось по способности удержания на изолированной слизистой оболочке носовой перегородки овец. Ткань 1,5x1,0 см помещали на предметное стекло, промывали 1,0 мл искусственной назальной жидкостью (ИНЖ) рН 5,8, наносили 50 мкл суспензии липосом, содержащих флуоресцеин натрия. Исследование проводилось в инкубаторе SI60 (Stuart, Великобритания) при температуре (37,0±0,5) °С. Со скоростью 0,2 мл/мин ткань промывали ИНЖ и регистрировали флуоресцентное изображение в мультиспектральной системе (камере биолюминисцентного имиджинга) UVP iBox Scientia (Analytik Jena GmbH, Германия, BioХимМак, Россия). Каждый эксперимент был проведен в трехкратной повторности. Программное обеспечение ImageJ использовалось для анализа полученных макроскопических изображений и построения графиков [3].

Исследование мукуспроницающих свойств липосом проводилось по способности частиц проникать в слизистую ткань носовой перегородки овец. Ткань 1,5x1,0 см помещали на предметное стекло, промывали 1,0 мл искусственной ИНЖ рН 5,8, наносили 20 мкл суспензии липосом, содержащих флуоресцеин натрия. Исследование проводилось в инкубаторе при температуре (37,0±0,5) °С SI60 (Stuart, Великобритания). Через 0, 5, 15 и 30 мин слизистую помещали в среду для криомикротомии и замораживали при – 40 °С. Затем проводили поперечный срез на криостате Microm HM525 (Thermo Scientific, США), толщина среза – 100 мкм. Затем регистрировали флуоресцентное изображение среза на мультиспектральной системе (камере биолюминисцентного имиджинга) UVP iBox Scientia (Analytik Jena GmbH, Германия, BioХимМак, Россия). Каждый эксперимент был проведен в трехкратной повторности. Программное обеспечение ImageJ использовалось для анализа полученных микроскопических изображений и построения графиков.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты и обсуждение. Всего в исследовании было получено и исследовано 5 типов липосом:

- немодифицированные (обычные) липосомы представляют собой липофильные бислойные везикулы с гидрофильным содержимым;
- ПЭГилированные липосомы содержат в своей структуре «хвостики» ПЭГа, которые увеличивают скорость проникновения частиц в ткань.

Полученная суспензия липосом, незагруженных флуоресцеином натрия, представляла собой опалесцирующий раствор слегка желтоватого цвета (слева), липосомы, загруженные флуоресцеином натрия, окрашивали раствор в оранжевый цвет (справа) (рис. 1).



Рисунок 1. Суспензия полученных липосом

Исследование физико-химических свойств обычных липосом (ОЛ) и ПЭГилированных липосом с разной М.м. ПЭГа (ПЛ 1, ПЛ 2, ПЛ 3, ПЛ 4) проводилось методом ДРС в течение 1 месяца с целью изучения стабильности системы: через день после получения, через неделю после получения, через месяц после получения. Результаты приведены в Таблице 1. Размеры частиц: $81 - 91 \pm 1$ нм, индекс полидисперсности не превышает 0,233, что указывает на то, что система монодисперсна. Поверхность липосом несет отрицательный заряд. Наличие ПЭГа с разной М.м. не оказывает большого влияния на размер липосом. При хранении в холодильнике в течение месяца липосомы сохраняют свои физико-химические параметры, система стабильна.

Таблица 1 – Результаты ДРС суспензии липосом

Образец	Диаметр (нм)	Индекс полидисперсности	Дзета-потенциал (мВ)
Через 1 день после получения			
ОЛ	81 ± 1	0,150	-47 ± 2
ПЛ 1	86 ± 1	0,209	-47 ± 1
ПЛ 2	89 ± 1	0,211	-41 ± 1
ПЛ 3	91 ± 1	0,193	-36 ± 1
ПЛ 4	87 ± 1	0,223	-29 ± 2
Через 1 неделю после получения			
ОЛ	81 ± 1	0,149	-48 ± 2
ПЛ 1	86 ± 1	0,207	-44 ± 1
ПЛ 2	91 ± 1	0,202	-39 ± 3
ПЛ 3	92 ± 1	0,199	-35 ± 1
ПЛ 4	88 ± 1	0,208	-29 ± 1
Через 1 месяц после получения			
ОЛ	80 ± 1	0,155	-48 ± 4
ПЛ 1	84 ± 1	0,212	-49 ± 3
ПЛ 2	89 ± 1	0,214	-42 ± 1
ПЛ 3	90 ± 1	0,197	-37 ± 1
ПЛ 4	89 ± 1	0,219	-29 ± 1

При исследовании мукоадгезивных свойств липосом, загруженных флуоресцентным натрием, в качестве отрицательного контроля использовался флуоресцентно меченный декстран. Отрицательный контроль полностью смывается ИНЖ с поверхности слизистой в течение 15 минут эксперимента, обычные липосомы – после 20 минут. В то время как, функционализированные липосомы (ПЛ 2, ПЛ 3, ПЛ 4) задерживаются на слизистой в течение 60 минут. Наилучшую удерживаемость проявляют ПЛ 4 (рис. 2 и 3).

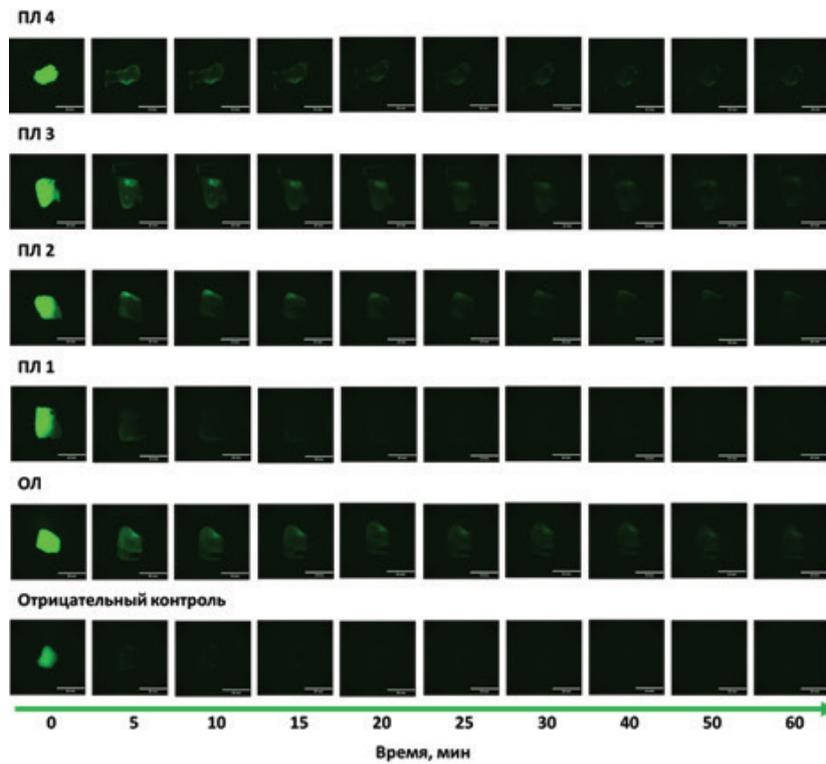


Рисунок 2. Флуоресцентные изображения удерживаемости липосом, загруженных флуоресцеином натрия, на слизистой оболочке носа овец в течение 60 минут

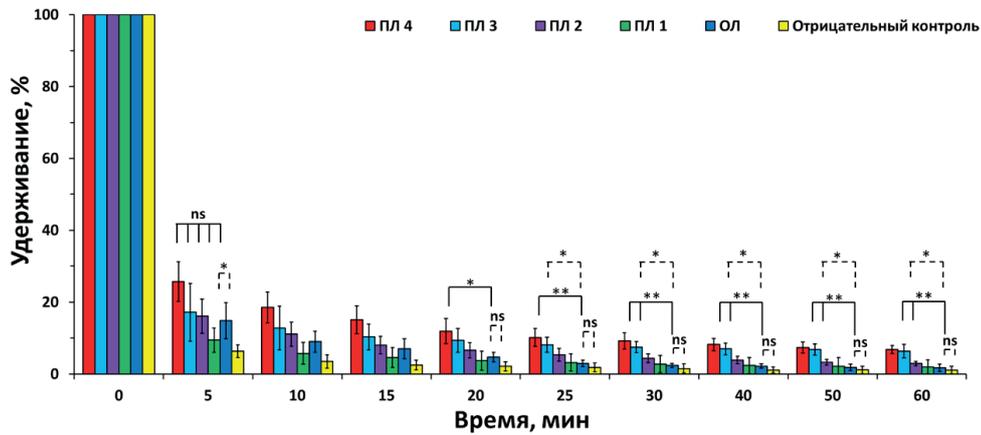


Рисунок 3. Результаты по удержанию суспензии липосом, загруженных флуоресцеином натрия, на слизистой оболочке носа овец в течение 60 минут

В ходе изучения мукопроницающих свойств полученных липосом сравнение ПЭГилированных липосом проводилось с обычными липосомами. Уже вначале эксперимента заметна разница в скорости проникновения модифицированных и немодифицированных частиц (рис. 4 и 5). Полученные результаты коррелируют с данными по изучению мукоадгезии. ПЛ 4 обладают наибольшей проникающей способностью. Это, в свою очередь, может повысить БД препаратов при интраназальной доставке ЛВ в головной мозг.

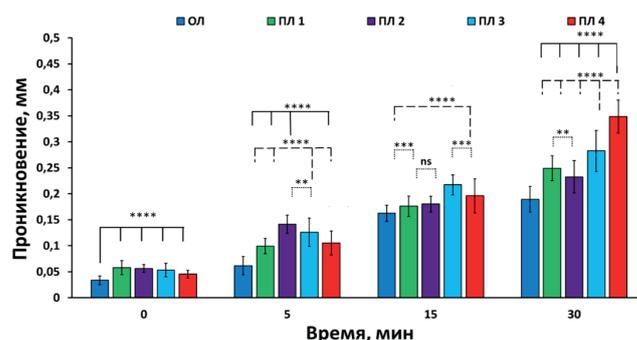


Рисунок 4. Результаты исследования мукуспроникающих свойств липосом, загруженных флуоресцеином натрия, в слизистую оболочку носа овец

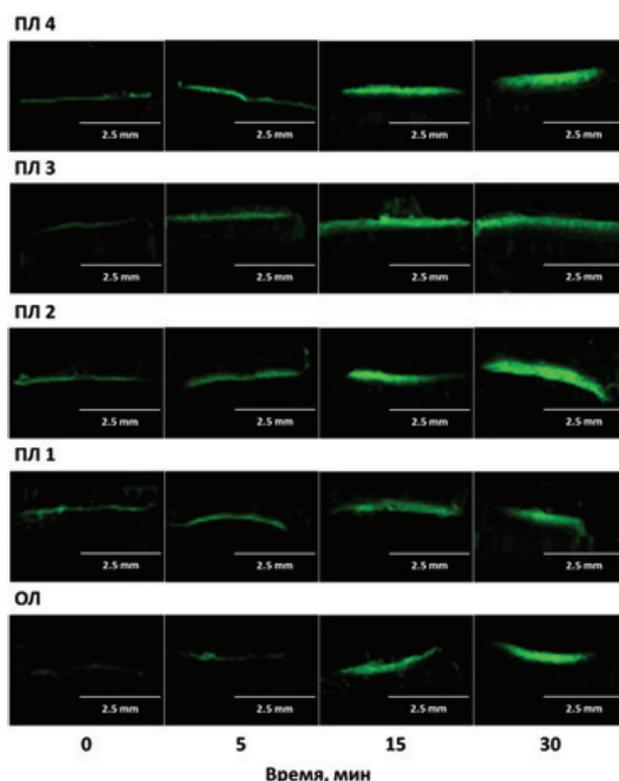


Рисунок 5. Флуоресцентные изображения поперечных срезов изолированной слизистой носа овец с нанесенной суспензией липосом, загруженных флуоресцеином натрия, через разные промежутки времени

Заключение. В результате проделанной работы были получены и исследованы 5 видов липосом методом «гидратация липидной пленки» и сделаны следующие выводы:

1. Размер частиц составляет $80 - 91 \pm 1$ нм, индекс полидисперсности (Pdi) не превышает значения 0,233, система монодисперсна.
2. Система стабильна в течение месяца при хранении в холодильнике с температурным режимом от $2 - 8$ °С.
3. Загрузка липосом лекарством – флуоресцеином натрия не оказывает влияния на их физико-химические свойства.
4. Липосомы, функционализированные ПЭГом с М.м. = 5000 Да (ПЛ 4), удерживаются на изолированной слизистой носа овцы в течение 1 часа. Обычные липосомы смываются ИНЖ в течение 15 минут.
5. Результаты по исследованию удерживаемости липосом сопоставимы с результатами по изучению мукуспроникающих свойств. Глубина проникновения частиц ПЛ 4 – 0,4 мм в течение 30 минут. Обычные липосомы обладают наименьшей способностью к проникновению в слизистую ткань носа овцы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа по получению липосом выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 20-65-46007).

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

76.31.33 Биофармация

ЛИТЕРАТУРА

1. Порфирьева Н. Н. [и др.]. Интраназальное введение как способ доставки лекарств в головной мозг (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021. Т. 10. N 4. С. 117-127. DOI: doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-117-127
2. Kaldybekov D. B. [et al.]. Mucoadhesive maleimide-functionalised liposomes for drug delivery to urinary bladder // European journal of pharmaceutical sciences. 2017. Vol. 111. P. 83–90. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.09.039
3. Porfiriyeva N. N., Moustafine R. I., Khutoryanskiy V. V. PEGylated systems in pharmaceuticals // Polymer Science, Series C. 2020. Vol. 62. P. 62-74. DOI: 10.1134/S181123822001004X

SUMMARY

DEVELOPMENT OF PEGYLATED LIPOSOMES FOR DRUG DELIVERY FROM THE NOSE TO THE BRAIN

Gordeeva D.S., Ph.D. 3 year of study

Scientific supervisors: **Moustafine R.I.**, Ph.D., Associate Professor (ORCID: 0000-0002-0916-2853),**Khutoryanskiy V.V.**, Ph.D., Professor (ORCID: 0000-0002-7221-2630)

Kazan State Medical University

49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russian Federation

E-mail: 471red@gmail.com

5 types of liposomes were obtained – conventional and functionalized by polyethyleneglycol with different molecular masses, their physicochemical properties were studied by dynamic light scattering, mucus-penetrating and mucoadhesive abilities on isolated sheep nasal mucosa were investigated. A stability of the nanoparticles during 1 month and the effect of the drug loading on the properties of liposomes were studied. The best composition of liposomes has been determined for their use in intranasal drug delivery systems to the brain.

Keywords: *liposomes, functionalized nanoparticles, polyethyleneglycol, PEGylated systems, intranasal delivery to the brain, mucuspenetrating drug delivery systems.*

REFERENCES

1. Porfiriyeva N. N. [et al.]. Intranasal administration as a method of drug delivery to the brain (review) // Development and registration of medicines. 2021. Vol. 10(4). P. 117-127. DOI: doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-117-127. (In Russ)
2. Kaldybekov D. B. [et al.]. Mucoadhesive maleimide-functionalised liposomes for drug delivery to urinary bladder // European journal of pharmaceutical sciences. 2017. Vol. 111. P. 83–90. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.09.039
3. Porfiriyeva N. N., Moustafine R. I., Khutoryanskiy V. V. PEGylated systems in pharmaceuticals // Polymer Science, Series C. 2020. Vol. 62. P. 62-74. DOI: 10.1134/S181123822001004X

УДК 615.1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И СОХРАННОСТИ ПРЕПАРАТОВ

Даурбекова М.М., студ. 2 курса, Рогожина С.А., студ. 3 курса

Руководитель: **Зубкова А.Н.**, преподаватель

Курский государственный медицинский университет

Медико-фармацевтический колледж

305029, г. Курск, ул. Карла Маркса, д.69, Российская Федерация

E-mail: mdaurbekova7@gmail.com

Исследовали действие внешних факторов (свет, температура, влажность) и влияние условий хранения на стабильность таблеток анальгина. Исследовали влияние размера частиц серебра на стабильность и сроки годности препаратов серебра. Полученные результаты подтвердили, что размеры частиц серебра являются одним из факторов на его сохранность.

Ключевые слова: *агрегационная устойчивость, коллоидный раствор, минерализация, стабильность лекарственных средств, наночастицы серебра, дезинфекция.*

О полезных свойствах серебра было известно много веков назад. Его использовали для различных целей дезинфекции, обеззараживание воды и пищи, в лечебных целях

Для медицины большой интерес представляют коллоидные растворы серебра: колларгол и протаргол, хотя с момента их получения прошло более ста лет. Их важным достоинством является то, что они доступны по цене любому пациенту, не вызывают привыкания, а уникальное свойство ионов серебра, содержащихся в растворе протаргола обеспечивает эффективное антисептическое действие. Но у него наблюдается существенный недостаток, который заключается в маленьком сроке годности и малой стабильности растворов [1].

Учёные долго работали в поисках способа продления сроков годности препаратов серебра, и они были получены с использованием новых технологий. Это наносеребро и кластерное серебро. Такие растворы серебра обладают более высоким бактерицидным действием, что хорошо в применении для лечения ран, обмываний, полосканий, капель в нос. Их главным отличием от классических препаратов коллоидного серебра колларгола и протаргола является агрегатная устойчивость и стабильность водных растворов.

Спустя определённое время было выявлено, что срок годности и стабильность растворов зависит от размера частиц серебра. Благодаря этому открытию был создан препарат Витаргол Форте (Протаргол), внесенный, в «Книгу рекорда России», как самый мелкодисперсный протеинат серебра [2].

Цель исследования: изучить лекарственные средства, содержащие серебро и определить влияние размера частиц серебра на их сроки годности.

Задачи исследования:

- изучить нормативную документацию, регламентирующую качество лекарственных средств;
- определить размер частиц серебра в препаратах методом электронной микроскопии;
- показать влияние размера частиц серебра на сроки годности препаратов

Протаргол – защищенный коллоид, содержащий в своем составе от 7,8% до 8,3% серебра и продукты гидролиза альбумина. Протаргол легкий, аморфный порошок коричневого цвета, без запаха, чуть горьковатого, слегка вяжущего вкуса.

Легко растворим в воде. При растворении в ней образует щелочные, отрицательно – заряженные золи, обладающие относительной устойчивостью. В малых концентрациях коллоидная взвесь оказывает бактериостатическое действие, а в более высоких бактерицидное.

Протаргол выпускается в виде 1% и 2% водного коллоидного раствора для местного применения в офтальмологии и урологии, но в основном для лечения насморка [2].

Ввиду нестабильно развивающегося иммунитета и частых перемен климата, у детей, проживающих в наших широтах, насморк на фоне простудных заболеваний появляется несколько раз в году. При отсутствии правильного лечения, вирусный ринит часто переходит в бактериальную форму, а у детей старше пяти лет может осложниться гайморитом поэтому в детской практике врачи часто назначают препараты серебра, а именно протаргол для лечения ринита. Поэтому объекты нашего исследования служили:

1. Капли Витаргол форте 2% – 15 мл, изготовитель ООО НПВ «Элюсан», Россия, г. Омск, серия 29031.
2. Раствор протаргола 2% – 10 мл., ООО изготовитель «Курская фармация», филиал аптека № 122, г. Курск.

Анализ был проведен согласно требованиям приказа № 751-н и ГФ XIV издания. Образцы приобретены в аптеках г. Курска, имеющих соответствующие лицензии, что является гарантией их качества.

На первом этапе нашего исследования провели реакции подлинности на протаргол [2]. Так как в лекарственных препаратах серебро находится в виде коллоидного соединения «серебро+белок», то определить его с помощью обычных качественных реакций невозможно. Для этого предварительно коллоидное соединение разрушили, проведя минерализацию азотной кислотой. А затем провели реакцию на катион серебра с раствором соляной кислотой.

На белок провели реакцию с раствором меди сульфата в щелочной среде.

Оба объекта выдержали испытания по данному показателю.

Применение коллоидных растворов серебра в медицине актуально. Однако у них наблюдается существенный недостаток, который заключается в малом сроке хранения и малой стабильности растворов. Ученые установили, что на стабильность и сохранность коллоидных растворов серебра влияет минимальное содержание примеси, современная технология получения препаратов, меньший размер частиц серебра. Следовательно размер частиц серебра будет оказывать влияние на сохранность и стабильность состояния протаргола.

Размеры частиц – это контролируемое индивидуальное измерение индивидуальной частицы, которую можно определить различными способами.

На втором этапе исследования определили размер частиц наносеребра в растворе Витаргола Форте и классического Протаргола с использованием метода электронной микроскопии [3]. Размеры частиц серебра в препарате Витаргол Форте при увеличении на x4 представлены на рисунке 1, а при увеличении на x10 на рисунке 2.



Рисунок 1. Размер частиц серебра в препарате Витаргола Форте при увеличении на x4

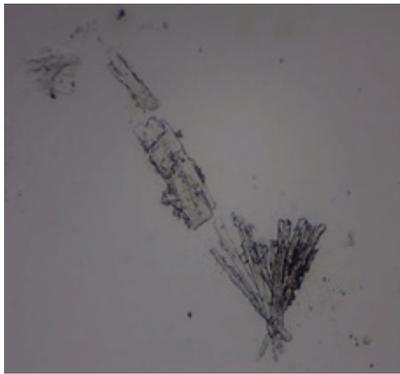


Рисунок 2. Размер частиц серебра в препарате Витаргола Форте при увеличении на $\times 10$

Размеры частиц серебра в препарате Протаргол при увеличении на $\times 4$ представлены на рисунке 3, а при увеличении на $\times 10$ на рисунке 4.

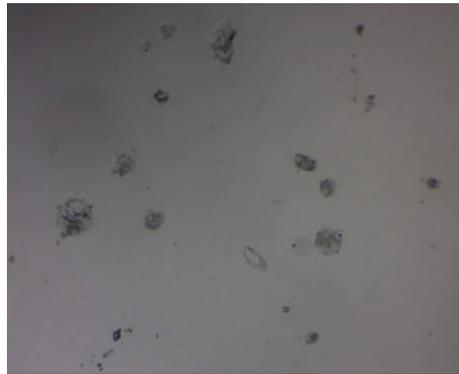


Рисунок 3. Размер частиц серебра в препарате Протаргол при увеличении на $\times 4$

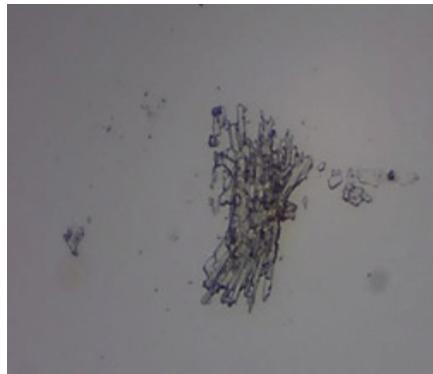


Рисунок 4. Размер частиц серебра в препарате Протаргол при увеличении на $\times 10$

При рассмотрении под микроскопом определили средний размер частиц серебра в препаратах Витаргол Форте ($6,8 \pm 3,1$ нм) и у классического Протаргола ($14,9 \pm 10,1$ нм). Следовательно, можно сказать, что Протаргол является наиболее грубодисперсным классическим препаратом серебра.

Результаты исследования по определению размера частиц серебра представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты определения размера частиц серебра

№п/п	Препарат	Размер, нм
1.	Капли Витаргол Форте 2%-15 мл ОООПЦ «Элюсан», Россия г. Омск	$6,8 \pm 3,1$
2.	Раствор Протаргола 2% – 10 мл, ООО «Курская Фармация» филиал-аптека №122, г. Курск	$14,9 \pm 10,1$

Результаты исследований показали, что среднестатистический размер частиц серебра в 1,5 – 2 раза меньше, чем у классического Протаргола. Это ведет к увеличению суммарной площади поверхности всех частиц серебра т.е. к увеличению суммы площади взаимодействия серебра с бактериями, что полностью сказывается на активности препарата. Уменьшение размера означает, что средняя масса отдельных частиц серебра в препарате уменьшается не менее, чем в 4–8 раз.

Это повышает агрегационную устойчивость препарата. В целом это обуславливает более высокую активность и стабильность Витаргола Форте по сравнению с Протарголом и способствующую увеличению срока годности.

Согласно инструкции, срок годности Витаргола Форте 36 месяцев с даты изготовления, не зависимо от того, когда вскрывался флакон, а классического раствора протаргола всего 10 суток.

Данный препарат во много раз устойчивее обычного Протаргола, благодаря своим наночастицам и минимальному количеству примесей. Электронно-лучевой синтез помог обеспечить более прочное взаимодействия серебра с протеином. Вследствие этому данный препарат может храниться 3 года.

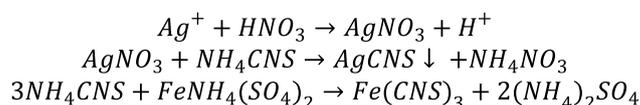
Таким образом можно назвать три основные причины, которые обуславливают повышенную стабильность и сохранность препарата:

- меньший размер частиц серебра;
- минимальное содержание примесей;
- современная технология получения препарата.

Чтобы подтвердить зависимость срока годности препаратов протаргола от размера частиц серебра было решено продолжить исследование.

Содержание Протаргола в обоих препаратах определяли методом Фольгарда (роданометрия), прямым титрованием. Так как серебро в Протарголе находится в неионном состоянии, то для проведения исследования необходимо разрушить коллоидные соединения. Для этого провели минерализацию испытуемых растворов азотной кислотой, а затем определили содержание протаргола по следующей методике:

1 мл лекарственной формы помещаем в колбу для титрования, добавляем 20 капель раствора азотной кислоты и 10 капель индикатора железо-аммонийных квасцов. После обесцвечивания раствора протаргола титруем 0,1 Н рабочим раствором аммония роданида до розового окрашивания.



Содержание протаргола в лекарственных формах рассчитывали по следующей формуле:

$$X_{гр} = \frac{V \cdot K_{п} \cdot T \cdot V_{общ}}{q},$$

где V – объем рабочего раствора, пошедшего на титрование, мл;

K_п – коэффициент поправки;

q – навеска лекарственной формы, г;

T – титр рабочего раствора по определяемому веществу, г/мл;

V – общий объем, мл.

Количественное определение проводилась в несколько этапов, через определенные промежутки времени при правильном хранении лекарственных форм, согласно инструкции (в темном, защищенном от света месте).

Так как, срок годности классического Протаргола составляет всего десять дней, первые титрования проводили каждые три дня, а затем оставшийся Витаргол Форте через каждые десять дней в течение трёх месяцев. Результаты данного этапа представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты исследования растворов протаргола по показателю «Количественное определение»

№ п/п	Объекты исследования	Динамика содержания действующего вещества, г												Согласно НД	Выводы
		3 день	6 день	9 день	12 день	22 день	32 день	42 день	52 день	62 день	72 день	82 день	92 день		
1	Раствор Протаргола 2% – 10 мл,	0,21	0,21	0,18	0,16	-	-	-	-	-	-	-	-	[0,18 – 0,22]	«Удовлетворяет» Приказу № 751-н
2	Капли Витаргол Форте 2%-15 мл	0,279	0,279	0,279	0,279	0,279	0,279	0,279	0,279	0,279	0,279	0,279	0,279	[0,276 – 0,324]	Соответствует ФС

Из таблицы видно, что по истечении срока годности фактическое содержание действующего вещества у классического Протаргола снизилось от 0,21 до 0,16 (согласно Приказа 751–н) [0,18–0,22]. Вследствие этого, наблюдается снижение фармакологического действия, поэтому применение препарата в дальнейшем не целесообразно.

Содержание протаргола в каплях Витаргол Форте в течение всего срока исследования оставалось стабильным 0,19 (согласно ФС [0,18–0,22]).

Заключение. Полученные результаты подтверждают, что размер частиц серебра является одним из факторов, влияющих на срок годности препаратов протаргола, чем меньше размер частиц, тем больше срок годности.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

1. Луст Е. Н., Ендальцева О. С. Сравнительное изучение стабильности некоторых препаратов коллоидного серебра промышленного производства // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021. Т. 24 № 3. С. 13-19 DOI: 10.29296/25877313-2021-03-02
2. ОФС.1.4.1.00.11.15 Растворы // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Том II. Москва, 2015. С. 83-88. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol2/#82> (Дата обращения: 03.02.2023)
3. ОФС.1.4.1.0027.18 Капли // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Том II. Москва, 2018. С. 2008-2013. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/193/> (Дата обращения: 03.02.2023)

SUMMARY

DETERMINATION OF STABILITY AND SAFETY OF DRUGS

Daurbekova M.M., 2nd year student, Rogozhina S.A., 3rd year student

Scientific supervisor: Zubkova L.N., teacher

Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Medical and Pharmaceutical College

69, Karl Marx str., Kursk, 305029, Russian Federation

E-mail: mdaurbekova7@gmail.com

The effect of external factors (light, temperature, humidity) and the effect of storage conditions on the stability of analgin tablets were investigated. The effect of silver particle size on the stability and shelf life of silver preparations was investigated. The obtained results confirmed that the size of silver particles is one of the factors for its safety.

Keywords: *aggregation stability, colloidal solution, mineralization, stability of drugs, silver nanoparticles, disinfection.*

REFERENCES

1. Lust E. N., Endaltseva O. S. Comparative study of the stability of some industrial colloidal silver preparations // Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021. Vol. 24(3). P. 13-19 DOI: 10.29296/25877313-2021-03-02 (in Russ.)
2. OPS.1.4.1.00.11.15 Solutions // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed. Vol II. Moscow, 2015. P. 83-88. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol2/#1> (in Russ.) (Accessed: 03.02.2023)
3. OPS.1.4.1.0027.18 Drops // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Volu II. Moscow, 2015. P. 2008-2013. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/193/> (in Russ.) (Accessed: 03.02.2023)

УДК 66.011, 66.061.34

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ
ЭКСТРАКТА ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ЗАМАНИХИ ВЫСОКОЙ,
СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ И ДУШИЦЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

Ефимов А.В., студ. 4 курса

Руководитель: Легостева А.Б., к.фарм.н., доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: andrej.efimov@spcru.ru

Определены технологические свойства корневищ с корнями заманихи высокой (*Rhizomata cum radicibus Echinopanacis*), бутонов софоры японской (*Alabastra Sophorae Japonicae*), душицы обыкновенной травы (*Origanum vulgare herb*). Исследована кинетика экстракции композиции лекарственного растительного сырья для получения экстракта иммуномодулирующего действия, выбрана продолжительность экстракции. Методом тонкослойной хроматографии осуществлен качественный анализ флавоноидов и обнаружено содержание рутина и кверцетина в полученном извлечении.

Ключевые слова: *корневища с корнями заманихи высокой, бутоны софоры японской, душицы обыкновенной трава, кинетика экстракции, технологические свойства, тонкослойная хроматография.*

Вирусные заболевания (грипп, ОРВИ, COVID-19 и др.) являются широко распространенными в настоящее время и характеризуются общим истощающим воздействием на организм человека, которое проявляется не только в течение собственно заболевания, но и в период реконвалесценции, сопровождающейся реактивным астеническим синдромом [1, 2]. При восстановлении после перенесенных вирусных заболеваний важно снятие широкого спектра симптомов и недопущение повторного заражения в период реконвалесценции, повышение общей сопротивляемости организма. Достичь этого

можно применением, в том числе, лекарственных средств с иммуномодулирующей активностью. Вместе с тем на фоне общего ослабления организма желательнее применять малотоксичные средства, оказывающие мягкое, комплексное, общеукрепляющее действие, что характерно для галеновых фитопрепаратов. В связи с вышеизложенным представляет интерес разработка экстракта иммуномодулирующего действия на основе композиции лекарственного растительного сырья (ЛРС).

При астенических состояниях в постинфекционный период показаны фитоадаптогены, среди которых можно выделить корневища с корнями заманихи высокой (*Rhizomata cum radicibus Echinopanacis*). Заманиха высокая оказывает общетонизирующее и иммуномодулирующее действие, стимулирует работу центральной нервной системы, в малых дозах способствует повышению артериального давления. Настойка заманихи демонстрирует свою эффективность в составе сложных иммуномодулирующих лекарственных средств [3]. При этом препараты заманихи малотоксичны и оказывают меньшее побочное воздействие на организм в сравнении с более популярными на рынке фитоадаптогенами с аналогичной биологической активностью – на основе женьшеня настоящего, элеутерококка колючего и др. [3, 4]

Производство препаратов заманихи в настоящее время сокращено вследствие значительной выработки сырьевой базы в предыдущие годы. Так, ареалом произрастания заманихи высокой в Российской Федерации является исключительно Приморский край, что ограничивает сырьевую базу производства. Однако возможно рассматривать восполнение потребности в сырье за счет импорта заготовок из Северного Китая и Кореи [5].

Представляет интерес применение в производстве препарата иммуномодулирующего действия и другого лекарственного растения – софоры японской. Плоды и бутоны данного вида содержат значительное количество флавоноидов: прежде всего, рутин, кверцетин и др., вследствие чего обладают выраженной Р-витаминной активностью, а также содержат аскорбиновую кислоту, обладающую иммуностимулирующим действием в качестве индуктора интерферонов. Однако количество извлекаемого из ЛРС кверцетин-3-О-рутинозида варьируется в зависимости от используемой части растений. В частности, содержание его в бутонах (*Alabastra Sophorae Japonicae*) составляет до 17-25% и превышает содержание в плодах (в среднем 5-10%) [6, 7]. Таким образом, обосновано использование в качестве ЛРС именно бутонов софоры японской, которые являются более выгодным источником рутина.

Сырьевая база софоры японской достаточно велика. Промышленная заготовка бутонов осуществляется в настоящее время в ряде южных регионов России, таких как Ростовская область, Краснодарский и Ставропольский края. Кроме того, потребность в дешевом сырье удовлетворяется в настоящее время за счет импорта, осуществляемого в основном из Китая.

В целях повышения общего иммунитета важной является коррекция нарушений сна, возникающих на фоне нервных расстройств (беспокойство, раздражительность) в период реконвалесценции после перенесения вирусных заболеваний [1]. В качестве лекарственного сырья, способствующего нормализации состояния нервной системы, целесообразно применение в производстве фитопрепарата травы душицы обыкновенной (*Origanum vulgare herb*). Данное сырье, кроме того, оказывает отхаркивающее воздействие и способствует нормализации деятельности желудочно-кишечного тракта, что может способствовать нормализации общего состояния пациента, перенесшего вирусное инфекционное заболевание.

Душица обыкновенная широко распространена в европейской части России, в южной Сибири и на Кавказе, встречается в Приморском крае, что делает траву душицы доступным лекарственным сырьем.

Разработка технологии экстракта на основе выбранного ЛРС требует определения технологических свойств данного растительного материала и определения условий экстракции, приводящих к наиболее полному извлечению биологически активных веществ (БАВ) из лекарственного растительного сырья.

Цель: разработка технологии экстракта иммуномодулирующего действия на основе заманихи высокой, софоры японской и душицы обыкновенной. В задачи настоящих исследований входят: определение технологических свойств лекарственного растительного сырья, исследование кинетики экстракции композиции ЛРС, качественный анализ флавоноидов получаемого водно-спиртового извлечения методом тонкослойной хроматографии.

Материалы и методы. Объектом исследования служит воздушно-сухое лекарственное растительное сырье: корневища с корнями заманихи высокой, бутоны софоры японской, душицы обыкновенной трава.

Определение технологических свойств сырья проводится по методикам, описанными в соответствующих общих фармакопейных статьях Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания [9-11].

В качестве метода экстракции лекарственного растительного сырья выбрана ультразвуковая экстракция. Данный метод позволяет значительно снизить длительность этапа экстрагирования, который обычно является наиболее продолжительным в производстве. Ультразвуковая экстракция позволяет извлекать практически все виды соединений из ЛРС, в т.ч. флавоноиды. Интенсификация процесса в сравнении с классическими способами экстракции осуществляется за счет формирования звукового ветра, который создает общее (ламинарное или турбулентное) течение. При этом образующиеся мощные звуковые волны значительно увеличивают скорость пропитки ЛРС, имеющего капиллярную структуру. Эффективность ультразвуковой экстракции зависит от дисперсности экстрагируемого сырья. Так, с уменьшением среднего диаметра частиц коэффициент отражения звуковой энергии на границе раздела фаз ввиду быстрой пропитки мелкоизмельченного сырья экстрагентом является минимальным, интенсивнее происходит растворение и вымывание содержимого из разрушенных клеток [12].

В настоящих исследованиях экстракция композиции ЛРС проводится при частоте ультразвука 35 кГц в диапазоне температур 25-30°C с целью избежания возможной термической деструкции ряда БАВ (эфирных масел, органических кислот и др.).

В качестве экстрагента используется спирт этиловый 70 %, выбор которого основывается на существующих литературных данных. Известна эффективность спиртов высоких концентраций для извлечения флавоноидов, а также сапонинов, к классу которых относятся основные действующие вещества заманихи высокой. Кроме того, производство извест-

ных препаратов заманихи (настойка, жидкий экстракт) осуществляется с применением указанного экстрагента. Показана приемлемость использования спирта приведенной концентрации для извлечения БАВ из бутонов софоры японской и травы душицы обыкновенной [6, 8].

Качественный анализ водно-спиртового извлечения из ЛРС осуществлен методом восходящей тонкослойной хроматографии (ТСХ) относительно растворов стандартных образцов (СО) рутин и кверцетин в системе элюентов н-бутанол-ледяная уксусная кислота-вода (4:1:5), которая обладает сравнительно высокой разделяющей способностью в отношении флавоноидов [13]. ТСХ проводилась по методике, описанной в соответствующей статье Фармакопеи Евразийского экономического союза [14].

Используются пластины для тонкослойной хроматографии Silufol. На линию, параллельную нижнему краю пластины, на расстоянии 10 мм от ее нижнего края и сторон с помощью микрошприцев наносятся равные объемы растворов для получения круглых пятен диаметром 5 мм с расстоянием между их центрами равным 10 мм. Предварительно стенки хроматографической камеры выстилают фильтровальной бумагой, после чего в нее наливают достаточное количество подвижной фазы указанного состава и для насыщения хроматографической камеры парами элюента закрывают крышкой и выдерживают при комнатной температуре в течение 2 ч. После испарения растворителей из нанесенных проб пластинку помещают в хроматографическую камеру вертикально, закрывают и оставляют при комнатной температуре в защищенном от попадания прямых солнечных лучей месте. По завершении подъема фронта элюента пластинку вынимают, сушат и обнаруживают пятна обработкой спиртовым раствором алюминия хлорида 2%.

Результаты и обсуждение. Результаты определения технологических свойств ЛРС представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Технологические свойства корней и корневищ заманихи высокой, бутонов софоры японской и травы душицы обыкновенной

Показатель	Корни и корневища заманихи измельченные	Софоры бутоны	Душицы трава
Насыпная плотность, г/см ³	0,30±0,03	0,38±0,04	0,30±0,03
Средний диаметр частиц, мм	1,65±0,15	1,91±0,17	2,43±0,21
Угол естественного откоса, град	35,0±1,7	30,3±1,4	30,9±1,3
Сыпучесть, г/с	1,9±0,1	1,6±0,1	1,9±0,1
Коэффициент спиртопоглощения	3,0±0,3		

По значениям насыпной плотности ЛРС можно охарактеризовать как легкое, требующее использования в производстве емкостного оборудования значительных габаритов. Сыпучесть всего измельченного сырья можно оценить как удовлетворительную [10]. Значения коэффициента спиртопоглощения (этанол 70%) для используемого сырья показывают необходимость значительного расхода экстрагента.

Результаты ультразвуковой экстракции измельченного сырья представлены в виде кинетической кривой на графике (рис. 1).

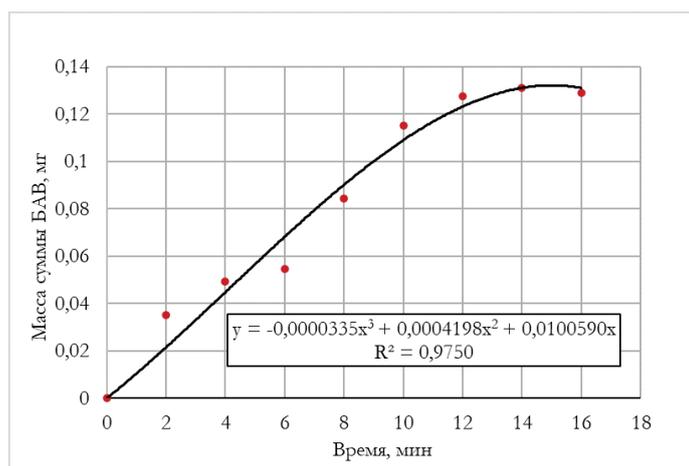


Рисунок 1. Кинетическая кривая ультразвуковой экстракции смеси ЛРС

Согласно полученной кинетической кривой экстракции, время выхода на плато суммарной массы извлекаемых биологически активных веществ составляет 12 минут. Таким образом, данный интервал времени можно определить как минимальный необходимый для наиболее полного извлечения БАВ из композиции ЛРС. Найденное в результате исследования минимальное время экстракции предлагается в дальнейшем использовать при изучении кинетики второй ступени ультразвуковой экстракции сырья.

Результаты качественного анализа получаемого водно-спиртового извлечения из композиции ЛРС, а также индивидуальных извлечений из используемых видов ЛРС на содержание флавоноидов методом тонкослойной хроматографии представлены в виде хроматограммы на рис. 2 (1 – СО кверцетин, 2 – СО рутин, 3 – извлечение из смеси ЛРС, 4 – из-

влечение из софоры японской, 5 – извлечение из заманихи высокой, 6 – извлечение из душицы обыкновенной). Рассчитанные на основе экспериментальных данных значения факторов удерживания для исследуемых объектов приведены в таблице 2.

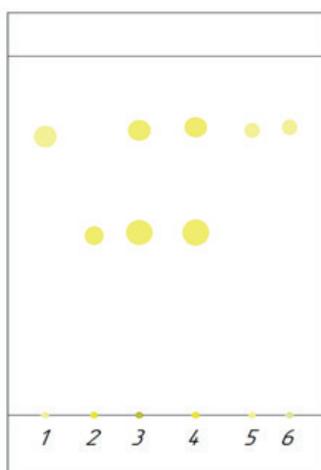


Рисунок 2. Хроматограмма качественного анализа на присутствие флавоноидов в извлечениях из ЛРС

Таблица 2 – Результаты ТСХ на присутствие флавоноидов в извлечениях из ЛРС

№	Объект анализа	Фактор удерживания, $R_f \pm 0,01$	R_{st}
1.	СО кверцетина	0,80	-
2.	СО рутина	0,51	-
3.	Извлечение из смеси ЛРС	0,51 0,81	1,00 1,01
4.	Извлечение из софоры японской	0,52 0,80	1,02 1,00
5.	Извлечение из заманихи высокой	0,81	1,01
6.	Извлечение из душицы обыкновенной	0,81	1,01

Результаты качественного анализа извлечения из композиции ЛРС показывают наличие рутина в софоре японской, кверцетина – в заманихе высокой, софоре японской и душице обыкновенной. При этом, исходя из интенсивности окраски соответствующих пятен, можно судить о том, что содержание кверцетина в софоре японской является наибольшим. Присутствие указанных флавоноидов в полученном извлечении дает основание ожидать наличие у готового продукта Р-витаминной активности.

Заключение. Анализ технологических свойств корней и корневищ заманихи высокой, бутонов софоры японской и душицы обыкновенной травы показывает удовлетворительную сыпучесть сырья, необходимость повышенного расхода экстрагента при проведении экстракции и применения в технологическом процессе крупногабаритного оборудования. Удовлетворительное время ультразвуковой экстракции композиции лекарственного растительного сырья на первой ступени составляет 12 минут. Методом тонкослойной хроматографии получаемого водно-спиртового извлечения выявлено наличие в нем биологически активных веществ: рутина и кверцетина. Результаты настоящих исследований будут учтены при дальнейшей разработке технологии экстракта на основе избранного лекарственного растительного сырья.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

76.00.00 Медицина и здравоохранение

ЛИТЕРАТУРА

1. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ: ситуация в России // ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения РФ. URL: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/ (дата обращения: 25.02.2023).
2. Потупчик Т. В., Эверт А. С., Веселова О. Ф. [и др.]. Фармакотерапия и комплементарное лечение астенического синдрома у детей // *Neurology*. 2022. Т. 21. N 3. С. 58-65. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-66-71
3. Shikov A. N. [и др.]. *Oploranax elatus* (Nakai) Nakai: chemistry, traditional use and pharmacology // *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2014. Vol. 12(10). P. 721-729. DOI: 10.3724/SPJ.1009.2014.00721.
4. Тимофеев Н. П. Спрос и сравнительная эффективность 7 растительных адаптогенов: женьшень, элеутерококк, левзея, лимонник, родиола розовая, заманиха, аралия // *Российский Рынок БАД*. 2015. N 2. С. 24.
5. Волчанская А. В. Заманиха высокая (*oploranaxelatus* (nakai) nakai) в ботаническом саду Петра Великого БИН РАН // *Биологическое разнообразие и интродукция растений*. 2021. N 1. С. 39-44. DOI: 10.24412/cl-36598-2021-1-39-44

6. Gevrenova R., Kitanov G., Ilieva D. Ontogenetic and seasonal variation in the flavonoid composition of *Sophora japonica*. Cultivated in Bulgaria // *Pharmaceutical Biology*. 2007. Vol. 45(2). P. 149-155. DOI: 10.1080/13880200601113123
7. Ковалева Л. Г., Сампиев А. М. [и др.]. Современное состояние и перспективы дальнейшего исследования плодов софоры японской // *Актуальные проблемы медицины*. 2012. N 22(141). С. 163-170.
8. Морохина С. Л., Боков Д. О. Сравнительное изучение химического состава БАВ и анатомо-диагностических признаков травы душицы обыкновенной и душицы турецкой // *Бутлеровские сообщения*. 2012. Т. 32. N 11. С. 69–74.
9. ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Том 1. 2018. С. 370-376. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/369/> (дата обращения: 25.02.2023).
10. ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Том 2. С. 2188-2194. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (дата обращения: 25.02.2023).
11. ОФС.1.5.3.0012.15 «Определение коэффициента водопоглощения и расходного коэффициента лекарственного растительного сырья» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Том 2. 2018. С. 2401-2403. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/587/> (дата обращения: 25.02.2023).
12. Белокуров С. С. [и др.]. Современные методы экстрагирования лекарственного растительного сырья (обзор) // *Химико-фармацевтический журнал*. 2019. Т. 53. N 6. С. 48-53. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-6-48-53.
13. Тринеева О. В. [и др.]. Определение флавоноидов и исследование влияния условий хранения на их содержание в плодах облепихи методом ТСХ // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2012. Т. 12. N 5. С. 806-813.
14. 2.1.2.26. «Гонкослойная хроматография» // *Фармакопея Евразийского экономического союза*. Том 1. URL: https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/bd2/Farmakopeya-2020-t1_1.pdf (дата обращения: 25.02.2023).

SUMMARY

RESEARCHES IN THE AREA OF DEVELOPMENT OF EXTRACT

Efimov A.V., 4th year student

Scientific supervisor: Legosteva A.B., Candidate of Pharmaceutical Sciences, docent

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: andrej.efimov@spcpcu.ru

Technological properties of *Oplopanax elatus* roots (*Rhizomata cum radicibus Echinopanacis*), *Sophora japonica* buds (*Alabastra Sophorae Japonicae*), and *Origanum vulgare* herb were determined. The kinetics of extraction of medicinal plant raw materials composition for obtaining an extract of immunomodulatory action has been investigated, the optimal duration of the first stage of extraction has been selected. The qualitative analysis of flavonoids with the thin layer chromatography was performed and the presence of rutin and quercetin in the resulting extract was shown.

Keywords: *Oplopanax elatus* roots, *Sophora japonica* buds, *Origanum vulgare* herb, kinetics of extraction, technological properties, thin layer chromatography.

REFERENCES

1. Weekly National Bulletin on Influenza and Acute Respiratory Viral Infections: the situation in Russia // Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics (Accessed: 25 February, 2023). (In Russ)
2. Potupchik T. V., Evert L. S., Veselova O. F. [et al.]. Pharmacotherapy and complementary treatment of asthenic syndrome in children // *Neurology*. 2022. Vol. 21(3). P. 66–71. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-66-71. (In Russ)
3. Shikov A. N. [и др.]. *Oplopanax elatus* (Nakai) Nakai: chemistry, traditional use and pharmacology // *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2014. Vol. 12(10). P. 721-729. DOI: 10.3724/SPJ.1009.2014.00721. (In Russ)
4. Timofeev N. P. Demand and comparative effectiveness of 7 plant adaptogens: ginseng, eleutherococcus, leucea, lemongrass, rhodiola rosea, zamanikha, aralia // *The Russian Market of dietary supplements*. 2015. N 2. P. 24. (In Russ)
5. Volchanskaya A.V. Zamanikha vysokaya (*oplopanax elatus* (nakai) nakai) in the botanical garden of Peter the Great BIN RAS // *Biological diversity and plant introduction*. 2021. N 1. P. 39-44. DOI: 10.24412/cl-36598-2021-1-39-44. (In Russ)
6. Gevrenova R., Kitanov G., Ilieva D. Ontogenetic and seasonal variation in the flavonoid composition of *Sophora japonica*. Cultivated in Bulgaria // *Pharmaceutical Biology*. 2007. Vol. 45(2). P. 149-155. DOI: 10.1080/13880200601113123
7. Kovaleva L. G., Sampiev A.M. [et al.]. The current state and prospects for further research of the fruits of *Sophora Japonica* // *Actual problems of medicine*. 2012. N 22(141). P. 163-170. (In Russ)
8. Morokhina S. L., Bokov D. O. Comparative study of the chemical composition of BAS and anatomical and diagnostic signs of the grass oregano and Turkish oregano // *Butlerovskie messages*. 2012. Vol. 32 (11). P. 69–74. (in Russ.).
9. OFS.1.1.0015.15 «Sieve analysis» // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 1. 2018. P. 370-376. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/369/> (Accessed: 25 February, 2023). (In Russ)
10. OFS.1.4.2.0016.15 «The degree of fluidity of powders» // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2. P. 2188-2194. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (Accessed: 25 February, 2023). (In Russ)
11. OFS.1.5.3.0012.15 «Determination of the coefficient of water absorption and consumption coefficient of medicinal plant raw materials» // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2. 2018. P. 2401-2403. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/587/> (Accessed: 25 February, 2023). (In Russ)

12. Belokurov S. S. [et al.]. Modern methods of extraction of medicinal plant raw materials (review) // *Chemico-pharmaceutical journal*. 2019. Vol. 56(6). P. 45-50. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-6-48-53. (in Russ.).
13. Trineeva O. V. [et al.]. Determination of flavonoids and investigation of the effect of storage conditions on their content in sea buckthorn fruits by TLC method // *Sorption and chromatographic processes*. 2012. Vol. 12(5). P. 806-813. (in Russ.).
14. 2.1.2.26. «Thin Layer Chromatography» // *Pharmacopoeia of Eurasian Economic Union*. Vol. 1. Available at: https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/bd2/Farmakopeya-2020-t1_1.pdf (Accessed: 25 February, 2023). (In Russ)

УДК 615.322

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ ЭКСТРАГЕНТА И ВРЕМЕНИ МАЦЕРАЦИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫДЕЛЕНИЯ ГЕСПЕРИДИНА ИЗ КОЖУРЫ АПЕЛЬСИНА

Ефимова В.В., студ. 2 курса, Коченко Д.В., студ. 2 курса

Руководитель: Сорокин В.В., кандидат фарма. наук, доцент,

заведующий кафедрой Процессов и аппаратов химической технологии (ORCID: 0000-0002-7262-0941)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: varvara.efimova@spcru.ru

Проведены исследования по выделению флавоноида гесперидина из высушенной кожуры (флаведо и альбеда) плодов *Citrus sinensis* методом мацерации с целью разработки промышленной технологии получения очищенного экстракта гесперидина. Определено влияние природы экстрагента и времени экстракции на выход гесперидина из растительного сырья. Показано, что зависимость содержания гесперидина в экстракте от времени мацерации можно описать логарифмической функцией; определены параметры экстрагирования: гидромодуль, температура экстракции, время мацерации. Рассчитана концентрация гесперидина в полученном извлечении.

Ключевые слова: гесперидин, флавоноиды, этиловый спирт, мацерация.

Гесперидин, или витамин Р, относится к флавононам, малочисленному типу флавоноидов. В значительных количествах находится в кожуре плодов разных видов рода *Citrus*. Антирадикальная активность этого соединения обуславливает широкий спектр биологической активности и потенциального применения в медицинских целях. На сегодняшний день показана перспективность применения гесперидина как лекарственного компонента с ноотропным, антигипоксическим и эндотелиопротекторным действием, позволяющим рассматривать этот флавоноид как составную часть терапии при сахарном диабете, инсульте и других патологических состояниях. Также гесперидин является сырьём для получения диосмина – биологически активного вещества, применяемого при варикозном расширении вен нижних конечностей и хронической лимфотенозной недостаточности [1, 2].

В связи с широким спектром применения растёт необходимость в увеличении объёмов производства гесперидина. Кожура цитрусовых как отходы пищевой промышленности (в виде жмыха, в сыром и высушенном виде) в достаточном для организации промышленной технологии выделения гесперидина количестве доступна на рынке. В настоящее время в РФ не налажена технология её переработки. Таким образом комплексная переработка кожуры цитрусовых – актуальная на сегодняшний день задача.

Проводимые ранее исследования по экстракции веществ флавоноидной природы показывают, что такие экстрагенты как горячая вода, спирты (метиловый, этиловый, изопропиловый и пр.), их смеси с водой и диметилсульфоксидом, пропиленгликолем и рядом других экстрагентов являются самыми доступными и простыми в использовании для извлечения флавоноидов. В разбавленных спиртах и воде гесперидин малорастворим, однако повышение концентрации спирта значительно увеличивает его растворимость.

Целью работы явилась разработка технологии выделения гесперидина методом мацерации при нагревании с использованием спирта этилового.

Задачи работы включали:

1) Выбор аппаратного оформления для организации процесса мацерации при экстракции кожуры апельсина спиртом этиловым;

2) Определение параметров экстрагирования: гидромодуля, температуры экстракции, времени экстрагирования.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использовали высушенную кожуру (флаведо и альбеда) плодов *Citrus sinensis*, измельчённую до частиц размером 1 – 3 мм. Экстракцию флавоноидов проводили методом мацерации, в качестве экстрагента использовали спирт этиловый с концентрацией 96%. Для организации процесса перемешивания использовали верхнеприводную мешалку (модель MINISTAR 20 control, фирма производитель ИКА) и модифицированный импеллер «Blade» (рис. 1).

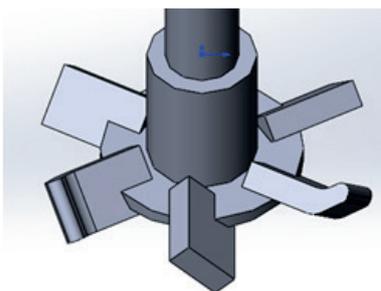


Рисунок 1. Модифицированный импеллер, тип «Blade»

Установка для мацерации представлена на рис. 2. Установка состоит из следующих элементов:

- 1 – циркуляционный термостат;
- 2 – перемешивающее устройство;
- 3 – насадка-импеллер;
- 4 – мацерационная емкость;
- 5 – рубашка;
- 6 – мацерационная смесь.

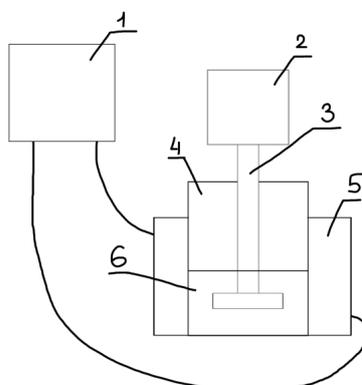


Рисунок 2. Принципиальная схема установки для мацерации

Количественное определение гесперидина проводили спектрофотометрическим методом (прямая спектрофотометрия) по валидированной методике, заключающейся в измерении оптической плотности раствора при длине волны 290 нм [4].

Результаты и обсуждение. Исходя из литературных данных, представленных в более ранних исследованиях по экстракции гесперидина из растительного сырья, в качестве экстрагента может быть использован спирт этиловый 96%. Его экстракционная способность при нагревании сравнима с другими экстрагентами, применяемыми для выделения гесперидина (растворы щелочей, диметилсульфоксид, диметилформамид), при этом он удобнее в работе, чем растворы щелочей, которые могут привести к образованию геля в реакторе ввиду распада растительного сырья, что усложняет процесс фильтрации, очистки и выделения гесперидина [5].

Температура экстракции не должна превышать температуру кипения спирта – 78,3°C. Предложено проводить экстракцию при постоянной температуре обогревающей жидкости в рубашке экстрактора 60°C. Постоянную температуру поддерживали с помощью циркуляционного термостата модели LOIP LT-200. Температура экстрагента с учётом теплопотерь в реакторе составляла $(52 \pm 3)^\circ\text{C}$. Данная температура практически исключает потери экстрагента на испарение и одновременно способна повысить экстракционную способность и растворимость гесперидина в спирте. Температура мацерационной смеси контролировалась электронным термометром с точностью 0,1°C.

Гидро модуль: соотношение массы навески к объёму экстрагента составило 1:20, что с учётом физико-технологических характеристик сырья: степени измельчения, формы частиц, твёрдости и набухаемости материала было признано оптимальным. Уменьшение гидро модуля приводило к недостаточному смачиванию апельсиновых корок экстрагентом и плохому перемешиванию частиц, увеличение гидро модуля способствовало чрезмерному расходу экстрагента и получению сильно разбавленных вытяжек.

Подбор параметров перемешивания, таких как скорость вращения импеллера, выбор параметров оборудования: отношения диаметра импеллера к диаметру днища аппарата, глубины погружения перемешивающего устройства производился экспериментальным путём. Целью подбора было не допустить оседания сырья на дно стакана и образования застойных зон, возникновения воздушной воронки, ухудшающей процесс перемешивания. Оба требования выполняются при выбранных параметрах, что позволяет считать их оптимальными в отношении организации процесса мацерации: скорость перемешивания, обеспечивающая постоянное движение частиц сырья без оседания, была установлена на уровне 250 об/мин, отношение диаметра импеллера к диаметру дна ёмкостного аппарата составило 0,5, расстояние от дна стакана до импеллера было принято равным диаметру импеллера.

Исследовали влияние времени мацерации на выход гесперидина. Максимальное время экстракции составило 480 минут (8 часов). Полученную смесь фильтровали с использованием бумажного фильтра «синяя лента». В полученных очищенных извлечениях измеряли концентрацию гесперидина по методике, описанной выше. Данные по зависимости оптической плотности растворов от времени экстракции при длине волны 290 нм, представлены на графике (рис. 3).

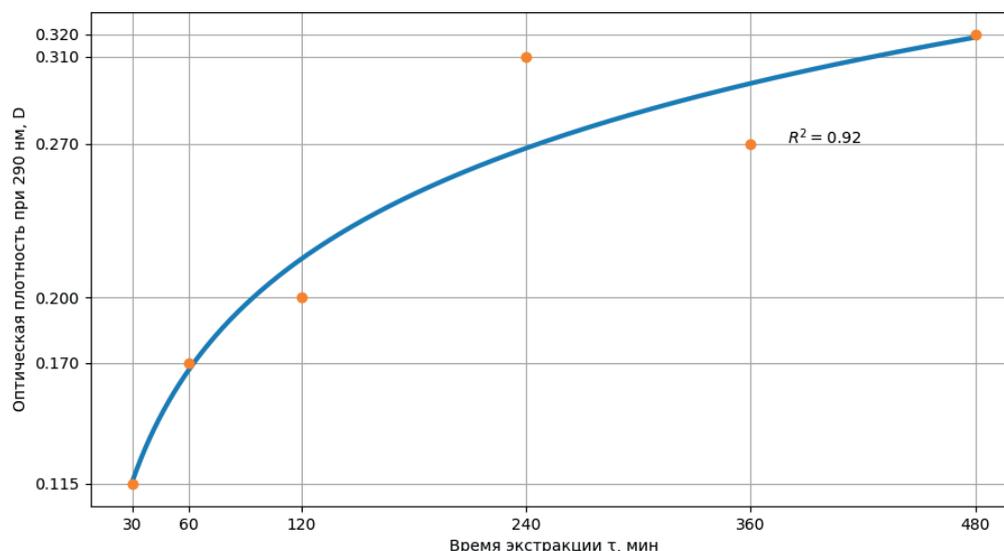


Рисунок 3. Зависимость оптической плотности экстракта от времени мацерации

Зависимость оптической плотности экстракта от времени мацерации имеет вид логарифмической кривой. Коэффициент смешанной корреляции составил 0,92, что позволяет говорить о хорошей аппроксимации данных выбранной кривой. Зависимость концентрации гесперидина в полученных извлечениях в зависимости от времени представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Массовая концентрация гесперидина в растворе

Время мацерации, мин	Оптическая плотность при разведении в 225 раз, D	Концентрация гесперидина в экстракте без учета разведения, $C \times 10^{-1}$ мг/мл
30	0,115	6
60	0,170	10
120	0,200	13,1
240	0,310	20,5
360	0,270	16,2
480	0,320	22

С увеличением времени мацерации концентрация гесперидина в растворе растёт, однако к 480 мин замедляет свой рост. С точки зрения выбора времени экстрагирования при разработке промышленной технологии можно говорить о нецелесообразности дальнейшего увеличения времени экстрагирования, так как увеличение времени не приводит к заметному увеличению концентрации гесперидина в извлечении. При тех же энергетических затратах прирост концентрации от $0,2 \times 10^{-4}$ г/(мл*мин) в первые 30 мин мацерации уменьшается до $0,04 \times 10^{-4}$ г/(мл*мин) при мацерации в течение 480 мин. В промышленных условиях незначительное повышение концентрации гесперидина при экстрагировании в течение большего времени не превысит по рентабельности затрат на оплату энергии, и, следовательно, является экономически невыгодным.

Заключение. В ходе предварительных исследований установлено, что для выделения гесперидина целесообразно использовать спирт этиловый 96%. Для интенсификации процесса необходимо использовать спирт с температурой 50-60 °С, применять перемешивание (модифицированный импеллер, скорость перемешивания – 250 об/мин, отношение диаметра импеллера к диаметру дна мацерационной емкости 0,5), процесс экстракции рационально осуществлять в течении 480 минут.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 31.23.39 Кумарины, флавоноиды, антоцианины и родственные соединения
- 61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств
- 61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Геращенко А. Д., Шабанова Н. Б. Изучение влияния гесперидина на модели гистотоксической гипоксии у мышей // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21. N S2. С. 75.

2. Тюренков И. Н., Воронков А. В. [и др.]. Изучение влияния гесперидина на эндотелиальную функцию животных с экспериментально вызванным сахарным диабетом // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2009. N 1. С. 19-21.
3. Турманидзе Г. Н., Сорокин В. В. Разработка оригинальной конструкции импеллера для повышения эффективности процесса перемешивания невязких жидкостей // Сборник научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». Ташкент, 2021. С. 277-278
4. Евсеева О. С., Андреева О. А., Оганесян Э. Т. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в некоторых видах рода Citrus // Актуальные проблемы медицины. 2013. Т. 24. N 25(168). С. 55-60.
5. Sharma P. [et al.]. Isolation and characterization of hesperidin from orange peel // Journal of pharm research. 2013. Vol. 3(4). P. 3892-3897.

SUMMARY

STUDY OF THE EXTRACTANT NATURE AND THE TIME OF MACERATION INFLUENCE ON EFFICIENCY OF HESPERIDINE ISOLATION FROM THE ORANGE PEEL

Efimova V.V., 2nd year student, **Kochenko D.V.**, 2nd year student

Scientific supervisor: **Sorokin V.V.**, Candidate of Pharmacy,
chairholder of the Department of Processes and Apparatus of Chemical Technology (ORCID: 0000-0002-7262-0941)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: varvara.efimova@spcpcu.ru

Research on extraction of hesperidine flavonoid from the dried peel (flavedo and albedo) of Citrus sinensis fruits by maceration for the development of the purified hesperidin extract industrial production technology was conducted. The influence of the extractant nature and the time of maceration on efficiency of hesperidine isolation from plant raw materials was determined. It is shown that the dependence of the hesperidine concentration in the extract on the time of maceration can be described with logarithmic function; such parameters of extraction as hydromodule, temperature of extraction, time of maceration were determined. The concentration of hesperidin in the resulting extract was calculated.

Keywords: *hesperidine, flavonoids, ethyl alcohol, maceration.*

REFERENCES

1. Gerashchenko A. D., Shabanova N. B. Study of the effect of hesperidin on models of histotoxic hypoxia in mice // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022. Vol. 21(S2). P. 75. (in Russ)
2. Tyurenkov I. N., Voronkov A. V. [et al.]. Study of the effect of hesperidin on the endothelial function of animals with experimentally induced diabetes mellitus // Volgograd Journal of Medical Science. 2009. N 1. P. 19-21. (in Russ)
3. Turmanidze G.N., Sorokin V.V. Razrabotka original'noj konstrukcii impellera dlja povysheniya jeffektivnosti processa peremeshivaniya nevjazkih zhidkостей // Sbornik nauchno-prakticheskoy konferencii «Sovremennoe sostojanie farmaceuticheskoy otrasli: problemy i perspektivy». Tashkent, 2021. P. 277-278 (in Russ)
4. Evseeva O. S., Andreeva O. A., Oganesyanyan E. T. Development and validation of a method for the quantitative determination of flavonoids in some species of the genus Citrus // Actual problems of medicine. 2013. Vol. 24(25-168). P. 55-60. (in Russ)
5. Sharma P. [et al.]. Isolation and characterization of hesperidin from orange peel // Journal of pharm research. 2013. Vol. 3(4). P. 3892-3897.

УДК 615.454.1

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КРЕМА ДЛЯ КОЖИ ЛИЦА С АНТИОКСИДАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ОСНОВЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ В ВОЗРАСТНОЙ КАТЕГОРИИ 45+

Ефремова А.О., студ. 4 курса

Научный руководитель: **Тимошенко Е.Ю.**,
старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии НИУ «БелГУ»
Белгородский государственный национальный исследовательский университет
308015, Белгород, ул. Победы, д.85, Российская Федерация

E-mail: 1378870@bsu.edu.ru

В статье рассматриваются проблемы возрастных изменений кожи лица у женщин. В связи с этим в работе предложена технология изготовления крема с антиоксидантным действием на основе эфирных масел для возрастной категории 45+. Особое внимание обращено на компоненты, входящие в состав крема.

Ключевые слова: *старение кожи, крем, эфирное масло иланг-иланга, эфирное масло розового дерева, глицерин, желатин, аскорбиновая кислота, рутин.*

В процессе старения все органы и ткани сталкиваются со структурными и функциональными изменениями, кожа, как самый большой орган человеческого тела – не исключение.

Старение – такой биологический процесс, который сопровождается метаболическими и структурно-функциональными изменениями, которые охватывают не только органы и системы органов, но и внешние ткани (кожу) [1].

Кожа лица достаточно чувствительная структура. Данная зона сильно подвержена влиянию среды, так как является открытой частью тела. С течением времени защитные функции кожи лица ослабевают и не позволяют своевременно реагировать на негативные внешние воздействия, что способствует разрушению водно-липидного слоя и приводит к раннему старению, обезвоживанию кожи.

На данный момент существует классификация типов старения, предложенная профессором И.И. Кольгуненко и основанная на выделении морфотипов:

1) Усталый морфотип старения характерен для женщин, у которых преобладает лицо овальной или ромбовидной формы. Лицо их имеет усталый вид, наблюдаются «синяки» и «мешки» под глазами, однако чаще всего полноценный и сбалансированный отдых позволяет им выглядеть достаточно хорошо.

2) Мелкоморщинистый морфотип характерен для людей астеничного телосложения, у которых сухая, тонкая, склонная к раздражению кожа телеангиоэктазиями. При этом заметны «гусиные лапки» в углах глаз, морщинки на веках, вокруг губ, мелкая сетка морщин в области около щек и ушей.

3) Для мускулиного морфотипа характерно лицо с развитыми мышцами, умеренной эластичностью кожи. Для старения по данному типу характерны гипотрофии и атрофии кожи и мышц, нарушения пигментации.

4) Деформационный морфотип выражается деформационным изгибом мягких тканей лица, плотностью и блеском жирной кожи, также присутствуют проявления купероза – телеангиоэктазии. У личностей данного типа есть склонность к полноте, округлости форм лица и отсутствие морщин.

5) Комбинированный морфотип старения содержит в себе различные пропорции признаков типов, представленных ранее. Является наиболее часто встречающимся морфотипом старения.

При этом важное значение в процессах старения кожи занимает фототип. Фототип представляет собой степень чувствительности кожи к действию УФ лучей, он обусловлен наследственными факторами. Стоит отметить, что главным «врагом» молодости кожи является солнечное излучение.

Воздействие ультрафиолетовых лучей способствует развитию фото-дерматозов, провоцирующих появление предраковых и злокачественных патологических состояний, также изменяют структуру коллагена и нарушают синтез меланина [1].

Выраженность клинических проявлений фотостарения зависит от общей дозы ультрафиолетового излучения, полученной за весь период жизни и типа светочувствительности кожи [1].

Выделяют 4 стадии фотостарения:

1) Легкая – на коже наблюдаются пигментация, но морщины отсутствуют. Такая стадия характерна для людей возрастом от 20 до 30 лет.

2) Средняя – наблюдается появление морщин, наличие пигментных пятен становится более заметным. Проявляется в возрасте от 35 до 50 лет.

3) Выраженная – наблюдается при наличии глубоких заломов на коже и ярко выраженных пигментных пятнах. Данные признаки выявляются у людей в возрасте после 50 лет.

4) Крайняя степень – характерна при наличии ухудшения цвета кожи в целом и «усыпания» ее морщинами. Данный тип изменения характерен для группы людей возраста 60-80 лет.

При этом важно отметить, что фотостарению наиболее часто подвергаются светлокотные люди, курильщики, женщины в период гормональных изменений, лица, часто посещающие солярий.

При этом процесс старения нередко сопровождается рядом возможных осложнений:

1) доброкачественные и злокачественные новообразования (базалиома, меланома);

2) пигментационные изменения кожи (хлоазма, мелазма, лентиго, витилиго, альбинизм);

3) купероз кожи.

Сегодня на рынке представлено огромное количество косметических препаратов для коррекции изъянов кожи, одно из ведущих направлений занимают возрастные изменения кожи лица, несмотря на большой ассортимент косметических препаратов, потребность в новых лекарственных средствах остается актуальной.

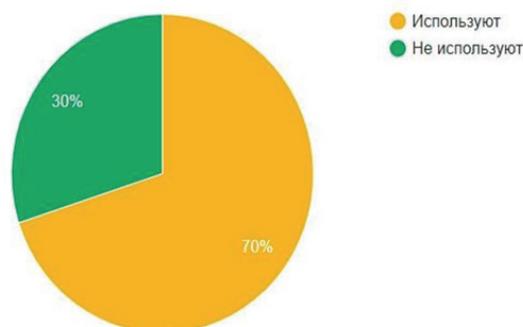


Рисунок 1. Процент женщин, использующих кремы для замедления процессов старения кожи

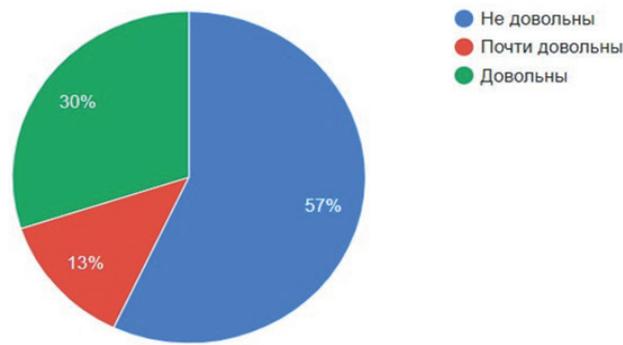


Рисунок 2. Удовлетворённость респондентов представленными на рынке кремами для замедления процессов старения кожи

По результатам опроса, проводимого нами среди 20 респондентов, проживающих на территории Белгородской области, в возрасте от 45 до 60 лет, результаты которого представлены на рис. 1, 70 % используют кремы для замедления процессов старения кожи. Данные показатели связаны с множеством причин, в частности с желанием женщин сохранить свою естественную красоту как можно дольше. Нередко женщины в возрасте 45+ сталкиваются с психологическими проблемами, за счет внешних изменений кожи лица, что приводит к снижению самооценки, психоэмоциональному дискомфорту. На рисунке 2 представлены итоги второго опроса, проводимого нами, исходя из которого 57% женщин не довольны ассортиментом кремов для замедления процессов старения кожи, представленных на рынке. Самой главной причиной таких показателей является наличие в составе кремов синтетических веществ или же высокая цена на кремы, содержащие в составе природные компоненты. Все представленные доводы обуславливают актуальность моей работы.

Для решения проблемы возрастных изменений кожи лица, нами разработано косметическое средство-крем, снижающее проявления процессов старения кожи лица, а именно морщин и гиперпигментации кожи данной области. Разработанный нами крем оказывает лечебно-профилактическое воздействие.

По данным литературного обзора, а также современного ассортимента косметических препаратов отечественного и зарубежного производства, нами была установлена перспективность использования биологически активных веществ – эфирных масел для создания данного лечебно-косметического средства [3].

Рассмотрим основные активные ингредиенты разработанного крема.

Рутин – флавоногликозид, содержится во многих растениях, фруктах и овощах. Обладает антиоксидантными свойствами.

Кислота аскорбиновая способствует выработке коллагена, оказывает противовоспалительное действие. Является мощным антиоксидантом, а также оказывает отбеливающее действие на кожу, так как замедляется процесс выработки меланина.

Эфирное масло розового дерева эффективно удаляет пигментацию, имеет приятный аромат, обладает успокаивающим эффектом, а также помогает избавиться от сосудистых звездочек [3].

Масло иланг-иланга представляет собой особый вид эфирного масла, получаемый из уникальных звёздчатых цветков растения. Оно обладает противовоспалительными свойствами. Оказывает антиоксидантное действие и способствует снижению количества пигментации на коже.

В качестве основы был использован водно-глицериновый раствор с добавлением желирующего вещества – желатина. Путём исследования и эксперимента была выбрана именно эта основа, потому что она не оставляет блеск, следы на коже, является лёгкой и проста в изготовлении, также на поверхности лица образует плёнку, обеспечивающую пролонгированный эффект крема [5].

Технология изготовления крема была использована классическая – в фарфоровую чашу на технических весах отвесили желатин. Отмерили в цилиндр воду очищенную и залили желатин небольшим количеством воды, оставили для набухания, после чего добавили остальное количество воды. Отвесили глицерин, подогрели на водяной бане. В ступку на технических весах отвесили аскорбиновую кислоту и рутин, диспергировали. Затем по частям добавили водно-желатино-глицериновый раствор, перемешали. Добавили эфирное масло розового дерева и эфирное масло иланг-иланга. Полученный крем перенесли в широкогорлую баночку с навинчивающейся крышкой с пергаментной прокладкой.

Крем имеет желтый цвет, однородную консистенцию, приятный аромат, а также pH в пределах 5,0-9,0 [2].

Были также проведены испытания для оценки потребительских и косметических свойств крема. Испытания проводилось 20 женщинами в возрасте от 45 до 60 лет, которые пользовались представленным продуктом и заносили свои оценки и комментарии в анкету по показателям: качество нанесения и распределения, степень впитываемости, ощущение на коже, увлажнение и смягчение кожи, лифтинг-эффект

Респонденты отметили, что крем наносился равномерно, приятно и легко ощущался на коже, имел хорошую впитываемость без следов жирного блеска. При использовании отсутствовали: чувство дискомфорта, жжения, покраснения или же стягивания кожи. Повысилась степень увлажнения и смягчения кожи, гладкость, эластичность, отбеливающий эффект.

Заключение. В ходе проделанной работы, была изучена классификация типов старения, предложенная профессором И.И. Кольгуненко и основанная на выделении морфотипов, а также выделены четыре стадии фотостарения: легкая,

средняя, выраженная и крайняя, все они нередко сопровождаются рядом осложнений, таких как изменение пигментации, появление морщин и др.

В рамках данного исследования нами разработан крем для коррекции возрастных изменений кожи на основе эфирного масла иланг-иланга. Разработанный нами крем оказывает лечебно-профилактическое воздействие.

Испытания данного крема проводились на 20 женщинах, проживающих на территории Белгородской области, в возрасте от 45 до 60 лет, респондентами была отмечена высокая легкость и хорошая равномерность нанесения. Крем хорошо впитывается, не оставляет жирного блеска. Ощущение на коже приятное, не вызывает чувства дискомфорта, тяжести, жжения, покраснения и стягивания. В процессе использования респонденты отметили, что повышается степень увлажнения и смягчения кожи, гладкость, эластичность, отбеливающий эффект. За проведением данного исследования следил врач-дерматолог.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств
61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдугафурова Д. Г. Основы молекулярных механизмов процесса клеточного старения и нестабильности генома при старении. Пенза: Наука и просвещение, 2020. С. 231-241.
2. ОФС.1.4.1.0008.18 Мази // Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Том II. Москва, 2018. С. 1893-1901. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/79/> (Дата обращения: 03.03.2023)
3. Пономарева Е. И., Молохова Е. И., Холов А. К. Применение эфирных масел в фармации // Современные проблемы науки и образования. 2015. N 4. С. 567-575.
4. Технология получения лекарств / Д. В. Компанцев, О. В. Мичник, З. Д. Хаджиева, Л. А. Мичник, Т. А. Шаталова, Е. А. Кульгав. Пятигорск: ПМФИ. филиал ГБОУ ВПО «Волг ГМУ», 2015. С. 60.
5. Эрболатова К. В. Омоложение кожи посредством органических продуктов косметологии // Международный журнал прикладных наук и технологии «Integral». 2019. N 4. С. 57.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF FACE CREAM WITH ANTIOXIDANT ACTION BASED ON ESSENTIAL OILS IN THE AGE CATEGORY 45+

Efremova A. O., 4th year student

Scientific supervisor: **Timoshenko E.Y.**, senior lecturer

Belgorod State National Research University

85, Pobedy st., Belgorod, 308015, Russian Federation

E-mail: 1378870@bsu.edu.ru

The article deals with the problems of age-related changes in the skin of the face in women. In this regard, the paper proposes a technology for the manufacture of a cream with an antioxidant effect based on essential oils for the age category 45+. Particular attention is paid to the components that make up the cream.

Keywords: *skin aging, cream, ylang-ylang essential oil, rosewood essential oil, glycerin, gelatin, ascorbic acid, rutin.*

REFERENCES

1. Abdugafurova D. G. Fundamentals of the molecular mechanisms of the process of cellular aging and genome instability during aging. Penza : Science and Education, 2020. P. 231-241. (In Russ).
2. OFS.1.4.1.0008.18 Unguentum // State Pharmacopoeia of the Russian Federation / Ministry of Health of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2. Moscow, 2018. P. 1893-1901. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol2/#67/z> (Accessed: 13.03.2023) (In Russ).
3. Ponomareva E. I. The use of essential oils in pharmacy / E. I. Ponomareva, E. I. Molokhov, A. K. Kholov // Modern problems of science and education. 2015. N 4. P. 567-575. (In Russ).
4. Technology for obtaining drugs / D. V. Kompantsev, O. V. Michnik, Z. D. Khadzhieva, L. A. Michnik, T. A. Shatalova, E. A. Kulgav. Pyatigorsk : PMFI. branch of GBOU VPO «Volg State Medical University», 2015. P. 60. (In Russ).
5. Erbolatova K. V. Skin rejuvenation through organic cosmetology products // International Journal of Applied Sciences and Technology «Integral». 2019. N 4. P. 57. (In Russ).

**ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ РАЗРАБОТКИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ БАД
НА ОСНОВЕ ЛИММОННИКА КИТАЙСКОГО****Жижимов Г.Э.**, студ. 2 курса

Руководитель: **Ароян М.В.**, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель (ORCID: 0000-0002-8314-8398)
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А, Российская Федерация
E-mail: gleb.zhizhimov@spcru.ru

Темп жизни городского населения с каждым днём растёт что влечет за собой переутомление, ослабление иммунитета и повышенную усталость. Для предотвращения синдромов, вызванных современным образом жизни, целесообразно использовать лекарственные средства и биологически активные добавки (БАД) растительного происхождения, имеющие более мягкий эффект на организм человека. Настоящая экономическая ситуация обусловила уход с российского рынка части зарубежных производителей БАД, что служит стимулом для отечественных производителей в создании конкурентоспособной альтернативы зарубежным аналогам. Данное исследование посвящено актуальности разработки состава и технологии отечественных биологически активных добавок на основе экстракта Лимонника Дальневосточного.

Ключевые слова: *переутомление, иммунитет, Лимонник Дальневосточный, экстракт, БАД, стандартизация.*

Ускорение темпа жизни вызывает множество проблем, среди которых можно выделить переутомление, ослабление иммунитета и усталость. По данным ВЦИОМ на конец 2022 года, упадок сил с разной периодичностью испытывают 88%, среди молодёжи 18-34 лет 96-97% [1]. Это влечет за собой снижение уровня удовлетворённости жизнью, а также негативно сказывается и на иммунитете.

Население находят выход в употреблении энергетических напитков с кофеином и сахаром, которые временно решают данную проблему, но не решают саму причину и имеют негативное влияние на организм. Приемлемой и эффективной альтернативой выступают растительные «энергетики», которые не вызывают привыкание, не вредят организму, а напротив, активизируют скрытые ресурсы и помогают накоплению новых.

Возможным инструментом поддержки организма городского жителя являются БАДы. Они не являются лекарственными средствами, что облегчает процедуру разработки и вывода на рынок готового продукта, а скорее занимают место между лекарственными средствами и пищевыми продуктами.

Рынок БАД стабильно характеризуется высокой потребительской активностью и многомиллиардными объемами продаж. Дополнительной причиной повышения спроса на БАД, оказывающих влияние на «функциональность» организма, являются осложнения после заболевания COVID-19 [2]. Настоящая экономическая ситуация обусловила уход с российского рынка части зарубежных производителей БАД, что служит стимулом для отечественных производителей в создании конкурентоспособной альтернативы зарубежным аналогам. Ранее самым популярным брендом на российском рынке был Солгар, далее следовали Дошпельгерц и Фармамед.

Медицине известно множество растений, обладающих адаптогенными свойствами. Адаптогены – это биологически активные вещества по большей части природного происхождения, стимулирующие способность организма противостоять внутренним и внешним факторам стресса. Данные соединения не специфически повышают сопротивляемость и шансы на выживание за счет активации сигнальных путей в пораженных или переутомленных клетках организма. Они проявляют двухфазную реакцию доза-эффект: при низких дозах они действуют как мягкие имитаторы стресса, которые активируют сигнальные пути адаптивной реакции на стресс, чтобы справиться с сильным стрессом. Эти средства повышают способность организма человека адаптироваться к изменению физических, химических и психологических факторов окружающей среды. Некоторые комбинации адаптогенных растений обеспечивают уникальные эффекты благодаря их синергетическим взаимодействиям в организме, которые невозможно получить при раздельном использовании.

Наиболее изученными лекарственными растения с точки зрения их адаптогенной активности являются элеутерококк колючий, женьшень лимонник китайский и родиола розовая. Фитохимические вещества, которые обладают адаптогенными свойствами, в основном относятся к флавоноидам, терпеноидам и фенилпропаноидным гликозидам [3, 4].

Перспективным объектом изучения является Лимонник Дальневосточный или Лимонник Китайский (*Schizandrae chinensis*). Данное растение произрастает в кедрово-широколиственных и других хвойно-лиственных, иногда – в лиственных лесах.

Химический состав обуславливает фармакологическое действие экстракта Лимонника Дальневосточного. В состав входят следующие группы веществ: лигнаны (схизандрин, схизандрол, дезоксисхизандрин), органические кислоты (лимонная, яблочная, винная), Сесквитерпеноиды, пектиновые вещества, сахара. Семена содержат эфирное масло, сесквитерпеновые кетоны, витамин Е, жирное масло.

Семена лимонника повышают артериальное давление, уменьшают частоту сердечных сокращений и усиливают их амплитуду, учащают ритм и увеличивают амплитуду дыхательных движений.

Экстракты лимонника применяют при различных астенических и астенодепрессивных состояниях, психастениях, реактивных депрессиях, сопровождающихся такими симптомами, как быстрая утомляемость, снижение работоспособности, раздражительность, вялость, сонливость, гипотония. Биологически активные вещества лимонника оказывают общетонизирующее и психостимулирующее действие. Усиливает процессы возбуждения в структурах головного мозга

и рефлекторную деятельность, повышают работоспособность и уменьшают утомление при физических и умственных нагрузках. Отмечено, что у пациентов, принимающих экстракты лимонника, значительно повышается острота зрения, особенно в ночное время.

В связи с этим, целью настоящего исследования являлось обоснование актуальности разработки отечественных БАД тонизирующего действия на основе экстракта Лимонника дальневосточного. На первых этапах, необходимо было проанализировать имеющиеся БАД на основе Лимонника китайского, а также провести входной контроль сырья – сухого экстракта Лимонника китайского.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась субстанция- сухой экстракт Лимонника китайского, представляющий собой порошок светло-коричневого цвета, с характерным запахом, горького вкуса (Химпштерторг Групп, Россия).

Входной контроль качества растительного сырья – сухого экстракта Лимонника китайского -проводили по следующим показателям: описание, потеря в массе при высушивании (анализатор влажности ЭВЛАС-2М, Россия), количественное содержание лигнанов (электроспектрофотометр «Shimadzu» UV 1240 mini, Япония), фракционный состав (стандартный набор сит ЭКРОС ТУ 3618-001-39436682-98, Россия), насыпной объем, сыпучесть (оборудование для определения сыпучести ВП12А ТУ 64-7-260), прессуемость (лабораторный автоматический тестер твердости, Китай), тяжелые металлы. Анализ был проведен согласно требованиям Государственной Фармакопеи 14 издания [5].

Результаты и обсуждение. В соответствии с ОФС.1.4.1.0021.15 «Экстракты» были определены такие показатели как описание, фракционный состав, потеря в массе при высушивании, количественное содержание лигнанов, фракционный состав, насыпной объем, сыпучесть, прессуемость, тяжелые металлы.

Сухой экстракт представлял собой частицы округлой формы. Внешний вид представлен на рисунке.

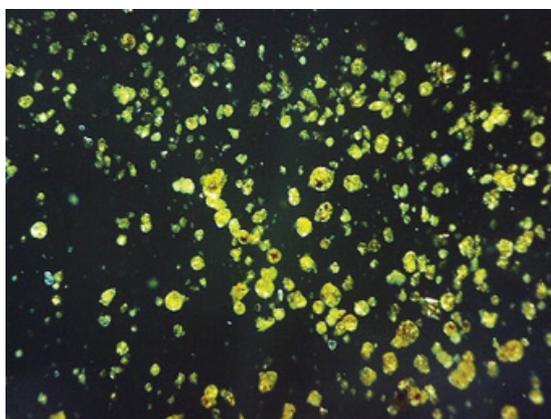


Рисунок. Внешний вид сухого экстракта Лимонника китайского (увеличение в 40 раз)

На основании полученных результатов был разработан проект спецификации показателей качества, представленных в таблице.

Таблица – Спецификация показателей качества сухого экстракта Лимонника китайского

Тест	Метод	Норма	Экспериментальные значения
Описание	ГФ РФ Визуально	Порошок светло-коричневого цвета, с характерным запахом, горького вкуса	Порошок светло-коричневого цвета, с характерным запахом, горького вкуса
Потеря в массе при высушивании, %	ГФ РФ ОФС.1.2.1.0010.15	Не более 5,00	2,03±0,20
Фракционный состав, %	ГФ РФ ОФС.1.1.0015.15	Не нормируется	до 2 мм – не обнаружено до 1 мм – 0,03± 0,01 до 0,5 мм – 0,37± 0,21 до 0,25 мм – 85,66 ± 1,91 менее 0,25 мм – 19,04± 0,89
Тяжелые металлы	ОФС.1.2.2.2.0001.15	Окраска, появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать окраску эталонного раствора	Не обнаружены
Насыпной объем	ГФ РФ ОФС.1.4.2.0016.15.	$K \leq 0,9$	0,76 ± 0,31
Сыпучесть, г/сек.	ГФ РФ ОФС.1.4.2.0016.15.	Сыпучесть выражают в секундах с точностью до 0,1 с, отнесенных к 100 г образца	3,30 ± 0,11
Прессуемость, Н	ГФ РФ ОФС.	Не нормируется	120 ± 2,76
Количественное содержание лигнанов в пересчете на схизандрин, %	ГФ РФ ОФС.1.2.1.1.0003.15 Спектрофотометрия	Не менее 2,00	2,83 ± 0,32

Полученные данные свидетельствуют о соответствии сухого экстракта Лимонника китайского требованиям ГФ РФ 14 издания. Исследуемый объект можно использовать в качестве активного компонента в биологически активных добавках.

Заключение. Обоснована необходимость и актуальность разработки отечественных БАД, направленных на борьбу с такими синдромами как переутомление, ослабление иммунитета и повышенная усталость. Определены показатели сухого экстракта лимонника лекарственного как источника природных адаптогенов: описание, фракционный состав, потеря в массе при высушивании, количественное содержание лигнанов, фракционный состав, насыпной объем, сыпучесть, прессируемость, тяжелые металлы. Содержание лигнанов в пересчете на схизандрин составляет не менее 2,5 %.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Новости ВЦИОМ. URL: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/ustalost-i-ee-prichiny> (дата обращения: 01.03.2023).
2. Delovoy profit. URL: <https://delprof.ru/press-center/open-analytics/rynok-badov-i-vitaminov-v-usloviyakh-sanktsiy-perspektivy-razvitiya-biodobavok-v-2022-godu/> (дата обращения: 01.03.2023)
3. A literature review of the studies concerning selected plant-derived adaptogens and their general function in body with a focus on animal studies/ Niussha Esmaelzadeh [et al.] // *Phytomedicine*. 2022. Vol. 105. P. 154354. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154354
4. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases/ A. G. Panossian [et al.] // *Medicinal research*. 2021. Vol. 41(1). P. 630-703. DOI:10.1002/med.21743
5. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Т 2. 2018. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 01.03.2023)

SUMMARY

PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF DOMESTIC DIETARY SUPPLEMENTS BASED ON SCHIZANDRAE CHINENSIS

Zhizhimov G.J., 2nd student

Scientific supervisor: **Aroyan M.V.**, Cand. of Pharmaceutical Sciences, head teacher

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: gleb.zhizhimov@spcpcu.ru

The pace of life of the urban population is growing every day, which entails overwork, weakened immunity and increased fatigue. To prevent syndromes caused by modern lifestyle, it is advisable to use medicines and biologically active additives (dietary supplements) of plant origin, which have a milder effect on the human body. The current economic situation has caused the withdrawal from the Russian market of some foreign manufacturers of dietary supplements, which serves as an incentive for domestic manufacturers to create a competitive alternative to foreign analogues. This study is devoted to the relevance of the development of the composition and technology of domestic dietary supplements based on *Schizandrae chinensis* extract.

Keywords: *Fatigue, immunity, Schizandrae chinensis, extract, dietary supplements, standardization.*

REFERENCES

1. News VCIOM. Available at: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/ustalost-i-ee-prichiny> (In Russ). (Accessed: 01.03.2023)
2. Delovoy profit. Available at: <https://delprof.ru/press-center/open-analytics/rynok-badov-i-vitaminov-v-usloviyakh-sanktsiy-perspektivy-razvitiya-biodobavok-v-2022-godu/> (In Russ). (Accessed: 01.03.2023)
3. A literature review of the studies concerning selected plant-derived adaptogens and their general function in body with a focus on animal studies/ Niussha Esmaelzadeh [et al.] // *Phytomedicine*. 2022. Vol. 105. P. 154354. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154354
4. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases/ A. G. Panossian [et al.] // *Medicinal research*. 2021. Vol. 41(1). P. 630-703. DOI:10.1002/med.21743
5. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIV izdaniya. Vol. 2. 2018. Available at : <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (in Russ). (Accessed: 01.03.2023)

УДК 61:615.45

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНА НА РАСТВОРИМОСТЬ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ**Зарифи К.О.**, студ. 4 курса, **Малков С.Д.**, студ. 4 курса

Руководитель: **Копур Ю.М.**, к. фарм.н., старший преподаватель кафедры технологии лекарственных форм Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
E-mail: kseniya.zarifi@spcru.ru

В данной работе изучалось влияние β -циклодекстрина на высвобождение активных фармацевтических субстанций на примере малобена, этмабена, мафедина. Были получены комплексы включения путем сублимационной сушки и проанализирован выход активных фармацевтических субстанций с помощью УФ-спектрометрии и ИК-спектроскопии. Сделаны выводы о влиянии β -циклодекстрина на биодоступность активных фармацевтических субстанций.

Ключевые слова: *активная фармацевтическая субстанция, модифицированное высвобождение, β -циклодекстрин, биодоступность, УФ-спектрометрия.*

На сегодняшний день наиболее перспективными с точки зрения терапевтического действия являются лекарственные формы с модифицированным высвобождением, поскольку они позволяют контролировать процесс доставки активных фармацевтических субстанций, управлять терапевтическим эффектом, увеличить длительность действия, а также снизить токсическое действие лекарственных препаратов. В связи с этим все более широкое применение находят наноразмерные частицы и материалы:

- липидные наночастицы;
- полимерные наночастицы;
- полимерные мицеллы;
- дендримеры;
- углеродные наночастицы;
- металлические наночастицы;
- наночастицы кремния;
- циклодекстрины.

Липидные системы, например липосомы, наноэмульсии, твердые наночастицы, могут быть использованы для направленной доставки лекарственных средств в организм человека. Липосомы – это коллоидные сферические везикулы, которые состоят из ядра и расположенных вокруг него билипидных слоев мембраны. Благодаря такой структуре, они способны инкорпорировать вещества, обладающие различной растворимостью. Таким образом, липофильные соединения будут находиться в билипидном слое, а водорастворимые – внутри водного ядра [1]. Твердые наночастицы состоят из твердых при комнатной температуре липидов и стабилизированы поверхностно-активными веществами, чаще всего неионогенными. В данном случае лекарственное вещество находится в растворенном или диспергированном виде в твердой жировой матрице с высокой температурой плавления. Фосфолипид, диспергированный в воде или водном растворе поверхностно-активных веществ, является оболочкой данного ядра и, тем самым, по биологическим характеристикам приближает твердые липидные наночастицы к липосомам [2]. Особый интерес для инкапсулирования гидрофильных веществ представляют наноэмульсии, которые состоят из жидкого ядра и расположенной вокруг него твердой оболочки, образованной молекулами поверхностно-активных веществ. Такие системы позволяют увеличить лекарственную емкость и стабильность по сравнению с твердыми наночастицами.

Наночастицы для систем доставки лекарственных препаратов могут быть получены на основе различных полимеров, из которых чаще всего применяются биodeградируемые и биосовместимые полимеры такие как, желатин, альбумин, альгинаты. Размер таких наночастиц может варьироваться от 10 до 1000 нм. Лекарственное вещество может быть заключено или закреплено на полимере, растворено в нем или инкапсулировано. Однако, у таких систем доставки имеется существенный недостаток, натуральные полимеры способны к быстрой деградации, а также наблюдается низкая воспроизводимость от партии к партии. Синтетические полимеры (например, поликапролактон, полимолочная кислота, полиалкилцианоакрилат и т.д.) открывают более широкие возможности в модификации структуры, контролируемого высвобождения и распределения в тканях. Полимерные наночастицы можно разделить на две группы: наносферы и нанокapsулы [3]. Дендримеры являются одними из перспективных носителей лекарственных соединений, так как способны как адсорбированные на поверхности, так и внутри молекулы фармакологически активные вещества. Они имеют гидрофобный центр и гидрофильную поверхность, которые получены конвергентным или дивергентным методом из разветвляющихся единиц. Дендримеры повышают растворимость и стабильность веществ в физиологических средах [3]. Для доставки водонерастворимых веществ могут применяться полимерные мицеллы – структуры, которые обладают гидрофобным ядром и гидрофильной оболочкой. Они повышают биодоступность таких лекарственных средств. Для получения полимерных мицелл используют амфифильные блок-сополимеры: полиакриловую кислоту, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, альгинаты, хитозан и их производные. В зависимости от выбранного полимера форма мицелл может меняться. Достоинством систем является маленький размер, низкая токсичность, возможность

контролируемого высвобождения и увеличение времени циркуляции в крови. Кроме того, такие структуры обладают высокой стабильностью в физиологических средах [4].

Вследствие возможности модификации их поверхностей и вариации по размерам перспективными системами являются и углеродные наночастицы, к которым относятся фуллерены, графен и его оксид, углеродные нанотрубки, детонационный наноалмаз. Фуллерены являются сферическими молекулами, которые состоят из атомов углерода, связанных в пяти- и шестичленные циклы. Такие системы применяют как контрастирующие агенты для магнитно-резонансной томографии, а также как носитель лекарственного препарата для химиотерапии. В первом случае внутрь фуллерена включают атомы металлов, а во втором – ковалентно прививают лекарственные соединения к поверхности. Оксид графена получают окислением графена в смеси перманганата калия и серной кислоты, вследствие чего образующиеся на поверхности функциональные группы повышают растворимость наночастиц в воде, что позволяет увеличивать растворимость доставляемых лекарственных препаратов. Однако, так же, как и фуллерен, данный тип наночастиц может быть опасен для биологических систем, в зависимости от модификации. Углеродные нанотрубки представляют собой один или несколько скрученных слоев графена. Лекарственное вещество может быть прикреплено к поверхности такой частицы или же заключено внутрь нее. Поверхность углеродных нанотрубок можно модифицировать с целью увеличения растворимости. Недостатком также является возможная токсичность носителя. Однако, наряду с другими углеродными наночастицами, нанотрубки представляют интерес в лечении онкологических заболеваний. Детонационные алмазы рассматриваются учеными как перспективные наноносители в системах доставки биологически активных и лекарственных веществ. Они обладают рядом преимуществ: низкой токсичностью, биосовместимостью, проходят через биологические мембраны, стабильны, а также имеют развитую удельную поверхность, благодаря которой способен адсорбировать большое количество лекарственных соединений [5]. Металлические наночастицы, например наночастицы золота, серебра, платины, цинка, а также оксиды (в частности, смешанный оксид железа), используются в основном для диагностики, так как способны дифференцировать злокачественные опухолевые клетки и взаимодействовать с ними как на поверхности, так и внутри клетки, что делает возможным снизить токсическое воздействие на организм в целом. Кроме того, металлические наночастицы могут быть применены в качестве контрастирующих агентов.

Из множества видов наночастиц особое внимание привлекают циклодекстрины, которые представляют собой циклические олигосахариды, построенные из D-глюкопиранозных остатков в количестве 6, 7 или 8 (α -, β -, γ -циклодекстрины соответственно), связанных между собой 1,4-гликозидной связью. Ниже представлены структурные формулы наиболее изученных представителей циклодекстринов (рис. 1), а также их геометрическая форма – полый внутри, усеченный конус, по окружности нижнего основания которого локализованы от 6 до 8 первичных гидроксильных групп, а по окружности верхнего – от 12 до 16 вторичных OH-групп:

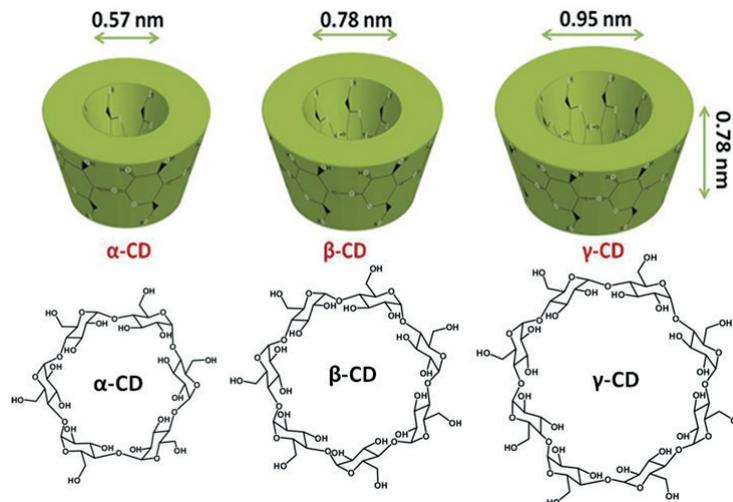


Рисунок 1. Структурные формулы наиболее изученных представителей циклодекстринов

Циклодекстрины способны не только хранить и транспортировать молекулы активных фармацевтических субстанций, но и изменять агрегатное состояние, например из жидкого и газообразного вещества возможно получить кристаллическое, также они могут повышать растворимость в воде, снижая или полностью устраняя гидрофобные свойства. За счет образования комплексов изменяются спектральные характеристики, повышается избирательность фармакологического действия и т.д. Благодаря инкорпорированию лекарственных веществ циклодекстринами, они могут приобретать полезные свойства, что усиливает их терапевтический эффект.

За счет своей структуры и физико-химических свойств циклодекстрины имеют ряд преимуществ по сравнению с другими системами доставки:

1. Молекулы обладают потенциальными реакционноспособными местами связывания для разнообразной химической модификации;
2. Различные объемы полости позволяют инкапсулировать молекулы различных размеров;
3. Циклодекстрины природного происхождения являются биосовместимыми веществами;

4. Обладают способностью значительно повышать растворимость лекарственных веществ в воде, а следовательно, и их биодоступность;

5. Снижают токсическое действие препаратов, маскируют неприятные органолептические свойства, что особенно важно в педиатрической практике;

6. Позволяют регулировать скорость и степень высвобождения;

7. Защищают инкорпорированные соединения от действия различных деструктивных факторов, что повышает стабильность и степень высвобождения лекарственных препаратов [6]. При рассмотрении некоторых из наиболее изученных систем доставки, становится очевидным, что использование различных наноносителей является актуальной задачей современной фармацевтической технологии.

В связи с этим, **целью** данной работы является изучение влияния циклодекстринов на растворимость активных фармацевтических субстанций. Согласно поставленной цели, были определены следующие **задачи**:

- инкорпорировать модельные субстанции в циклодекстрины;
- удалить растворитель из образцов путем лиофильной сушки;
- определить объем растворителя для растворения полученных образцов;
- определить влияние циклодекстринов на растворимость субстанций путем сравнения оптических плотностей полученных растворов;
- оценить эффективность инкорпорирования путем сравнения ИК-спектров лиофильно высушенных образцов.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования были выбраны субстанции, синтезированные на кафедре органической химии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, а именно: 4-[(3-этокси-3-пропаноил)амино]бензойная кислота (этмабен), 4,4'-(пропандиамино)добензоат натрия (малобен), а также 6-оксо-1-фенил-2-{фениламино}-1,6-дигидропиримидин-4-олят натрия (мафедин).

Этмабен представляет собой кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета. Субстанция является средством, предотвращающим прямое повреждающее действие продуктов перекисного окисления липидов на миокард, обладает противоишемическим эффектом, оказывает действие на обмен веществ в миокарде.

Малобен представляет собой кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета. Субстанция обладает антистеатозным, антиоксидантным и гепатопротекторным действием.

Мафедин представляет собой кристаллический порошок белого цвета. Субстанция обладает антиастеническим, нейропротекторным и антиоксидантным действием.

Все субстанции обладают разной растворимостью в воде. Так этмабен практически нерастворим в воде, малобен растворим в воде, а мафедин легко растворим в воде.

Инкорпорирование проводили следующим образом: готовили исходный раствор β -циклодекстрина, для этого в 70 мл воды растворили навеску β -циклодекстрина массой 3,5 г. Затем в шесть отдельных емкостей поместили по 10 мл полученного раствора, в каждую емкость добавили навеску активной фармацевтической субстанции в соответствии с составами 1, 2, 4, 5, 7 и 8 (Таблица 1) и растворяли с применением ультразвуковой ванны (для интенсификации растворения и инкорпорирования) при температуре 60°C в течение 20 минут. Затем каждый из составов разделили на две части по 5 мл.

Таблица 1 – Данные для приготовления растворов

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
β-циклодекстрин	0,5 г	0,5 г		0,5 г	0,5 г		0,5 г	0,5 г	
Мафедин	0,5 г	0,25 г	0,5 г						
Этмабен				0,5 г	0,25 г	0,5 г			
Малобен							0,5 г	0,25 г	0,5 г
Вода очищенная	10 мл	10 мл	10 мл	10 мл	10 мл	10 мл	10 мл	10 мл	10 мл

Для приготовления растворов 3, 6 и 9 (Таблица 1) в отдельные емкости поместили указанное количество воды очищенной и субстанции, растворяли с применением ультразвуковой ванны при температуре 60°C в течение 20 минут. Затем каждый из составов разделили на две части по 5 мл.

Емкости с растворами помещали в лиофильную сушилку FreeZone 1,5 (Labconco, Дания). Сушили при температуре -50°C и остаточном давлении 0,8 мбар в течение 48 часов.

Затем к каждому полученному образцу добавляли по 1 мл воды очищенной до полного растворения (не более 5 мл). При растворении объектов не применяли ультразвуковую ванну для того, чтобы оценить растворимость активных фармацевтических субстанций. Все полученные растворы фильтровали через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

Из полученных фильтратов отбирали аликвоты по 2 мл. Аликвоты растворов 1, 3, 4, 6, 7, 9 помещали в мерные колбы вместимостью 100 мл, а растворов 2, 5, 8 – в мерные колбы вместимостью 50 мл и доводили водой очищенной до метки, тщательно перемешивали. Концентрация приготовленных растворов составила 1 мг/мл.

От растворов 1, 2, 3 с концентрацией 1 мг/мл отбирали аликвоты по 1 мл, помещали в мерные колбы объемом 100 мл, доводили водой очищенной до метки и тщательно перемешивали. Получали растворы мафедина с концентрацией 0,01 мг/мл.

Из растворов 4, 5, 6 с концентрацией 1 мг/мл отбирали аликвоты по 10 мл и помещали в мерные колбы объемом 100 мл, доводили до метки водой очищенной, тщательно перемешивали. Получали растворы этмабена с концентрацией 0,1 мг/мл.

Из растворов 7, 8, 9 с концентрацией 1 мг/мл отбирали аликвоту 5 мл, помещали в колбу вместимостью 100 мл и доводили водой очищенной до метки, тщательно перемешивали. Получали растворы малобена с концентрацией 0,05 мг/мл.

Далее снимали спектры зависимости оптической плотности от длины волны для полученных растворов в области ультрафиолетового спектра излучения. Измерения проводились относительно чистого растворителя (воды очищенной) на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ Спектр, Россия).

Результаты и обсуждения. Результаты экспериментов по растворению лиофилизатов и снятию спектров оптической плотности представлены в Таблице 2 и Таблице 3 соответственно.

Таблица 2 – Данные по растворимости лиофилизатов

№ образца	Объем воды, мл
1	1,0
2	1,5
3	1,0
4	5,0 (не растворился полностью)
5	5,0 (не растворился полностью)
6	5,0 (не растворился полностью)
7	3,0
8	3,0
9	3,0

Таблица 3 – Результаты спектрофотометрического анализа растворов лиофилизатов

№ раствора	Длина волны, нм	Оптическая плотность относительно чистого растворителя (воды очищенной)
1	260	0,6745
2	260	0,5865
3	260	0,4663
4	265	0,5816
5	265	1,0210
6	265	0,0616
7	268	0,3770
8	268	0,4951
9	268	0,4612

Анализ полученных данных показал, что инкорпорирование субстанций в β -циклодекстрин оказывает влияние на растворимость субстанций. При этом для практически нерастворимого в воде этамбуна увеличение растворимости наиболее выражено: так оптическая плотность раствора чистого этамбуна составляет 0,4663, а раствора такой с таким же содержанием этамбуна, инкорпорированного в β -циклодекстрин составляет 0,6745, что говорит о лучшей растворимости.

Для субстанций мафедина (очень легко растворим в воде) и малобена (растворим в воде) инкорпорирование их в β -циклодекстрин существенно растворимость не повышает.

Таким образом, β -циклодекстрин слабо влияет на растворимость фармацевтических субстанций, которые обладают растворимостью в воде. Однако при сравнении показателей оптической плотности растворов 4, 5 и 6 видно, что переход в раствор практически нерастворимой субстанции этамбуна из комплексов с β -циклодекстрином в 10-15 раз выше, чем в случае с чистой субстанцией.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств
76.31.33 Биофармация

ЛИТЕРАТУРА

- Горбик В. С., Шпрах З. С., Козлова Ж. М., Салова В. Г. Липосомы как система таргетной доставки лекарственных средств (обзор) // Российский биотерапевтический журнал. 2021. Т. 20. N 1. С. 33-39.
- Глебова О. В., Широких А. Д., Королёва М. Ю. Влияние состава твердых липидных наночастиц на их размер и стабильность // Успехи в химии и химической технологии. 2021. Т. 35. N 9. С. 17-19.
- Юсифов З. А. Динамика развития структуры направленного транспорта антибиотиков // Медицина и экология. 2017. N 2 (83). С. 8-14.
- Дмитриева М. В., Оборотова Н. А., Санарова Е. В., Бунятян Н. Д. Наноструктурированные системы доставки противоопухолевых препаратов // Российский биотерапевтический журнал. 2012. Т. 11. N 4. С. 21-24.

5. Бердичевский Г. М., Васина Л. В., Рюмина Е. В., Шаройко В. В., Семенов К. Н. Перспективы использования наноалмазов в медицине (обзор) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021. Т. 24. № 1. С. 31-34.
6. Федорова П. Ю., Андросон Р. К., Алехин Е. К., Усанов Н. Г. Природные циклические олигосахариды циклодекстрины, в системах доставки лекарств // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. № 4. С. 125-129.

SUMMARY

THE RESEARCH OF THE EFFECT OF β -CYCLODEXTRIN ON THE RELEASE OF ACTIVE PHARMACEUTICAL SUBSTANCES

Zarifi K.O., 4th year student, **Malkov S.D.**, 4th year student
 Scientific supervisor: **Kotsur Yu.M.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences,
 Senior lecturer of the Department of Technology of Dosage Forms
 St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: kseniya.zarifi@spcpcu.ru

In this research, the effect of β -cyclodextrin on the release of active pharmaceutical substances was studied using the example of malobene, etmabene, and mafedin. Inclusion complexes were obtained by freeze-drying and the release of active pharmaceutical substances was analyzed using UV-spectrometry and IR spectroscopy. Conclusions are drawn about the effect of β -cyclodextrin on the bioavailability of active pharmaceutical substances.

Keywords: *active pharmaceutical substance, modified release, beta-cyclodextrin, bioavailability, UV spectrometry.*

REFERENCES

1. Gorbik V. S., Shprach Z. S., Kozlova Zh. M., Salova V. G. Liposomes as a targeted drug delivery system (review) // Russian Biotherapeutic Journal. 2021. Vol. 20(1). P. 33-39. (In Russ).
2. Glebova O. V., Shirokikh A. D., Koroleva M. Yu. The influence of the composition of solid lipid nanoparticles on their size and stability // Advances in chemistry and chemical technology. 2021. Vol. 35(9). P. 17-19. (In Russ).
3. Yusifov Z. A. Dynamics of the development of the structure of directed transport of antibiotics // Medicine and ecology. 2017. N 2 (83). P. 8-19. (In Russ).
4. Dmitrieva M. V., Oborotova N. A., Sanarova E. V., Bunyatyan N. D. Nanostructured delivery systems of antitumor drugs // Russian Biotherapeutic Journal. 2012. Vol. 11(4). P. 21-24. (In Russ).
5. Berdichevsky G. M., Vasina L. V., Ryumina E. V., Sharoiko V. V., Semenov K. N. Prospects of using nanodiamonds in medicine (review) // Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021. Vol. 24(1). P. 31-34. (In Russ).
6. Fedorova P. Yu., Androsan R. K., Alyokhin E. K., Usanov N. G. Natural cyclic oligosaccharides cyclodextrins, in drug delivery systems // Medical Bulletin of Bashkortostan. 2011. N 4. P. 125-129. (In Russ).

УДК 615.45

РАЗРАБОТКА ПРОЦЕДУРЫ DQ

Зеленина Д.Д., студ. 4 курса (ORCID: 0000-0003-1976-0694)
 РУКОВОДИТЕЛЬ: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-6864-6794)
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: darya.zelenina@spcpcu.ru

С целью проведения процедуры квалификации проекта для предприятия по производству одноразовой спекодежды для чистых помещений разработан алгоритм проведения процедуры DQ, сделана выборка пунктов из Правил GMP ЕАЭС, произведен анализ проекта на соответствие и вынесено решение по соответствию правилам надлежащей производственной практики.

Ключевые слова: *квалификация, DQ, GMP, квалификация проекта, проектная документация, производство*

Квалификация проекта (design qualification, DQ) – документально оформленное подтверждение того, что предложенный проект производственных помещений, оборудования или систем является пригодным для применения по назначению.

Единственная и наиболее важная цель DQ – убедиться, что в дизайне присутствуют критические аспекты / критические элементы конструкций, необходимые для адекватного контроля рисков для качества продукта и безопасности пациентов, выявленных в ходе оценки риска качества.

Практика DQ – это, по сути, процесс обеспечения качества, гарантирующий, что оборудование будет соответствовать своему назначению.

Если считать квалификацию узким направлением процесса валидации, то можно отследить исток концепции документальных доказательств желаемого уровня соответствия процедур / процессов / систем / методик. Так началом идеи валидации можно считать попытку решить проблему стерильности инфузионных препаратов в США в 70-х годах прошлого века. Предложение внесли Байер и Лофтус – сотрудники FDA (управления контроля качества пищевых продуктов, лекарственных препаратов, косметических средств, табачных изделий и др.).

Проводить процедуру DQ, согласно п.4 Приложения №15 Решения №77 ЕАЭС [1, 2], должен только обученный персонал. Это могут быть сотрудники предприятия-разработчика проекта, либо сторонняя, но квалифицированная компания. В соответствии с п.5 вышеуказанного приложения, допускается выполнение квалификации службами обеспечения и контроля качества.

В данной работе порядок квалификационных действий разрабатывался для предприятия-производителя одноразовой спецодежды для чистых помещений.

Оценка проекта предприятия осуществлялась по следующему алгоритму:

1. Выделение пунктов Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, которые относятся к проектированию фарм. производства;
2. Обозначение критичности выделенных пунктов Правил GMP [3];
3. Рассмотрение есть ли данные пункты в проекте рассматриваемого предприятия;
4. Анализ данных на соответствие Правилам GMP [1];
5. Составление резюме в виде оценки «Да, полностью соответствует» / «Нет, не соответствует». В последнем случае предлагаются корректирующие действия для одобрения проекта.

Результаты оценки для удобства и наглядности сведены в таблицу.

Таблица – Оценка проекта на соответствие правилам GMP ЕАЭС

№	Статья Правил GMP ЕАЭС (Комментарий-пояснение)	Как предусмотрено в проекте	Соответствует/ Не соответствует	Критичность
Глава 1. Фармацевтическая система качества				
1.8.	... в понятной и доступной форме сохраняются записи, относящиеся к серии (например, в досье на серию), включая документацию по реализации, которые позволяют проследить полную историю серии; <i>(Необходимо предусмотреть наличие архива для документации в проекте)</i>	Не предусмотрено	Не соответствует	Низкая степень критичности
	... I) должны быть в наличии соответствующие помещения и оборудование, обученный персонал и утвержденные методики для отбора проб, контроля и испытаний исходных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также (при необходимости) для мониторинга условий производственной среды в целях выполнения требований настоящих Правил; <i>(Производственные помещения должны включать помещения для размещения лабораторий ОКК; При выборе оборудования должны быть предусмотрены пути отбора проб; должно быть достаточное кол-во точек отбора и контроля воды (опусков из системы))</i>	Не предусмотрено	Не соответствует	Чрезвычайно высокая степень критичности
1.9.	... VII) ни одна серия продукции не может быть разрешена для реализации или поставки до того, как уполномоченное лицо не удостоверит ее соответствие требованиям, установленным при государственной регистрации; VIII) необходимо сохранять достаточное количество контрольных образцов исходных и упаковочных материалов и готовой продукции, которое позволит проводить испытания в будущем (при необходимости). Образцы готовой продукции следует хранить в окончательной упаковке. <i>(В складских помещениях должны быть помещения/зоны для размещения готовой продукции, но с не завершённой проверкой; В складских помещениях должны быть помещения/зоны для размещения контрольных образцов готовой продукции)</i>	Предусмотрено наличие складских помещений площадью 46,703 м ² ;	Частично не соответствует; зонирование необходимо уточнить в других томах проектной документации	Низкая степень критичности

№	Статья Правила GMP ЕАЭС (Комментарии-пояснение)	Как предусмотрено в проекте	Соответствует/ Не соответствует	Критичность
Глава 3. Помещения и оборудование				
3.3.	... вентиляция и влажность должны быть соответствующими и не оказывать неблагоприятного воздействия (прямого или косвенного) ни на лекарственные препараты во время их производства и хранения, ни на надлежащее функционирование оборудования. <i>(Система микроклимата поддерживает требуемые для производства условия)</i>	Предусмотрены системы приточной и вытяжной вентиляции. Но не соблюдена кратность воздуха и необходимый перепад давлений в ряде помещений	Не соответствует	Черезвычайно высокая степень критичности
3.4.	Помещения должны быть спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечивать максимальную защиту от проникновения в них насекомых и (или) животных. <i>(Двойной вход в производственный корпус (с улицы), отсутствие окон в чистых помещениях)</i>	Предусмотрено отсутствие окон, сообщающихся с улицей в производственных помещениях, наличие тамбура при входе в здание	Соответствует	Высокая степень критичности
3.5.	... Зоны производства, хранения и контроля качества не должны использоваться как проходные для персонала, который в них не работает. <i>(Изолированность цехов, склада и лабораторий)</i>	Предусмотрено наличие контроля доступа в помещения по ключу	Соответствует	Высокая степень критичности
3.7.	Предпочтительно, чтобы планировочные решения помещений соответствовали логической последовательности производственных операций и требуемым уровням чистоты. <i>(Помещения следует располагать в порядке протекания процесса производства, соблюдать расположение помещений разных классов чистоты)</i>	Предусмотрено расположение производственных помещений в логическом порядке, исключающем возможность перепутывания и перекрестной контаминации	Частично не соответствует; существует несоответствие классов чистоты одних и тех же помещений в различных частях проектной документации, необходимо уточнение зонирования помещений	Высокая степень критичности
3.8.	Планировочные решения рабочих зон и внутрипроизводственных зон хранения должны обеспечивать последовательное и логичное размещение оборудования и материалов, сводящее к минимуму риск перепутывания различных лекарственных препаратов или их компонентов, обеспечивающее отсутствие перекрестной контаминации и сводящее к минимуму риск пропуска или неправильного осуществления любого этапа при производстве или контроле. <i>(Последовательность размещения оборудования и линейность движения материалов/вещ-в/препарата)</i>	Предусмотрено наличие шлюзов для основных, вспомогательных и упаковочных материалов, полупродуктов и готовой продукции.	Частично не соответствует; наличие тройного передаточного шлюза может привести к перепутыванию/ перекрестной контаминации, необходимо составить СОП на использование данного шлюза и расписание движения ГП и полупродуктов	Черезвычайно высокая степень критичности
3.12.	Производственные зоны следует эффективно вентилировать; в них должны быть средства для контроля параметров воздуха (включая температуру и, где необходимо, влажность и фильтрацию), соответствующие обрабатываемой продукции, проводимым операциям и производственной зоне. <i>(Система вентиляции воздуха должна обеспечивать требуемую кратность воздуха)</i>	Предусмотрено наличие систем притока и вытяжки воздуха, но не соблюдена кратность воздуха, перепад давлений в ряде помещений.	Частично не соответствует; Необходимо уточнить наличие и расположение контрольных точек измерения влажности и температуры в других томах проектной документации	Черезвычайно высокая степень критичности
3.15.	Помещения для упаковки лекарственных препаратов должны быть специально спроектированы и расположены таким образом, чтобы избежать перепутывания или перекрестной контаминации.	Предусмотрено логичное расположение помещения картонажа и оборудования по упаковке внутри	Частично не соответствует; наличие тройного передаточного шлюза может привести к перепутыванию/ перекрестной контаминации, необходимо составить СОП на использование данного шлюза и расписание движения ГП/ полупродуктов	Средняя степень критичности

№	Статья Правил GMP ЕАЭС (Комментарии-пояснение)	Как предусмотрено в проекте	Соответствует/ Не соответствует	Критичность
3.18.	Складские зоны должны быть достаточно вместительными, чтобы обеспечить упорядоченное хранение различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, не расфасованной и готовой продукции, а также продукции, находящейся в карантине, продукции, разрешенной для выпуска, отклоненной, возвращенной или отозванной.	Предусмотрено наличие складских помещений площадью 46,703 м ² ;	Частично не соответствует; отсутствует обозначение отдельных зон хранения исходных материалов и готовой продукции	Низкая степень критичности
3.19.	При проектировании и оснащении складских зон следует предусматривать надлежащие условия хранения. В частности, они должны быть чистыми и сухими, в них должна поддерживаться требуемая температура, осуществлять их мониторинг.	Не предусмотрена система вентиляции в проектной документации	Частично не соответствует; схему вентиляционной системы складских помещений необходимо уточнить в других томах проектной документации	Средняя степень критичности
3.20.	В местах приемки и отгрузки должна быть обеспечена защита сырья, материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы так, чтобы тару с поступающим сырьем и материалами перед складированием при необходимости можно было очищать.	Не предусмотрено (Отсутствие зон приемки и отгрузки)	Не соответствует	Высокая степень критичности
3.21.	Если режим карантина обеспечивается хранением продукции в отдельных зонах, то эти зоны должны быть четко обозначены, а доступ в них разрешен персоналу, имеющему соответствующие полномочия.	Предусмотрено наличие складских помещений площадью 46,703 м ² ;	Частично не соответствует; отсутствует обозначение отдельных зон хранения исходных материалов и готовой продукции в режиме карантина	Низкая степень критичности
3.22.	Как правило, должна быть отдельная зона для отбора проб исходного сырья. Если отбор проб осуществляется в зоне хранения, то он должен проводиться таким образом, чтобы предотвратить контаминацию или перекрестную контаминацию.	Предусмотрено наличие складских помещений площадью 46,703 м ² ;	Частично не соответствует; отсутствует обозначение отдельных зон отбора проб материалов и готовой продукции	Низкая степень критичности
3.23.	Для хранения отклоненных, отозванных или возвращенных сырья, материалов или продукции должны быть предусмотрены изолированные зоны.	Предусмотрено наличие складских помещений площадью 46,703 м ² ;	Частично не соответствует; отсутствует обозначение отдельных зон хранения отозванных материалов и готовой продукции	Низкая степень критичности
3.25.	Следует уделять особое внимание безопасному и надежному хранению печатных упаковочных материалов, так как они считаются критическими для обеспечения соответствия лекарственного препарата установленным требованиям.	Предусмотрено наличие складских помещений площадью 46,703 м ² ;	Частично не соответствует; отсутствует обозначение отдельных зон хранения исходных материалов и готовой продукции	Низкая степень критичности
3.26.	Как правило, лаборатории контроля качества должны быть отделены от производственных зон. Это особенно важно для лабораторий по контролю биологических и микробиологических лекарственных препаратов, и радиоизотопов, которые должны быть также отделены друг от друга.	Не предусмотрено (Отсутствие лабораторий КК)	Не соответствует	Чрезвычайно высокая степень критичности
3.27.	Контрольные лаборатории должны быть спроектированы таким образом, чтобы соответствовать требованиям к проводимым в них работам. Во избежание перепутывания и перекрестной контаминации они должны иметь достаточную площадь. Необходимо выделить соответствующие и подходящие площади для хранения образцов и записей.	Не предусмотрено (Отсутствие лабораторий КК и архива)	Не соответствует	Чрезвычайно высокая степень критичности

№	Статья Правила GMP ЕАЭС (Комментарии-пояснение)	Как предусмотрено в проекте	Соответствует/ Не соответствует	Критичность
3.28.	Для чувствительных приборов, нуждающихся в защите от вибрации, электромагнитных полей, влажности воздуха и т.д., могут быть предусмотрены отдельные комнаты.	Не предусмотрено (Отсутствие лабораторий КК)	Не соответствует	Чрезвычайно высокая степень критичности
3.30.	Комнаты отдыха и приема пищи должны быть отделены от других зон.	Предусмотрено наличие выделенной комнаты приема пищи	Соответствует	Средняя степень критичности
3.31.	Помещения для переодевания, туалеты и душевые кабины должны иметь удобный доступ, их планировка и размеры должны соответствовать численности персонала. Не допускается, чтобы туалеты непосредственно сообщались с производственными или складскими зонами.	Предусмотрено наличие м/ж сан. узлов с душевыми, гардероба и сан. пропускников	Не соответствует; с/у мужской сообщается с производственным коридором	Чрезвычайно высокая степень критичности
3.38.	Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы не допускать возникновения какого-либо риска ошибок или контаминации.	Предусмотрено расположение оборудования в логическом порядке	Соответствует	Средняя степень критичности
Глава 6. Контроль качества				
6.1.	У каждого производителя должно быть подразделение контроля качества, независимое от других подразделений и отделов. ... Подразделение должно быть обеспечено достаточными ресурсами для эффективного выполнения мероприятий по контролю качества. <i>(Должен быть ОКК и его достаточное оснащение оборудованием)</i>	Не предусмотрено (Отсутствие лабораторий КК)	Не соответствует	Чрезвычайно высокая степень критичности
6.5.	Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны отвечать общим и специфическим требованиям, предъявляемым к зонам контроля качества. Для предотвращения возможности случайной перекрестной контаминации лабораторное оборудование не должно перемещаться между зонами с высокой степенью риска на рутинной основе.	Не предусмотрено (Отсутствие лабораторий КК)	Не соответствует	Чрезвычайно высокая степень критичности
Глава 8. Претензии, дефекты качества и отзывы продукции				
8.22.	Должна быть возможность инициировать операции по отзыву оперативно и в любое время. В некоторых случаях в целях защиты здоровья населения или животных, может потребоваться начать операции по отзыву до установления истинной причины и значимости дефекта качества. <i>(Нужно достаточно места на складе на случай форс-мажоров)</i>	Предусмотрено наличие складских помещений площадью 46,703 м ² ;	Частично не соответствует; отсутствует обозначение отдельных зон хранения исходных материалов и готовой продукции	Низкая степень критичности

В связи с отсутствием специализированных нормативных документов, которые регламентировали бы правила производства чистой одежды, квалификация проекта проводили согласно требованиям GMP ЕАЭС.

В таблице по ряду пунктов обозначено «Не полное» или «Частичное соответствие» рассмотренным правилам надлежащей производственной практики, данные отклонения в проекте могут быть скорректированы и приведены в соответствие с требованиями НД за счет введения организационных мер и четкого документального описания процедур по работе в каждом помещении. Так, не полное соответствие пунктам 3.8. и 3.15. можно устранить путем составления СОП по использованию тройного шлюза, а также четкого расписания движения через него всех материалов, полупродуктов и готового продукта. Ознакомление и четкое следование этим документам позволит избежать случайного перепутывания или перекрестной контаминации.

Заключение. Таким образом, разработка и проведение квалификации проекта производства технологической одежды на соответствие правилам GMP ЕАЭС позволяет выявить ряд отклонений в документации и своевременно их исправить или разработать корректирующие действия.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность

81.81.00 Контроль и управление качеством

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» // КонсультантПлюс : сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004/ (дата обращения: 28.02.2023).
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» // КонсультантПлюс : сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207780/ (дата обращения: 28.02.2023)
3. Арончик Е. Д., Басевич А. В. Оценка критичности выполнения требований нормативной документации как часть разработки чек-листа процедуры анализа проектной документации на фармацевтическом производстве // Молодая фармация – потенциал будущего : Сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 2022 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2022. С. 65-68.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE DQ PROCEDURE

Zelenina D.D., 4th year student (ORCID: 0000-0003-1976-0694)

Scientific supervisor: **Basevich A.V.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, docent (ORCID: 0000-0002-6864-6794)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: darya.zelenina@spcpcu.ru

In order to carry out the project qualification procedure for an enterprise producing disposable workwear for clean rooms, an algorithm for conducting the DQ procedure was developed, a selection of items from the EAEU GMP Rules was made, the project was analyzed for compliance and a decision was made on compliance with the rules of good manufacturing practice.

Keywords: *qualification, DQ, GMP, project qualification, project documentation, production.*

REFERENCES

1. Order of the Ministry of Industry and Trade of Russia of June 14, 2013 N 916 «On Approval of the Rules of Good Manufacturing Practice» // Consultant Plus : website. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004/ (Accessed: 28.02.2023). (In Russ).
2. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 N 77 «On Approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union» // Consultant Plus : website. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207780/ (Accessed: 28.02.2023). (in Russ).
3. Aronchik E. D., Basevich A.V. Assessment of the criticality of implementing the requirements of regulatory documentation as a part of the development of a checklist of the procedure for analyzing project documentation in a pharmaceutical production // Young pharmacy-potential of the future: Collection of materials of the XII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation, Saint-Petersburg, March, 14 – April, 18 . 2022. Saint-Petersburg: SPCPU, 2022. P. 65-68. (in Russ).

УДК 61.615.453.82

КАРАНДАШИ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА И ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА (ОБЗОР)

Злобина А.А., студ. 3 курса, Чувакова В.Д., студ. 3 курса

Руководитель: **Шебитченко Т.С.**, ст. преподаватель кафедры ПТАП (ORCID: 0000-0003-1423-4492)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: angelina.zlobina@spcpcu.ru

Карандаш лекарственный – твердая лекарственная форма в виде карандаша цилиндрической или конической формы с закругленным концом, предназначенная для наружного применения с целью оказания местного действия и состоящая либо только из действующих веществ (одного или нескольких), либо представленная подходящей основой, в которой равномерно распределены действующие вещества.

Ключевые слова: *карандаш лекарственный, метод выливания, метод погружения, вспомогательные вещества, основообразующие вещества.*

За последние годы спрос на карандаши лекарственные, которые часто применяются в качестве носителей антисептических, сульфаниламидных препаратов, гормонов, антибиотиков, местных анестетиков и других лекарственных веществ, заметно вырос. На фармацевтическом рынке эта лекарственная форма представлена очень ограниченно, поэтому их разработка является довольно актуальной. Вместе с этим активно обсуждается проблема антибиотикорезистентности,

а также рост аллергических реакций вследствие применения синтетических лекарственных средств. Особое внимание уделяется разработке инновационных лекарственных форм, содержащих в качестве активного компонента субстанции растительного происхождения, в том числе карандашей лекарственных. Например, разработка антимикробного препарата на основе шалфея лекарственного. Авторами исследований сделан вывод о том, что использование растительных экстрактов с антибактериальным эффектом, таким как экстракт шалфея, может снизить риск побочных эффектов, особенно при длительном использовании, не уступая в эффективности синтетическим препаратам [1].

Кроме того, в настоящее время уже зарегистрированы в государственном реестре лекарственных средств (далее ГРЛС) карандаши лекарственные в небольшом количестве, но их активно используют. Это относительно новая лекарственная форма (ЛФ), которая сейчас изучается и в будущем будет стремительно развиваться. На фармацевтическом рынке эта ЛФ представлена очень ограниченно, поэтому их разработка является актуальной.

В зависимости от свойств действующего вещества оно может быть введено в основу в виде раствора, эмульсии или суспензии.

Поверхность карандаша должна быть гладкой, однородной, если не обосновано иное.

В карандашах лекарственных, содержащих компоненты в виде твердой дисперсной фазы (гетерогенных системах), контролируют размер частиц.

Первичной упаковкой являются тюбики пластиковые и пенал, изготовленный из полиэтилена.

Таблица 1 – Основные показатели оценки качества лекарственных карандашей [2]

Показатели	Метод	Требования НД
Описание	Органолептический (визуальный)	Карандаш однородный (без трещин и вкраплений), цилиндрической формы с заостренным концом, светло-желтого (кремового) цвета, характерного слабого запаха и кисло-сладкого вкуса.
Кроющая способность	Органолептический (визуальный)	Покрытие ровное, однородное
Масса содержимого упаковки	ОФС.1.4.2.0007.15 «Масса (объем) содержимого упаковки»	3,4 г ± 10%
pH водного извлечения	ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия». Потенциометрическое определение pH	5,0 – 8,5
Размер частиц	ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия»	Не более 100 мкм
Температура плавления	ОФС.1.2.1.0011.15 Метод 2 (открытый капиллярный метод)	Не менее 40 °С
Распадаемость	ОФС.1.4.2.0012.15 «Распадаемость суппозиторий и вагинальных таблеток»	Не более 60 минут
Микробиологическая чистота	ОФС.1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота»	Категория 2

Классификация карандашей лекарственных.

1. По способу получения и по типу основы:

- плавленые карандаши (карандаши квасцовые, карандаши кровоостанавливающие, карандаши ляписные);
- карандаши из гидрофильных масс (купоросные карандаши, мигреновые карандаши);
- карандаши из жировых масс (карандаши ментоловые);
- мазевые карандаши (карандаши с новокаином и салициловой кислотой, карандаши с серой и ксероформом).

Изготавливаются по типу губных помад. Вместе с хорошей способностью к высвобождению лекарственных веществ они обладают определенной прочностью и мажущей способностью.

2. По способу применения:

- Кровоостанавливающий карандаш (квасцовый асептический, ляписный карандаш) Показанием к применению является мелкое кровотечение. Используется при царапинах, ссадинах и мелких порезах после бритья.

Повреждения кожного покрова нередко встречаются в повседневной жизни человека и представляют собой потерю целостности защитного барьера кожи, что может создать условия для развития местного воспалительного процесса, а также для проникновения в организм человека возбудителей различных заболеваний. В целях более быстрого восстановления поврежденного участка кожи, актуальным является ускорение заживления ран посредством применения комбинированных лекарственных препаратов, включающих антисептические средства и биологически активные вещества природного происхождения, стимулирующие естественный местный регенеративный процесс. В качестве наиболее рациональной лекарственной формы для ранозаживляющего лекарственного средства указанного состава представляются карандаши лекарственные. Нанесение данной лекарственной формы на обрабатываемую поверхность приводит к образованию тонкой, прочно удерживающейся пленки, которая равномерно высвобождает действующие вещества и защищает рану от внешних воздействий. Указанные положительные свойства карандашей лекарственных достигаются благодаря подбору рационального компонентного состава вспомогательных веществ, обладающих комплексом необходимых характеристик, среди которых наиболее значимой является способность обеспечивать оптимальное высвобождение действующих веществ [3].

- Репеллентные карандаши (ДЭТА-карандаш, Москитол). Характеризуются репеллентным действием, защищая от укусов кровососущих насекомых и клещей.

- Косметические антибактериальные карандаши (салициловый карандаш). Используется в качестве антибактериального и противовоспалительного средства для лечения прыщей и угрей.

- Противопростудные карандаши (Золотая звезда, карандаш-ингалятор с мятой и эвкалиптом). Роликовыми карандашами, в состав которых чаще всего входят вещества: ментол, камфора, эфирные масла, обладающие антибактериальным действием. Как основу используют вазелиновое масло. Применяются для облегчения симптомов простуды.)

- Стоматологические карандаши (отбеливающий карандаш). Применяются для нанесения лекарственных средств на слизистую оболочку полости рта).

Для лечения стоматологических заболеваний (например, пародонто) был разработан лекарственный карандаш. В последние десятилетия во всем мире прослеживается тенденция роста этого заболеваний, поэтому вопросы профилактики составляют основной раздел стоматологии. Важное значение для эффективного лечения заболеваний имеет правильно выбранная ЛФ, которая обеспечивает и удобство применения, и целенаправленное использование действия содержащегося в ней фармакологически активного препарата. В настоящее время фармацевтическая промышленность предлагает широкий ассортимент АС для терапии заболеваний слизистой оболочки полости рта, но отсутствует комбинированное средство, в котором противовоспалительное действие сочетается с высокой местноанестезирующей активностью [4].

В ГРАС представлено всего три лекарственных карандаша:

- Ляписный карандаш (АСР-005774/10//Общество с ограниченной ответственностью «Ингакамф» (ООО «Ингакамф», Россия) [5].

- Доктор Мом Инхайлер (АСР-003887/08// Юник Фармасьютикал Лабораториз (Отделение фирмы Дж.Б.Кемикалс энд Фармасьютикалс Лтд), Индия [5].

- Бальзам «Золотая звезда» (П N013889/01// Данафа Фармасьютикал Джойнт Сток Компани, Вьетнам [5].

На данный момент широко изучается производство лекарственных карандашей, можно найти большое количество статей по разработке новых составов [6-8].

Основа карандаша лекарственного должна обеспечивать определенную форму лекарственного препарата, оптимальное высвобождение действующих веществ, достаточную твердость и легкость нанесения.

В качестве формообразующих веществ наиболее часто используют парафин, пчелиный воск, масло какао, полиэтиленгликоль (ПЭГ). В качестве пластифицирующих добавок и для улучшения биодоступности действующих веществ в состав карандашей лекарственных включают пропиленгликоль, масла растительные, твин-80, лецитин и другие соединения [9].

Время полного застывания карандашей не менее 30 – 40 мин [7].

Для изучения карандашей лекарственных используют биофармацевтические исследования. Определение биодоступности препарата проводят методом диффузии. Исследуемые образцы (карандаши лекарственные) помещались в термостат при температуре 36,6°C (температура соответствует температуре тела человека). Радиус окрашенных зон фиксировали визуально (мм) через 15, 30, 45 и 60 минут. При выполнении работы устанавливаются количество и скорость высвобождения образцов за один промежуток времени [10].

Вспомогательные вещества. Для улучшения пластичных свойств основы широко применяются масло персиковое, полиэтиленоксид (ПЭО) – 400, пропиленгликоль 1,2.

При разработке оптимального состава основы медицинских карандашей необходимо введение поверхностно-активных веществ, улучшающих технологические и биофармацевтические характеристики лекарственной формы.

Основообразующие вещества должны обладать определенными структурно-механическими свойствами, обеспечивающими удобство применения, быть оптимальными в процессе изготовления и хранения карандаша, способствовать высвобождению и терапевтическому действию лекарственного вещества. Правильный выбор вспомогательных веществ позволяет карандашу не гнуться, не крошиться, не портиться под действием света и влаги.

Для получения равномерного мазка необходимо в качестве пластифицирующих добавок, увеличивающих биодоступность лекарственной формы, вводить в состав карандаша вспомогательные вещества: ланолин, масло персиковое, эмульгатор «Твердый-2» (Т-2), твин – 80, лецитин, ПЭГ, растительные масла.

Наилучшими упруго-пластичными свойствами обладают карандаши, приготовленные на основе пчелиного воска и масла какао. Напротив, карандаши, приготовленные на парафиновой основе, образуют твердые, хрупкие с выраженной кристаллизацией структуры, обладающие плохой намазываемостью, но оптимальное сочетание в разработанной основе пчелиного воска и парафина позволяет получить карандаши с оптимальными свойствами. Способность карандаша намазываться и оставаться на кожных покровах (прилипать) является одним из показателей реологических характеристик. Существует зависимость между мягкой консистенцией – чем мягче консистенция карандаша, тем легче он намазывается. Но здесь существует проблема стабильности, то есть нарушение структурно-механических свойств карандаша [11].

Таблица 2 – Характеристика некоторых вспомогательных веществ, используемых в производстве карандашей лекарственных [9, 12-14]

Название	Химический состав	Описание	Температура плавления, °С	Функциональная роль
Парафин (Paraffinum)	Состоит из углеводородов предельного ряда.	Воскоподобная масса белого или желтоватого цвета.	45-65	Выполняет функции наполнителя, уплотнителя консистенции, регулятора температуры плавления и вязкости.

Название	Химический состав	Описание	Температура плавления, °С	Функциональная роль
Церезин (Ceresinum)	Состоит из предельных углеводородов нормального и изомерного строения с числом атомов углерода в молекуле от 36 до 55.	Аморфная, бесцветная, твердая, ломкая масса	68-72	Применяется в качестве уплотнителя.
Вазелин (Vaselinum)	Состоит из смеси минерального масла и твердых парафинов.	Однородная мазеобразная масса без запаха от белого до желтого цвета.	38-60	Оказывает противовоспалительное действие и защищает кожу от различных раздражителей. Широко применяется как самостоятельная мазевая основа, так и в составе лекарственных карандашей.
Масло персиковое	Содержит глицериды пальмитиновой, олеиновой, линолевой кислоты. Природные компоненты без химических добавок.	Прозрачная, густая и вязкая, бесцветная или слегка желтоватая жидкость; запах слабый.	36-40	Оказывает: противовоспалительное, заживляющее, обезболивающее, антиоксидантное, укрепляющее, очищающее действия.
Цетиловый спирт	Одноатомный спирт состава $C_{16}H_{33}OH$.	Твердое вещество белого или молочного цвета.	49-54	Используется в качестве загустителя и соэмульгатора.

Особенности технологии. Карандаши лекарственные могут быть получены методом выливания, прессования, методами выкатывания и погружения. Метод прессования может использоваться только для производства карандашей из масс, обладающих достаточной пластичностью.

Выливание может быть использовано в технологии карандашей лекарственных, полученных на различных основах. Также он может быть использован для изготовления карандашей в аптечных учреждениях.

Метод выливания включает в себя подготовку форм. Внутреннюю поверхность разъемной формы опудривают тальком или смазывают тонким слоем вазелинового масла.

Далее расплавленную массу немедленно разливают в гнезда, охлаждают при комнатной температуре, после чего форму раскрывают и вынимают карандаши. Карандаши очищают от натеков массы и заусениц.

Метод погружения заключается в погружении в расплавленную основу действующих и вспомогательных веществ с использованием для этих целей специальных форм.

В зависимости от способа получения карандаши лекарственные могут иметь вид цилиндрических палочек или сферических конусов, округло заостренных с одного конца.

Примеры составов следующих составов лекарственных карандашей:

1. Ментоловый карандаш – *Stilus Mentholi* по 5,0 и 10,0 г [15].

Состав: общая масса 5 г

Ментола 1 г

Парафина 3,5 г

Церезина 0,5 г (есть возможность заменить пчелиным воском)

Получение. Расплавляют в котле с паровым обогревом церезин и парафин, и при температуре 50-60 °С прибавляют ментол. После растворения, процеженный раствор разливают в формы, смазанные глицерином или мыльным спиртом.

2. Карандаш лекарственный с эвкалиптом

Перспективными источниками получения лекарственных препаратов противовоспалительного действия являются субстанции растительного происхождения. Эвкалиптин, выделенный из листьев или побегов эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* Labil) семейства миртовые (Myrtaceae). Субстанция представляет собой очищенную сумму терпеноидных фенолоальдегидов флороглюцинового ряда (эулобалеи) и тритерпеноидов [1].

Эвкалиптин 0,5 г

Цетиловый спирт Lanett 10,5 г

Стеариловый спирт 10,5 г

Воск эмульсионный 30,8 г

Масло персиковое 23,9 г

Масло касторовое 14,0 г

Вазелин 9,8 г

3. Карандаш с экстрактом календулы [7]

Экстракт календулы 0,7 г

Воск пчелиный 4,9 г

Парафин 4,9 г

Масло какао 1,2 г

Вазелин 4,6 г

Ланолин 0,2 г

Салициловая кислота 0,2 г

Масло 3,6 мл

4. Лечебно-косметическое средство, обладающее широким спектром антимикробной активности. Берется спиртовой экстракт камфоры [16].

Состав на 100 г:

- Экстракт – 30 г
- ПЭО-4000 – 30 г
- ПЭО-1500 – 20 г
- ПЭО-400 – 20 г

Заключение. В настоящее время медицинские и косметические карандаши следует рассматривать как новый вид упаковки для косметических и фармацевтических продуктов. Карандаш, как лекарственная форма, дает возможность фармацевтическим компаниям расширить номенклатуру выпускаемых препаратов. Также, медицинский карандаш является интересной, с точки зрения терапии наружных заболеваний, и популярной у пациентов лекарственной формой, вследствие компактности и простоты применения не только в домашних условиях, но и вне дома.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

ЛИТЕРАТУРА

1. К. Ю. Алешникова, В. Н. Дул, М. А. Джавахян, О. А. Семкина Разработка и стандартизация карандашей лекарственных с эвкалиптом // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020. Т. 9. N 4. P. 99-106. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-99-106.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т.2. 2018: сайт. URL: <https://femb.ru/record/pharmasorea14> (дата обращения 02.03.2023)
3. Никифорова Е. Б., Давитян Н. А., Гордиенко М. В. Биофармацевтические аспекты выбора основы карандашей лекарственных ранозаживляющего действия // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2021. Т. 23. N 7. С. 25-26.
4. Алексеева И. В., Рюмина Т. Е., Новикова В. В. Разработка состава комбинированных карандашей лекарственных для лечения стоматологических заболеваний // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. Т. 11. N 3. С. 130-135.
5. Государственный регистр лекарственных средств URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 02.03.2023)
6. Пантюхина Е. В. Разработка состава, технологии мази и медицинского карандаша антимикробного действия с полиэтиленоксидным экстрактом травы донника лекарственного : специальность 15.00.01 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. Пятигорск, 2008. 23 с.
7. Богомолова О. А., Шестова О. С. Разработка состава медицинского карандаша, содержащего экстракт из цветков календулы лекарственной // Молодёжь и медицинская наука: Материалы V Межвузовской научно-практической конференции молодых ученых, Тверь, 23 ноября 2017 года. Тверь: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018. С. 83-87.
8. Лазарева Е. А. Разработка, исследование и технологическое обоснование медицинских карандашей, содержащих метронидазол : специальность 15.00.01 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук. Москва, 2002. 23 с.
9. ОФС.1.4.1.0028.18 «Карандаши лекарственные» // Государственная фармакопея РФ XIV изд. Т. 2. 2018 URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/199/> (Дата обращения 02.03.2023)
10. Алешникова К. Ю. Биофармацевтические исследования разработанной новой лекарственной формы карандаши медицинские in vitro // Молодые учёные и фармация XXI века: сборник научных трудов пятой научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых, Москва, 15 декабря 2017 года. Москва: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», 2017. 17-19.
11. Меркурьева Г. Ю., Камаева С. С., Шакирова Д. Х., Сафарова Ф. Ф. Выбор основы для медицинского карандаша с противовирусной активностью // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2013. N 2.
12. Казанцев В. Д., Терскова Л. Н. Физические свойства воскоподобных материалов различной природы // Юный ученый. 2017. N 3(12). С. 60-62.
13. Павлычева Е. А. Товарные церезины и основные требования к ним // Молодой ученый. 2022. N 17(412). С. 29-31.
14. Хакимова З. А., Усманова Ф. К., Рузибаев А. Т. Изучение физико-химических свойств масел из косточек абрикоса и персика местного происхождения и использование их в рецептуре косметических кремов // Universum: технические науки. Ташкентский химико-технологический институт. 2020 N 8(77). С. 39-42.
15. Симонова Н. В., Анохина Р. А. Общая рецептура. 3-е издание, переработанное и дополненное. Благовещенск : Амурская государственная медицинская академия, 2022. 130 с.
16. Кузнецова Л. С., Лихота Т. Т. Разработка состава, технологии и анализ карандашей медицинских с камфорой // Фундаментальные исследования. 2011. N 11(3). С. 522-525.

SUMMARY

MEDICINAL PENCILS. CHARACTERISTICS OF THE DOSAGE FORM, EXCIPIENTS AND FEATURES OF THE PRODUCTION TECHNOLOGY (OVERVIEW)Zlobina A.A., 3rd year student, Chuvakova V.D., 3rd year student

Supervisor: Shebitchenko T.S., Senior Lecturer

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: angelina.zlobina@spcpcu.ru

A medicinal pencil is a solid dosage form in the form of a cylindrical or conical pencil with a rounded end, intended for external use in order to provide local action and consisting either only of active substances (one or several), or represented by a suitable base in which the active substances are evenly distributed.

Keywords: *medicinal pencil, pouring method, immersion method, auxiliary substances, base-forming substances.*

REFERENCES

1. Aleshnikova K. Y., Dul V. N., Javakhyan M. A., Semkina O. A. Development and standardization of medicinal sticks with eucalimine // Development and registration of medicines. 2020. Vol. 9(4). P. 99-106. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-99-106. (In Russ).
2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Vol. 2. 2018. Available at: <https://femb.ru/record/pharmacopeia14> (In Russ). (Accessed: 02.03.2023)
3. Nikiforova E. B., Davityan N. A., Gordienko M. V. Biopharmaceutical aspects of choosing the basis of pencils of medicinal wound-healing action // Medical and pharmaceutical journal «Pulse». 2021. Vol. 23(7). P. 25-26. (In Russ).
4. Alekseeva I. V., Ryumina T. E., Novikova V. V. Development of the composition of combined medicinal pencils for the treatment of dental diseases // Development and registration of medicines. 2022. Vol. 11(3). P. 130-135. (in Russ).
5. State Register of Medicines, medicines, dosage form. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (Accessed: 02.03.2023). (In Russ).
6. Pantyukhina E. V. Development of the composition, technology of ointment and medical pencil of antimicrobial action with polyethylene oxide extract of the herb sweet clover : specialty 15.00.01 : abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences. Pyatigorsk, 2008. 23 p. (In Russ).
7. Bogomolova O. A., Shestova O. S. Development of the composition of a medical pencil containing an extract from calendula officinalis flowers // Youth and medical science: Materials of the V Interuniversity scientific and practical Conference of Young scientists, Tver, November 23, 2017. Tver: State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Tver State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. P. 83-87. (in Russ).
8. Lazareva E. A. Development, research and technological justification of medical pencils containing metronidazole : specialty 15.00.01 : abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Chemical Sciences. Moscow, 2002. 23 p. (in Russ)
9. OFS.1.4.1.0028.18 «Medicinal pencils»//Gosudarstvennaja farmakopeja RFXIV ed. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/199/> (Accessed: 02.03.2023). (in Russ)
10. Aleshnikova K. Yu. Biopharmaceutical research of the developed new dosage form medical pencils in vitro // Young scientists and pharmacy of the XXI century : collection of scientific papers of the fifth scientific and practical conference of graduate students and young scientists, Moscow, December 15, 2017. Moscow: Federal State Budgetary Scientific Institution «All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants», 2017. P. 17-19. (in Russ)
11. Merkurjeva G. Yu., Kamaeva S. S., Shakirova D. H., Safarova F. F. Choosing the basis for a medical pencil with antiviral activity // Scientific article on the specialty «Fundamental Medicine» of the Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan. 2013. N 2. (in Russ)
12. Kazantsev V. D., Terskova L. N. Physical properties of wax-like materials of various nature // A young scientist. 2017. N 3(12). P. 60-62. (in Russ)
13. Pavlycheva E. A. Commodity ceresins and basic requirements for them // Young scientist. 2022. N 17(412). P. 29-31. (in Russ)
14. Khakimova Z. A., Usmanova F. K., Ruzibaev A. T. Study of physico-chemical properties of oils from apricot and peach seeds of local origin and their use in the formulation of cosmetic creams // Universum: technical sciences. Tashkent Institute of Chemical Technology. 2020 N 8(77). P. 39-42. (in Russ)
15. Simonova N. V., Anokhina R. A. General formulation. 3rd edition, revised and enlarged. Blagoveshchensk : Amur State Medical Academy, 2022. 130 p. (in Russ)
16. Kuznetsova L. S., Likhota T. T. Development of composition, technology and analysis of medical pencils with camphor // Fundamental research. 2011. N 11(3). P. 522-525. (in Russ)

**ПОСТРОЕНИЕ ФУНКЦИИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КАПЕЛЬ ПО РАЗМЕРУ
ПРИ ОДИНОЧНОМ ИСПЫТАНИИ НА ДРОБЛЕНИЕ В АППАРАТЕ
С МЕХАНИЧЕСКИМ ПЕРЕМЕШИВАНИЕМ**

Игнатенко М.А., студ. 4 курса

Руководитель: **Ганин П.Г.**, кандидат технических наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: maksim.ignatenko@spspcu.ru

Различные технологические процессы реализуются в 2-х или 3-х фазных дисперсных системах в ёмкостных аппаратах при интенсивном механическом перемешивании. Это процессы химического и микробиологического синтеза, а также выделения и очистки целевых продуктов. В таких системах процессы диспергирования, массо- и теплопереноса имеют как практический, так и научный интерес.

Работа посвящена теоретическому моделированию формирования полидисперсной эмульсии в системах типа жидкость – жидкость в аппарате с механическим перемешиванием. Получены функции распределения счётного числа капель по размеру при одиночном испытании капель на дробление (за время одиночной пульсации линейного масштаба капли) в локальных зонах аппарата. Эти оценки получены для трёх различных фракций капель.

Ключевые слова: жидкость-жидкость, турбулентный поток, дробление капель, вероятность, дочерние капли, диаметр капель, распределение по размеру.

Многие технологические процессы проводятся в 2-х или 3-х фазных дисперсных системах при интенсивном механическом перемешивании. К таким процессам можно отнести химический и микробиологический синтез, а также выделение и очистку. В таких системах процессы диспергирования, массо- и теплопереноса имеют как практический, так и научный интерес.

Формирование полидисперсной эмульсии типа жидкость-жидкость в аппарате с механическим перемешиванием связано с процессами дробления и коалесценции капель. Дробление капель в турбулентном потоке жидкости определяется физико-химическими свойствами жидкостей из которых состоит сплошная и дисперсная фаза, а также важную роль играет пульсационная скорость в окрестности капли, значение которой зависит от локальной величины скорости диссипации энергии ϵ_0^L [1, 2]. Дробление имеет случайный характер, в связи с неоднородным распределением скорости диссипации энергии в аппаратах с механическим перемешиванием и циркуляции жидкости [1], а также случайными изменениями амплитудного значения пульсационной скорости [2]. Диаметр капель d и значение ϵ_0^L определяют вероятности дробления капли за время одиночной пульсации линейного масштаба капли (т.е. в одиночном испытании) [3, 4] и за время её пребывания в фиксированной зоне аппарата [4]. Диаметр наибольших капель устойчивых в аппарате с мешалкой $d_{кр}$ поддаётся теоретической оценке, а функция распределения капель по размеру $f(d)$ и средний поверхностно-объёмный диаметр капель $d_{п.о.}$ оценивается на основе эмпирических зависимостей [5]. Функция $f(d)$ может быть построена на основе функции распределения счётного числа дочерних капель по размеру при одиночном испытании.

Цель работы – теоретическая оценка вероятности образования дочерних капель фиксированного диаметра, а также построение функции распределения счётного числа дочерних капель по размеру при одиночном испытании на дробление в локальной зоне аппарата с механическим перемешиванием.

1. Вероятность образования дочерних капель фиксированного диаметра в одиночном испытании.

Одиночное испытание капли может иметь следующие исходы: отсутствие дробления, образование 2-х или 3-х дочерних капель. Вероятность образования более 3-х дочерних капель принимается пренебрежимо малой [4]. Вероятности различных событий при одиночном испытании капли фиксированного приведённого диаметра d^* в зонах аппарата с перемешиванием оцениваются зависимостями [4] приведёнными в табл. 1.

Таблица 1 – Вероятности различных событий при одиночном испытании капли фиксированного приведённого диаметра в локальных зонах аппарата

Событие	Вероятность события (уравнение)
Отсутствие дробления («проскожу»)	$p_{др(1)}^z(d^*) \equiv p_{уст-др}^z(d^*) \approx \Phi_L \left[\frac{3}{\sqrt{2}(\epsilon_z^*)^{\frac{1}{3}}(d^*)^{\frac{5}{6}}} \right], \quad (1)$
Дробление на 2 дочерние капли	$p_{др(2)}^z(d^*) \approx \Phi_L \left[\frac{3.82}{\sqrt{2}(\epsilon_z^*)^{\frac{1}{3}}(d^*)^{\frac{5}{6}}} \right] - \Phi_L \left[\frac{3}{\sqrt{2}(\epsilon_z^*)^{\frac{1}{3}}(d^*)^{\frac{5}{6}}} \right], \quad (2)$
Дробление на 3 дочерние капли	$p_{др(3)}^z(d^*) \approx 1 - \Phi_L \left[\frac{3.82}{\sqrt{2}(\epsilon_z^*)^{\frac{1}{3}}(d^*)^{\frac{5}{6}}} \right], \quad (3)$

где $d^* = d/d_{кр}$ – приведённый диаметр капли; $d_{кр}$ – диаметр наибольших капель устойчивых (по отношению к дроблению) в аппарате; $\Phi_L(z) = (2/\sqrt{\pi}) \int_0^z \exp(-t^2) dt$ – функция Лапласа; $\epsilon_z^* = \epsilon_0^z/\epsilon_0^{z,m}$ – приведённая скорость диссипации

энергии в фиксированной зоне аппарата; ε_0^z и $\varepsilon_0^{z,m}$ – скорость диссипации энергии (в расчёте на единицу массы) в фиксированной зоне аппарата и зоне мешалки, соответственно.

Отметим, что вероятность устойчивости капли $p_{уст-др}^z(d^*)$ по отношению к дроблению равноценна «вероятности» «дробления» капли $p_{др(1)}^z(d^*)$ с образованием одной дочерней капли того же размера (см. (1)).

Оценим вероятности образования дочерних капель различных диаметров при одиночном испытании.

1.1. Отсутствие дробления.

Устойчивость по отношению к дроблению при одиночном испытании капли в фиксированной зоне аппарата подразумевает отсутствие деформации или деформацию без последующего дробления. «Проскок» можно рассматривать как «образование» одной «дочерней» капли диаметром $d_{д(1)}$ равным диаметру d исходной (материнской) капли $d_{д(1)} = d$, или:

$$d_{д(1)}^* = d^*, \tag{4}$$

где $d_{д(1)}^* = d_{д(1)}/d_{кр}$ – приведённый (безразмерный) диаметр «дочерней» капли, «образованной» в результате «проскока» материнской капли.

Очевидно что «вероятность» $p_{об(1)}^z(d^* \rightarrow d_{д(1)}^*)$ «образования» «дочерней» капли фиксированного приведённого диаметра $d_{д(1)}^*$ при одиночном испытании капли приведённого диаметра d^* в фиксированной зоне аппарата соответствует «вероятности» $p_{уст-др}^z(d^*)$ устойчивости материнской капли по отношению к дроблению:

$$p_{об(1)}^z(d^* \rightarrow d_{д(1)}^*) = p_{уст-др}^z(d^*), \tag{5}$$

откуда с учётом уравнения (1) и зависимости (4) получим

$$p_{об(1)}^z(d^* \rightarrow d_{д(1)}^*) \Big|_{d^*=d_{д(1)}^*} \approx \Phi_L \left(\frac{3}{\sqrt{2}(\varepsilon_z^*)^{\frac{1}{3}}(d_{д(1)}^*)^{\frac{5}{6}}} \right) \tag{6}$$

1.2. Дробление капли на 2 дочерние.

В этом случае предполагается образование 2-х равновеликих дочерних капель диаметром $d_{д(2)} = 2^{-\frac{1}{3}}d$ [4], или:

$$d_{д(2)} = 2^{-\frac{1}{3}}d^*, \tag{7}$$

где $d_{д(2)}^* = d_{д(2)}/d_{кр}$ – приведённый диаметр дочерних капель, образованных при дроблении материнской капли на 2 дочерние.

Очевидно, что вероятность $p_{об(2)}^z(d^* \rightarrow d_{д(2)}^*)$ образования 2-х дочерних капель фиксированного диаметра $d_{д(2)}^*$ при одиночном испытании материнской капли диаметра d^* в фиксированной зоне аппарата в результате её дробления на 2 дочерние будет равна вероятности $p_{др(2)}^z(d^*)$ дробления материнской капли на 2 дочерние:

$$p_{об(2)}^z(d^* \rightarrow d_{д(2)}^*) = p_{др(2)}^z(d^*), \tag{8}$$

откуда с учётом уравнения (2) и зависимости (7) получим

$$p_{об(2)}^z(d^* \rightarrow d_{д(2)}^*) \Big|_{d^*=2^{\frac{1}{3}}d_{д(2)}^*} = \Phi_L \left[\frac{3.82}{\sqrt{2}(\varepsilon_z^*)^{\frac{1}{3}}(2^{\frac{1}{3}}d_{д(2)}^*)^{\frac{5}{6}}} \right] - \Phi_L \left[\frac{3}{\sqrt{2}(\varepsilon_z^*)^{\frac{1}{3}}(2^{\frac{1}{3}}d_{д(2)}^*)^{\frac{5}{6}}} \right]. \tag{9}$$

На рис. 1 приведены зависимости (6, 9) вероятностей «образования» «дочерней» капли в случае отсутствия дробления и образования дочерней капли в случае дробления на 2 дочерние от приведённого диаметра $d_{д}^*$ дочерних капель ($d_{д(1)}^*$, $d_{д(2)}^*$) при одиночном испытании в зоне мешалки. В расчёт принято соответствующее значение локальной величины приведённой скорости диссипации энергии в зоне мешалки $\varepsilon_z^* = \varepsilon_{z,m}^* \equiv 1$.

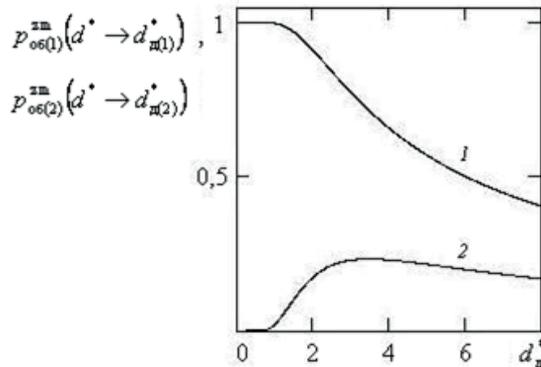


Рисунок 1. Расчётная зависимость вероятности образования дочерних капель при одиночном испытании в зоне мешалки от их приведённых $d_{д}^*$ диаметров ($d_{д(1)}^*$, $d_{д(2)}^*$):
 1 – дробления нет ($d_{д(1)}^* = d^*$); 2 – дробление на 2 равновеликие капли ($d_{д(2)}^* = 2^{-\frac{1}{3}}d^*$)

1.3. Дробление капли на 3 дочерние.

В этом случае предполагается образование 2-х малых равновеликих дочерних капель диаметром $d_{\text{дм}}$ и 1-й большой дочерней капли диаметром $d_{\text{дб}}$ [5]. Приведённые диаметры материнской d^* , большой $d_{\text{дб}}^* = d_{\text{дб}}/d_{\text{кр}}$ и малых $d_{\text{дм}}^* = d_{\text{дм}}/d_{\text{кр}}$ дочерних капель связаны соотношениями [4]:

$$d^* = \left[(d_{\text{дб}}^*)^3 + 2(d_{\text{дм}}^*)^3 \right]^{\frac{1}{3}}, \quad (10)$$

$$d_{\text{дм}}^* \approx \left(\frac{3}{y_3^z} \right)^2 (2d_{\text{дм}}^* + d_{\text{дб}}^*)^{-\frac{2}{3}}, \quad y_3^z > (y_3^z)_{\text{пр}(2-3)}, \quad (11)$$

$$d_{\text{дб}}^* = \left[(d^*)^3 - 2(d_{\text{дм}}^*)^3 \right]^{\frac{1}{3}}, \quad y_3^z > (y_3^z)_{\text{пр}(2-3)}, \quad (12)$$

$$(y_3^z)_{\text{пр}(2-3)} \approx 3.8226(d^*)^{-\frac{5}{6}}, \quad 1 \leq d^* \leq 8, \quad R_3^2 \geq 0.9998, \quad (13)$$

где $y_3^z = \gamma_3^z(\epsilon_z^*)^{\frac{1}{3}}$ – безразмерный параметр; $\gamma_3^z = v_3^{(1)z}/v_3^z$ – приведённая величина пульсационной скорости линейного масштаба $y_\lambda^z = 3$ при одиночном испытании в зоне аппарата; $v_3^{(1)z}$ и v_3^z – среднеквадратичные величины пульсационной скорости линейного масштаба $\lambda = \lambda_3$ при одиночном испытании (усреднённой за период одиночной пульсации) и за достаточно большой промежуток времени в зоне аппарата, соответственно; $\lambda_3 = \lambda_{\text{дб}(3)} + 2\lambda_{\text{дм}(3)}$ – линейный масштаб «тройной капли» (непосредственно предшествует дроблению); $(y_3^z)_{\text{пр}(2-3)}$ – предельное (наименьшее) значение параметра y_3^z , при котором материнская капля приведённого диаметра d^* дробится на 3 дочерние; R_3^2 – достоверность аппроксимации.

Условие $y_3^z > (y_3^z)_{\text{пр}(2-3)}$ (см. (11, 12)) это условием дробления материнской капли приведённого диаметра d^* ($1 \leq d^* \leq 8$) на 3 дочерние капли, условие адекватно выполнению любого из следующих: $d^* > (d^*)_{\text{пр}(2-3)}$, $d_{\text{дм}}^* < (d_{\text{дм}}^*)_{\text{max}}$, $d_{\text{дб}}^* > (d_{\text{дб}}^*)_{\text{min}}$ [4]. Оценки предельных значений приведённых диаметров приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Предельные значения приведённых диаметров, определяющих число (2 или 3) дочерних капель при одиночном испытании

Приведённый диаметр капель	Оценка
Предельный диаметр материнской капли	$(d^*)_{\text{пр}(2-3)} \approx 2.330 d_{\text{дм}}^*$ (14)
	$(d^*)_{\text{пр}(2-3)} \approx 1.059 d_{\text{дб}}^*$ (15)
Диаметр малой дочерней капли наибольшего размера	$(d_{\text{дм}}^*)_{\text{max}} \approx 0.429 d^*$ (16)
Диаметр большой дочерней капли наименьшего размера	$(d_{\text{дб}}^*)_{\text{min}} \approx 0.944 d^*$ (17)

Из уравнения (11) и с учётом (13) найдём значение параметра y_3^z соответствующее образованию двух малых дочерних капель диаметром $d_{\text{дм}}^*$ и одной большой дочерней капли диаметром $d_{\text{дб}}^*$ в фиксированной зоне аппарата:

$$y_3^z = f(d_{\text{дм}}^*, d_{\text{дб}}^*) \approx \frac{3}{(d_{\text{дм}}^*)^{\frac{1}{2}}} (2d_{\text{дм}}^* + d_{\text{дб}}^*)^{-\frac{1}{3}}, \quad y_3^z > 3.8226(d^*)^{-\frac{5}{6}}, \quad (18)$$

откуда, выразив приведенные диаметры $d_{\text{дм}}^*$ и $d_{\text{дб}}^*$ дочерних капель через приведенный диаметр d^* материнской капли с учётом (12, 16, 17), соответственно, получим:

$$y_3^z = f(d_{\text{дм}}^*, d^*) \approx \frac{3}{(d_{\text{дм}}^*)^{\frac{1}{2}}} \left\{ 2d_{\text{дм}}^* + \left[(d^*)^3 - 2(d_{\text{дм}}^*)^3 \right]^{\frac{1}{3}} \right\}, \quad d_{\text{дм}}^* < 0.429 d^*, \quad (19)$$

$$y_3^z = f(d_{\text{дм}}^*, d^*) \approx \frac{3}{(d_{\text{дм}}^*)^{\frac{1}{2}}} \left\{ 2d_{\text{дм}}^* + \left[(d^*)^3 - 2(d_{\text{дм}}^*)^3 \right]^{\frac{1}{3}} \right\}, \quad d_{\text{дм}}^* < 0.429 d^* \quad (20)$$

Поскольку амплитуда пульсационной скорости является случайной величиной, распределённой в первом приближении по нормальному закону, то и параметр $y_3^z = \gamma_3^z(\epsilon_z^*)^{\frac{1}{3}}$ (где $\gamma_3^z = v_3^{(1)z}/v_3^z$) является случайной величиной имеющей нормальное распределение. Следовательно, функция распределения для y_3^z будет иметь вид [4]:

$$f_y(y_3^z) \approx \frac{1}{\sigma_y \sqrt{2\pi}} \exp \left[-\frac{(y_3^z)^2}{2(\sigma_y)^2} \right], \quad \sigma_y = (\epsilon_z^*)^{\frac{1}{3}}. \quad (21)$$

Вероятности образования 2-х малых $p_{\text{об}(3)\text{м}}^z(d^* \rightarrow d_{\text{дм}}^*)$ дочерних капель приведённого диаметра $d_{\text{дм}}^*$ и большой $p_{\text{об}(3)\text{б}}^z(d^* \rightarrow d_{\text{дб}}^*)$ дочерней капли приведённого диаметра $d_{\text{дб}}^*$ при дроблении материнской капли приведённого диаметра

тра d^* на 3 дочерние капли при одиночном испытании в фиксированной зоне аппарата, с учётом физического смысла параметра y_3^z и зависимостей (16, 17), будет иметь вид:

$$p_{об(3)м}^z(d^* \rightarrow d_{дм}^*) = f_y(y_3^z), \quad d_{дм}^* < (d_{дм}^*)_{\max} = 0.429d^*, \quad (22)$$

$$p_{об(3)б}^z(d^* \rightarrow d_{дб}^*) = f_y(y_3^z), \quad d_{дб}^* > (d_{дб}^*)_{\min} = 0.944d^*. \quad (23)$$

Оценка (22) с учётом (21, 19) и оценка (23) с учётом (21, 20) для значений $1 \leq d^* \leq 8$ примут вид:

$$p_{об(3)м}^z(d^* \rightarrow d_{дм}^*) \approx \begin{cases} \frac{1}{\sqrt{2\pi}(\varepsilon_z^*)^{\frac{1}{3}}} \exp\left(-\frac{9}{2d_{дм}^*(\varepsilon_z^*\lambda_3^*)^{\frac{2}{3}}}\right), \\ d_{дм}^* < (d_{дм}^*)_{\max} \approx 0.429d^*, \\ 0, \quad d_{дм}^* \geq (d_{дм}^*)_{\max} \approx 0.429d^*, \\ \lambda_3 = 2d_{дм}^* + [(d^*)^3 - 2(d_{дм}^*)^3]^{\frac{1}{3}}; \end{cases} \quad (24)$$

$$p_{об(3)б}^z(d^* \rightarrow d_{дб}^*) \approx \begin{cases} \frac{1}{\sqrt{2\pi}(\varepsilon_z^*)^{\frac{1}{3}}} \exp\left\{-\frac{9}{2^{\frac{2}{3}}[(d^*)^3 - (d_{дб}^*)^3]^{\frac{1}{3}}(\varepsilon_z^*\lambda_3^*)^{\frac{2}{3}}}\right\}, \\ d_{дб}^* > (d_{дб}^*)_{\min} \approx 0.944d^*, \\ 0, \quad d_{дб}^* \leq (d_{дб}^*)_{\min} \approx 0.944d^*, \\ \lambda_3 = d_{дб}^* + 2^{\frac{2}{3}}[(d^*)^3 - (d_{дб}^*)^3]^{\frac{1}{3}}. \end{cases} \quad (25)$$

где $\lambda_3^* = \lambda_3/d_{кр}$ – приведённый линейный масштаб «тройной капли».

Отметим, что приведённые в (24, 25) условия адекватны обратным соотношениям (см. (14-17)), соответственно:

$$d_{дм}^* < (d_{дм}^*)_{\max} \approx 0.429d^* \rightarrow d^* > (d^*)_{пр(2-3)} \approx 2.330d_{дм}^*, \quad (26)$$

$$d_{дб}^* > (d_{дб}^*)_{\min} \approx 0.944d^* \rightarrow d^* < (d^*)_{пр(2-3)} \approx 1.059d_{дб}^*. \quad (27)$$

На рис. 2 приведены расчётные из систем уравнений (24, 25) зависимости вероятностей образования малых и больших дочерних капель в зоне мешалки от их приведённого диаметра при дроблении материнских капель различных приведённых диаметров $d^* = 1.0, 2.0, 2.64$. В расчёт принято соответствующее значение локальной величины приведённой скорости диссипации энергии в зоне мешалки $\varepsilon_z^* = \varepsilon_{z,m}^* \equiv 1$.

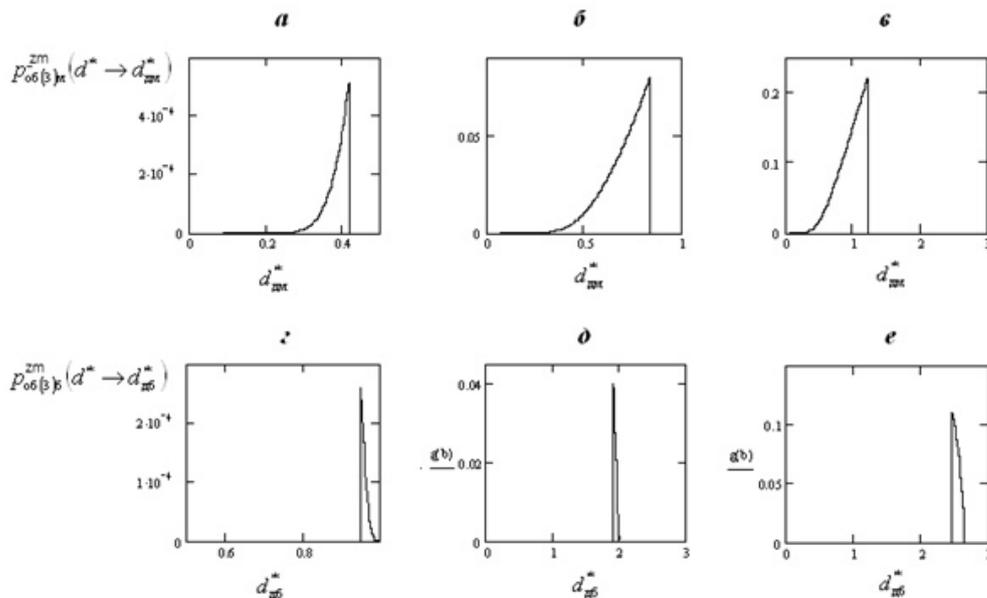


Рисунок 2. Расчётные зависимости вероятностей образования малых (а-в) и больших (г-д) дочерних капель от их приведённого диаметра при одиночном испытании материнских капель в зоне мешалки (функции не нормированы). Рассчитано для материнских капель следующих приведённых диаметров d^* : а), г) $d^* = 1,0$; б), д) $d^* = 2,0$; в), е) $d^* = 2,64$

Как следует из рис. 2, вероятность образования малых дочерних капель возрастает с увеличением их диаметра в области $d_{ам}^* \leq (d_{ам}^*)_{\max}$, далее резко падает до нуля, что обусловлено ограничениями $d_{ам}^* > (d_{ам}^*)_{\max}$, $d_{дб}^* < (d_{дб}^*)_{\min}$ и оценками (16, 17).

2. Размерное распределение капель.

Дифференциальную функцию распределения счётного числа дочерних капель по размерам при одиночном испытании на дробление в зоне аппарата можно представить в виде суммы дифференциальных функций распределения по размерам для 3-х фракций дочерних капель:

$$f_n^{1(z)}(d_d^*) \approx K \left[N_1^{1(z)} f_{n(1)}^{1(z)}(d_{д(1)}^*) + N_2^{1(z)} f_{n(2)}^{1(z)}(d_{д(2)}^*) + N_3^{1(z)} f_{n(3)}^{1(z)}(d_{д(3)}^*) \right] = K \sum_{i=1}^3 N_i^{1(z)} f_{n(i)}^{1(z)}(d_{д(i)}^*), \quad (28)$$

где K – нормирующий множитель

$$K = \left\{ \left[\int_{d_{д(i)}^* \min}^{d_{д(i)}^* \max} \sum_{i=1}^3 N_i^{1(z)} f_{n(i)}^{1(z)}(d_{д(i)}^*) \right] dd_{д(i)}^* \right\}^{-1}, \quad (29)$$

$N_{об(i)}^{1(z)}$ – доли счётного числа фракций дочерних капель, образованных при дроблении материнской капли на i дочерних ($i=1, 2, 3$) при одиночном испытании в зоне аппарата

$$N_{об(i)}^{1(z)} = k_i N_{др(i)}^{1(z)}, \quad (30)$$

k_i – число дочерних капель, на которые дробится материнская капля

$$k_1 = 1, k_2 = 2, k_3 = 3, \quad (31)$$

$N_{др(i)}^{1(z)}$ – доли счётного числа материнских капель, раздробившихся на i дочерних ($i=1, 2, 3$) при одиночном испытании в зоне аппарата

$$N_{др(i)}^{1(z)} = \int_{d_{др(i)}^* \min}^{d_{др(i)}^* \max} p_{др(i)}^z(d^*) f_n^z(d^*) dd^*, \quad (32)$$

$f_n^z(d^*)$ – нормированная дифференциальная функция распределения счётного числа капель по диаметрам в исходной эмульсии; $p_{др(i)}^z(d^*)$ – вероятности дробления капель приведённого диаметра d^* на i дочерних капель при одиночном испытании в локальной зоне аппарата; d_{\min}^* , d_{\max}^* и d_{\min}^* , d_{\max}^* – диаметры и приведённые диаметры наименьших и наибольших капель исходной эмульсии; d и $d^* = d/d_{кр}$ – диаметр и приведённый диаметр дочерних капель, образованных при одиночном испытании; $f_{n(1)}^{1(z)}(d_{д(1)}^*)$, $f_{n(2)}^{1(z)}(d_{д(2)}^*)$, $f_{n(3)}^{1(z)}(d_{д(3)}^*)$ – нормированные дифференциальные функции распределения счётного числа фракций «дочерних» капель по размерам: не подвергнутых дроблению, образованных при дроблении материнской капли на 2 и 3 дочерние при одиночном испытании в зоне аппарата.

2.1. Отсутствие дробления.

Дифференциальная функция распределения счётного числа этой фракции «дочерних» капель по размерам «образованных» при одиночном испытании в зоне аппарата, с учётом (4), составит:

$$f_{n(1)}^{1(z)}(d_{д(1)}^*) = K_1 \left[p_{об(1)}^z(d^* \rightarrow d_{д(1)}^*) f_n^z(d^*) \right], \quad d_{д(1)}^* = d^*, \quad (33)$$

$$K_1 = \left\{ \int_{d_{д(1)}^* \min}^{d_{д(1)}^* \max} p_{об(1)}^z(d^* \rightarrow d_{д(1)}^*) f_n^z(d^*) dd^* \right\}^{-1},$$

где K_1 – нормирующий множитель; функция $p_{об(1)}^z(d^* \rightarrow d_{д(1)}^*)$ задана уравнением (6).

2.2. Дробление на 2 капли.

Дифференциальная функция распределения счётного числа этой фракции капель по размерам образованных при одиночном испытании в зоне аппарата, с учётом (7), составит:

$$f_{n(2)}^{1(z)}(d_{д(2)}^*) = K_2 \left[p_{об(2)}^z(d^* \rightarrow d_{д(2)}^*) f_n^z(d^*) \right], \quad d_{д(2)}^* = 2^{-\frac{1}{3}} d^*, \quad (34)$$

$$K_2 = \left\{ \int_{d_{д(2)}^* \min}^{d_{д(2)}^* \max} p_{об(2)}^z(d^* \rightarrow d_{д(2)}^*) f_n^z(d^*) dd_{д(2)}^* \right\}^{-1},$$

где K_2 – нормирующий множитель; функция $p_{об(2)}^z(d^* \rightarrow d_{д(2)}^*)$ задана уравнением (9).

2.3. Дробление на 3 капли.

Дифференциальная функция распределения счётного числа этой фракции капель по размерам образованных при одиночном испытании в зоне аппарата (в нормированном виде), представим, как:

$$f_{n(3)}^{1(z)}(d_{д(3)}^*) = K_3 \left[k_{3(м)} f_{n(3)м}^{1(z)}(d_{дм}^*) + k_{3(б)} f_{n(3)б}^{1(z)}(d_{дб}^*) \right], \quad (35)$$

$$K_3 = \left\{ \int_{d_{д(3)}^* \min}^{d_{д(3)}^* \max} \left[k_{3(м)} f_{n(3)м}^{1(z)}(d_{дм}^*) + k_{3(б)} f_{n(3)б}^{1(z)}(d_{дб}^*) \right] dd_{д(3)}^* \right\}^{-1},$$

где $f_{n(3)м}^{1(z)}(d_{дм}^*)$, $f_{n(3)б}^{1(z)}(d_{дб}^*)$ – функции распределения счётного числа фракций малых и больших капель по размерам образованных при дроблении материнской капли на 3 дочерние при одиночном испытании в зоне; K_3 , $k_{3(м)}$, $k_{3(б)}$ нормирующие множители.

Множители $k_{3(м)}, k_{3(б)}$ вычислим с учётом того, что при дроблении капли на 3 число малых дочерних капель вавое больше числа больших дочерних капель (см. 1.3):

$$\begin{cases} \int_0^{2.64} [k_{3(м)}f_{(3)м}^{1(z)}(d_{дм}^*) + k_{3(б)}f_{(3)б}^{1(z)}(d_{дб}^*)] dd_{д(3)}^* = 1 \\ \int_0^{2.64} k_{3(м)}f_{(3)м}^{1(z)}(d_{дм}^*) dd_{дм}^* = 2 \int_0^{2.64} k_{3(б)}f_{(3)б}^{1(z)}(d_{дб}^*) dd_{дб}^* \end{cases} \quad (36)$$

Функции распределения $f_{n(3)м}^{1(z)}(d_{дм}^*), f_{n(3)б}^{1(z)}(d_{дб}^*)$, с учётом (24, 25), можно представить:

$$\begin{aligned} f_{n(3)м}^{1(z)}(d_{дм}^*) &= \int_{d_{*np(2-3)}}^{d_{*max}} p_{об(3)м}^z(d^* \rightarrow d_{дм}^*) f_n^z(d^*) dd^* \\ f_{n(3)б}^{1(z)}(d_{дб}^*) &= \int_{d_{дб}^*}^{d_{*np(2-3)}} p_{об(3)б}^z(d^* \rightarrow d_{дб}^*) f_n^z(d^*) dd^*, \end{aligned}$$

откуда, с учётом (26, 27) (см. также табл. 2), получим

$$f_{n(3)м}^{1(z)}(d_{дм}^*) = \int_{2.33d_{дм}^*}^{d_{*max}} p_{об(3)м}^z(d^* \rightarrow d_{дм}^*) f_n^z(d^*) dd^*, \quad (37)$$

$$f_{n(3)б}^{1(z)}(d_{дб}^*) = \int_{d_{дб}^*}^{1.059d_{дб}^*} p_{об(3)б}^z(d^* \rightarrow d_{дб}^*) f_n^z(d^*) dd^*. \quad (38)$$

Как следует из (28), с учётом (33, 34, 35-38), (6, 9, 24, 25) функции распределения счётного числа дочерних капель при одиночном испытании детерминированы функцией $f_n^z(d^*)$ распределения капель по размерам для исходной эмульсии и значения локальной величины ϵ_0^L скорости диссипации энергии в зоне (в расчёте на единицу массы среды), которые зависят от конструктивного типа аппарата и мешалки [1].

Заключение. Получены приближённые теоретические оценки вероятностей $p_{об(i)}^z(d^* \rightarrow d_{д(i)}^*, \epsilon_z^*) = f(d_{д(i)}^*, d^*, \epsilon_z^*)$ образования дочерних капель фиксированного приведённого диаметра $d_{д(i)}^*$ в результате дробления исходной (материнской) капли фиксированного приведённого диаметра d^* на различное число ($i = 1, 2, 3$) дочерних капель при одиночном испытании в локальной зоне аппарата. Вероятности детерминированы тремя приведёнными величинами: скоростью ϵ_z^* диссипации энергии в зоне аппарата (отношение скоростей диссипации энергии в локальной зоне и зоне мешалки $\epsilon_z^* = \epsilon_z / \epsilon_{z,m}$), приведёнными диаметрами материнских d^* и дочерних $d_{д(i)}^*$ капель (отношение диаметров капель к диаметру d_{np} наибольших капель устойчивых в аппарате $d^* = d / d_{np}$, $d_{д(i)}^* = d_{д(i)} / d_{np}$).

Функция распределения счётного числа дочерних капель при дроблении в локальной зоне аппарата детерминирована распределением счётного числа капель по размеру исходной эмульсии $f_n(d^*)$ и приведённой скоростью ϵ_z^* диссипации энергии в зоне аппарата.

Для аппаратов различных конструктивных типов величины ϵ_z^* и d_{np} имеют теоретические оценки, что позволяет перейти от приведённых величин к размерным величинам.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность
- 61.13.00 Процессы и аппараты химической технологии
- 61.13.21 Химические процессы

ЛИТЕРАТУРА

1. Брагинский Л. Н., Барабаш В. М., Бегачев В. И. Перемешивание в жидких средах. Физические основы и методы расчета. Ленинград: Химия, 1984. 336 с.
2. Бредшоу П. Введение в турбулентность и ее измерение. Москва: Мир, 1974. 277 с.
3. Ганин П. Г. Размеры дочерних капель, образованных при дроблении материнской капли на три дочерние в одиночном испытании // Известия Санкт-Петербургского технологического института. 2013. N 19(45). С. 80-85.
4. Ганин П. Г., Шмидт А. А. Вероятность дробления капель в ядре турбулентного потока жидкости за время пребывания в зонах аппарата с перемешиванием // Научно-технические ведомости СПбГПУ, серия «Физико-математические науки». 2008. N 6. С. 113-120.
5. Sprow S. B. Distribution of drop size produced in turbulent liquid – liquid dispersion // Chem. Eng. Sci. 1967. Vol. 22. P. 435–439.
6. Ганин П. Г. Оценка вероятности деформации и дробления капель на две и три дочерние в аппарате с перемешиванием // Известия Санкт-Петербургского технологического института. 2013. N 22(48). С. 65-72.

SUMMARY

CONSTRUCTION OF THE FUNCTION OF DROPS DISTRIBUTION ACCORDING TO THE SIZE AT SINGLE TEST IN THE APPARATUS WITH MECHANICAL MIXINGIgnatenko M.A., 4th year studentScientific supervisors: **Ganin P.G.**, Cand. of Tech. Sciences, associate professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: maksim.ignatenko@spcpu.ru

Various technological processes are implemented in 2- or 3-phase dispersed systems in capacitive apparatuses with intensive mechanical mixing. These are the processes of chemical and microbiological synthesis, as well as isolation and purification of target products. In such systems, the processes of dispersion, mass and heat transfer are of both practical and scientific interest.

The work is devoted to the theoretical modeling of the formation of a polydisperse emulsion in liquid–liquid systems in a machine with mechanical mixing. The distribution functions of the countable number of droplets by size are obtained during a single crushing test of droplets (during a single pulsation of the linear scale of the droplet) in local zones of the apparatus. These estimates are obtained for three different droplet fractions.

Keywords: *liquid-liquid, turbulent flow, droplet crushing, probability, daughter droplets, droplet diameter, size distribution.*

REFERENCES

1. Braginsky L. N., Barabash V. M., Begachev V. I. Mixing in liquid media. Physical bases and methods of calculation. Leningrad: Chemistry, 1984. 336. p (in Russ).
2. Bradshaw P. Introduction to turbulence and its measurement. Moscow: Mir, 1974. 277 p (in Russ).
3. Ganin P. G. The sizes of daughter drops formed when the mother drop is split into three daughter drops in a single test // Izvestia of the St. Petersburg Institute of Technology. 2013. 19(45). P. 80-85. (in Russ).
4. Ganin P. G., Schmidt A. A. The probability of crushing droplets in the core of a turbulent fluid flow during their stay in the zones of the apparatus with mixing // Scientific and Technical Bulletin of SPbGPU, series «Physical and mathematical Sciences». 2008. N 6. P. 113-120 (in Russ). (in Russ).
5. Sprow S. B. Distribution of drop size produced in turbulent liquid – liquid dispersion // Chem. Eng. Sci. 1967. Vol. 22. P. 435-439. (in Russ).
6. Ganin P. G. Estimation of the probability of deformation and crushing of droplets into two and three daughter ones in a mixing apparatus // Proceedings of the St. Petersburg Institute of Technology. 2013. N 22(48). P. 65-72. (in Russ).

УДК 61:615.1

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ И КОНЦЕНТРАЦИИ ЭМУЛЬГАТОРА НА СВОЙСТВА МИКРОКАПСУЛ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ДИФФУЗИИ ЭМУЛЬСИОННОГО РАСТВОРИТЕЛЯ

Касымов И.Д., асп. 1 года обучения (ORCID: 0000-0001-6954-3810),

Валеева М.Е., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0002-8775-6144)

Руководитель: **Марченко А.А.**, зав. каф. ПТЛП, доцент, к. фарм. н. (ORCID: 0000-0002-8049-6207)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: kasymov.ilya@pharminnotech.com

Проведена оценка влияния природы и концентрации эмульгатора на свойства микрокапсул, полученных методом диффузии эмульсионного растворителя. Получены модельные микрокапсулы ибупрофена с применением эмульгаторов с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ), проведена оценка полученных микрокапсул по размеру, геометрическим и механическим характеристикам частиц.

Ключевые слова: *микрокапсулы, диффузия эмульсионного растворителя, эмульгатор, гидрофильно-липофильный баланс, Eudragit.*

Создание лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением является актуальным и перспективным направлением. Модификация высвобождения лекарственного вещества (ЛВ) позволяет решать различные задачи, такие как регулирование профиля высвобождения, обеспечение локального высвобождения, снижение раздражающего действия ЛВ на ткани организма, повышение биодоступности, изменение частоты приёма с целью повышения комплаентности и др. Одним из современных методов модификации высвобождения является микрокапсулирование [1-3].

Микрокапсулирование – это процесс заключения мелких частичек вещества в тонкую оболочку плёнообразующего материала для придания ему заданных свойств. Капсулируемое вещество может быть в твёрдом, жидком и газообразном состоянии, при этом твёрдое содержимое, как правило, придаёт капсуле геометрически неправильную форму, а жидкое или газообразное – шарообразную. Оболочка может иметь устойчивость к воде, органическим растворителям, нагреванию, давлению, определенной кислотности среды, что дает широкие возможности управления высвобождением ЛВ.

Выбор метода микрокапсулирования зависит преимущественно от физико-химических свойств капсулируемого вещества. Существует множество методов микрокапсулирования различных веществ:

- физические – дражирование, распылительное высушивание, диспергирование в несмешивающихся жидкостях, напыление оболочки в аппарате псевдооживленного слоя.
- физико-химические – коацервация, осаждение, испарение растворителя, отверждение расплавов в жидких средах.
- химические – поликонденсация и полимеризация.

В данной работе рассмотрено получение микрокапсул методом диффузии эмульсионного растворителя [4]. Данный метод подходит для нерастворимых в воде субстанций, отличается своей простотой, экономичностью и высокой степенью загрузки микрокапсул лекарственным веществом. Сущность микрокапсулирования методом диффузии эмульсионного растворителя заключается в следующем: ЛВ и полимер, выполняющий функцию матрицы и покрытия в будущих микрокапсулах, растворяют в органическом растворителе, при этом органический растворитель должен легко растворяться в воде. Данная фаза является «масляной». Далее в водную фазу при активном перемешивании и наличии эмульгатора вносят «масляную» фазу, происходит диспергирование масляной фазы на маленькие капли, которые затвердевают из-за диффузии органического растворителя в водную фазу. Полученные микрокапсулы отделяют декантацией и фильтрованием, промывают водой и сушат. Схема получения микрокапсул представлена на рисунке 1.

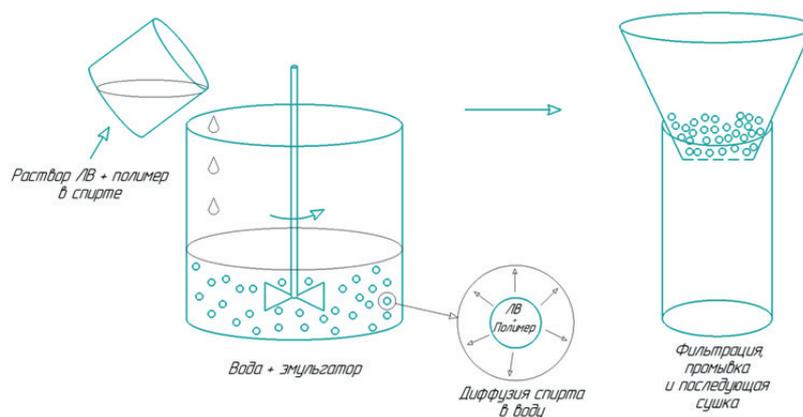


Рисунок 1. Схема получения микрокапсул методом диффузии эмульсионного растворителя

Процесс диффузии органического растворителя начинается практически сразу после смешения фаз. Высокая скорость диффузии обусловлена значительной разностью концентраций растворителя в дисперсной среде и вводимой дисперсной фазе, а потому наличие эмульгатора необходимо для увеличения скорости образования капель и создания устойчивой эмульсии во избежание агломерации твёрдых частиц. Таким образом, целью данной работы стало изучение влияния природы и концентрации эмульгатора на свойства микрокапсул, полученных методом диффузии эмульсионного растворителя.

Материалы и методы. В качестве модели капсулируемого лекарственного вещества была использована субстанция ибупрофена. Также в работе использовали Eudragit RS 100, эмульгатор №1, Стеарет-21, Твин-80, глицерола дибегенат (Compritrol 888), спирт этиловый 96%.

Методика получения микрокапсул: готовили «масляную» фазу – навески ибупрофена массой 7,5 г и полимера Eudragit RS 100 массой 2,5 г растворяли в 15 мл спирта этилового 96%. В стакан вместимостью 800 мл помещали 200 мл воды, переносили в стакан растёртую в ступке навеску эмульгатора, полностью его растворяли (при необходимости нагревали воду, не доводя до кипения). Включали пропеллерную трёхлопастную мешалку (400 ± 50 об/мин) и шприцом вносили «масляную» фазу, перемешивание осуществляли в течение 30 минут. По окончании перемешивания отделяли полученные сферы декантацией и фильтрованием через бумажный фильтр, промывали их водой и сушили в течение 24 часов на открытом воздухе при комнатной температуре. Параметры каждого эксперимента оставались постоянными, изменялся только качественный и количественный состав эмульгатора.

На данном этапе оценка сыпучести и прочности полученных микрокапсул проводилась визуально и с помощью микроскопии.

Результаты и обсуждение. Для оценки влияния природы и концентрации эмульгатора были выбраны эмульгаторы разной природы с разным значением ГЛБ (см. таблицу 1).

Таблица 1 – Перечень выбранных эмульгаторов [5, 6]

№ состава	Эмульгатор	Концентрация, %	ГЛБ
1	Эмульгатор №1	0,025	10-11
2		0,25	
3		0,5	
4	Твин-80	0,25	14,6
5		2	
6		7,5	

№ состава	Эмульгатор	Концентрация, %	ГЛБ
7	Стеарет-21	0,025	15,5
8		0,25	
9		1,0	
10		2,0	
11	Глицерол дибегенат (Compritol 888)	1	2

Эмульсия, получаемая в ходе микрокапсулирования является эмульсией типа масло в воде, соответственно предпочтение следует отдавать эмульгаторам с ГЛБ 9-13. Эмульгатор №1 был выбран как универсальный эмульгатор прямых эмульсий, Твин-80 и Стеарет-21 были выбраны, как представители более высокого значения ГЛБ, а глицерола дибегенат взят для оценки влияния эмульгатора с низким ГЛБ. Концентрации эмульгаторов были выбраны на основании данных, представленных в научной литературе [5, 6]. Результаты оценки полученных капсул представлены в таблицах 2-5.

Таблица 2 – Оценка микрокапсул с эмульгатором №1

№ состава			Описание свойств микрокапсул	Внешний вид
№	Тип эмульгатора	Концентрация %		
1	Эмульгатор №1	0,025	Сыпучие частицы, разнородные, сильно отличающиеся по фракционному составу	
2		0,25	Маленькие частицы белого цвета, плотные, сыпучие, однородные по фракционному составу. Форма частиц преимущественно неправильно-сферическая	
3		0,5	Микрокапсулы не образовались	

Частицы в составе №1 слишком разнородны по составу, что говорит об их слипании в процессе перемешивания и недостаточной стабильности эмульсии. Состав №3 не позволил получить микрокапсулы, причиной этого может быть значительное превышение эмульгатором критической концентрации мицеллообразования, в результате чего масляная фаза не могла образовать устойчивые капли. В свою очередь капсулы состава №2 обладают хорошими механическими характеристиками, что позволяет считать концентрацию 0,25% для эмульгатора №1 оптимальной. Оценка размера частиц состава №2 и характера их поверхности была проведена с помощью микроскопа. Поверхность частиц однородная, а ориентировочные размеры отображены на рисунке 2.

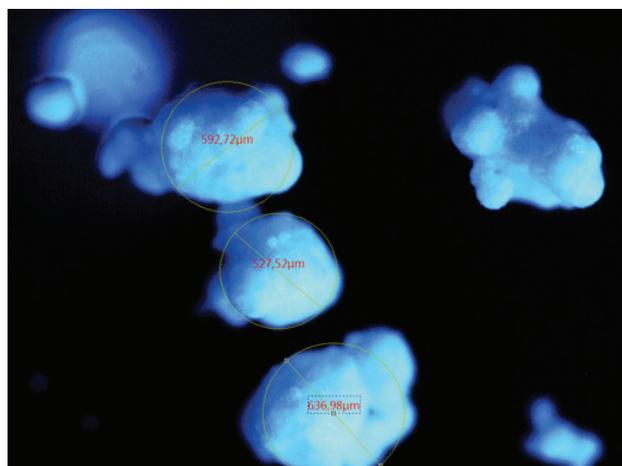


Рисунок 2. Поверхность частиц состава №2 (степень увеличения x40)

Таблица 3 – Оценка микрокапсул с твин-80 в качестве эмульгатора

№ состава			Описание свойств микрокапсул	Внешний вид
№	Тип эмульгатора	Концентрация %		
4	Твин-80	0,25	Микрокапсулы не образовались. Частицы имеют вид слипшихся крупных агломератов	
5		2	Маленькие частицы желтовато-белого цвета, плотные, сыпучие, однородные по фракционному составу. Форма частиц игольчатая	
6		7,5	Микрокапсулы не образовались	

Частицы в составе №4 имеют вид крупных слипшихся агломератов и не могут быть названы микрокапсулами. В составе №6 частицы даже после сушки не удалось отделить от фильтра. Это может быть связано с избыточной концентрацией твин-80 и его солюбилизующими свойствами. Микрокапсулы состава №5 обладают хорошими механическими характеристиками, однако характер их поверхности говорит об их нестабильном затвердевании: у некоторых частиц видны отдельные части или даже целые кристаллы ибупрофена на поверхности. Детальнее поверхность частиц показана на рисунке 3.

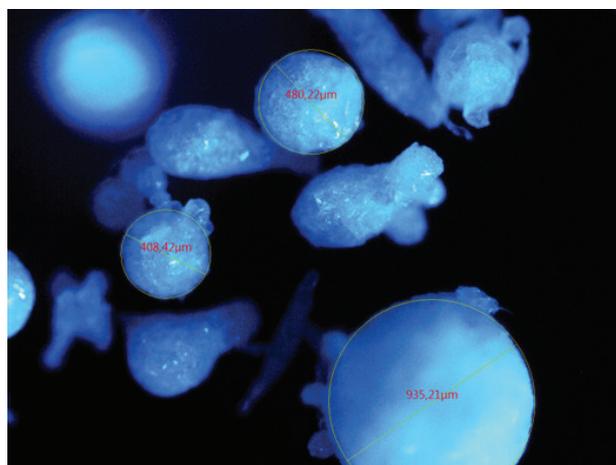


Рисунок 3. Поверхность частиц состава №5 (степень увеличения x40)

Таблица 4 – Оценка микрокапсул со Стеаретом-21 в качестве эмульгатора

№ состава			Описание свойств микрокапсул	Внешний вид
№	Тип эмульгатора	Концентрация %		
7	Стеарет-21	0,025	Микрокапсулы не образовались. Частицы имеют вид слипшихся крупных агломератов	

№ состава			Описание свойств микрокапсул	Внешний вид
№	Тип эмульгатора	Концентрация %		
8	Стеарет-21	0,25	Микрокапсулы не образовались. Частицы имеют вид слипшихся крупных агломератов	
9		1,0	Частицы имеют вид слипшихся крупных агломератов с гладкой поверхностью. Размер частиц не позволяет отнести их к микрокапсулам	
10		2,0	Частицы среднего размера, белого цвета, сыпучие, с гладкой сферической поверхностью. Фракционный состав разнороден	

В составе №7 произошло слипание частиц масляной фазы, частицы имеют вид крупных агломератов. Состав №8 аналогичен, однако в среднем агломераты имеют меньший размер. Состав №9 характеризуется меньшим размером частиц чем у составов №7 и №8, а также отсутствием агломератов и гладкой поверхностью отдельных частиц, однако разнородный состав и их размер не позволяют назвать частицы микрокапсулами. Состав №10 имеет меньший размер частиц, а их форма близка к сферической. В целом в диапазоне выбранных концентраций Стеарета-21 можно отметить обратную зависимость между размером частиц и концентрацией Стеарета-21, однако введение Стеарета-21 в концентрации более 2% затруднено по причине его плохой растворимости даже в горячей воде.

Таблица 5 – Оценка микрокапсул с глицерола дибегенатом в качестве эмульгатора

№ состава			Описание свойств микрокапсул	Внешний вид
№	Тип эмульгатора	Концентрация %		
11	Глицерол дибегенат	1	Микрокапсулы не образовались. Частицы имеют вид слипшихся крупных агломератов	

Состав №11 не позволил получить микрокапсулы. Это может быть связано с тем, что глицерола дибегенат, как и большинство эмульгаторов обратных эмульсий, не растворим в воде и не оказывает необходимого стабилизирующего действия на эмульсию.

Заключение. Опираясь на вышеизложенные результаты, можно сделать следующие выводы:

- Природа эмульгатора влияет на размер и характер поверхности частиц, полученных методом диффузии эмульсионного растворителя.
- Эмульгаторы с низким ГЛБ не подходят для стабилизации образующейся эмульсии, необходимо подбирать эмульгатор из числа обладающих высоким ГЛБ.
- Концентрация эмульгатора оказывает значительное влияние на процесс образования микрокапсул. Для разных составов эмульсий и эмульгаторов концентрацию эмульгатора необходимо подбирать индивидуально.
- Выбор эмульгатора также должен быть обусловлен удобством его введения в водную фазу.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность
 61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств
 61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Кедик С. А., Суслов В. В., Седишев И. П., Нгуен Т. Т., Шняк Е. А. Лекарственные формы нестероидных противовоспалительных средств с модифицированным высвобождением // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. Т. 2. N 19. С. 74-83.
2. Полковникова Ю. А., Ковалёва Н. А. Современные исследования в области микрокапсулирования (обзор). // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021. Т. 10. N 2. С. 50-61. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-50-61>.
3. Чебыкина А. А. Влияние технологических факторов на результаты процесса микрокапсулирования // Молодая фармация – потенциал будущего: сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 апреля 2022 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПбХФУ, 2022. С. 912-915.
4. Perumal D. Microencapsulation of ibuprofen and Eudragit RS 100 by the emulsion solvent diffusion technique // International Journal of Pharmaceutics. 2001. Vol. 218(1-2). P. 1-11.
5. Позднякова Т. А., Пучкова О. М. Изучение влияния различных эмульгаторов на качество эмульсий экстенпорального изготовления // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. 2019. N 2. С. 102-108
6. Цымбалов А. С. Влияние поверхностно-активных веществ на диспергирование и стабильность водомасляных эмульсий // Современные наукоемкие технологии. Региональное приложение. 2018. N 3. С. 108-119.

SUMMARY

EVALUATION OF THE INFLUENCE OF THE NATURE AND CONCENTRATION OF THE EMULSIFIER ON THE PROPERTIES OF MICROCAPSULES OBTAINED BY EMULSION SOLVENT DIFFUSION TECHNIQUE

Kasymov I.D., 1st year postgraduate student (ORCID: 0000-0001-6954-3810),

Valeeva M.E., 4th year student (ORCID: 0009-0002-8775-6144)

Scientific supervisor: **Marchenko A.L.**, Head of Department of IDT, Candidate of Pharm. Science., associate professor (ORCID: 0000-0002-8049-6207)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: kasymov.ilya@pharminnotech.com

The influence of the nature and concentration of the emulsifier on the properties of microcapsules obtained by diffusion of an emulsion solvent was evaluated. Model ibuprofen microcapsules were obtained using emulsifiers with different values of hydrophilic-lipophilic balance (GLB), the obtained microcapsules were evaluated by the size, geometric and mechanical characteristics of the particles.

Keywords: *microcapsules, diffusion of emulsion solvent, emulsifier, GLB, Eudragit.*

REFERENCES

1. Kedik S. A., Suslov V. V., Sedeshev I. P., Nguyen T. T., Shnyak E. A. Dosage forms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with modified release. // Drug development and registration. 2017. Vol. 2(19). P. 74-83. (In Russ).
2. Polkovnikova Yu. A., Kovaleva N. A. Modern research in the field of microcapsulation (review) // Drug development and registration. 2021. Vol. 10(2). P. 50-61. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-50-61>. (In Russ).
3. Chebykina A. A. the influence of technological factors on the results of the microcapsulation process // Young pharmacy – potential of the future: Collection of materials of the XII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation, Saint-Petersburg, March, 14 – April, 18 . 2022. Saint-Petersburg: SPCPU, 2022. P. 912-915. (In Russ).
4. Perumal D. Microencapsulation of ibuprofen and Eudragit RS 100 by the emulsion solvent diffusion technique // International Journal of Pharmaceutics. 2001. Vol. 218(1-2). P. 1-11
5. Pozdnyakova T. A., Puchkova O. M. Study of the influence of various emulsifiers on the quality of emulsions of extemporal manufacture // Proceedings of VSU, series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2019. N 2. P. 102-108. (In Russ).
6. Tsymbalov A. S. Influence of surfactants on dispersion and stability of water-oil emulsions // Modern high technologies. Regional supplement. 2018. N 3. P. 108–119. (In Russ).

УДК615.454.124

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КРЕМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОЛНЕЧНЫХ ОЖОГОВ НА ОСНОВЕ ОБЛЕПИХОВОГО МАСЛА И СОКА АЛОЭ

Кондратьева А.Е., студ. 4 курса

Руководитель: Тимошенко Е.Ю., старший преподаватель

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

308015, Белгород, ул. Победы, д.85, Российская Федерация

E-mail: timoshenko@bsu.edu.ru, 1378917@bsu.edu.ru

В статье представлены негативные последствия влияния избыточного солнечного света на организм человека, которое приводит к солнечным ожогам и различным заболеваниям. В связи с этим в работе предложена технология изготовления крема от солнечных ожогов на основе облепихового масла и сока алоэ, приведена оценка качества крема. Главное внимание обращается на компоненты крема, а именно на их роль в ускорении заживления ожога.

Ключевые слова: солнечные ожоги, крем, облепиховое масло, ланолин безводный, воск пчелиный, эфирное масло лаванды, сок алоэ.

Значение солнечного света на нашей планете велико, особенно солнце важно для человека. Витамин D образуется под действием ультрафиолетовых лучей, который участвует в регуляции обмена кальция и фосфора в костной ткани человека, недостаток данного витамина приводит к серьезному заболеванию – рахит. Вдобавок, ультрафиолетовое излучение повышает сопротивляемость организма инфекциям, а именно стимулирует выработку антител. Умеренный загар признак крепкого здоровья человека [1].

Избыток солнечного света может вызвать ожоги, пигментные пятна, фотостарение кожи, фотодерматозы, новообразования кожи, в том числе и злокачественные (меланома) и другие патологические процессы. В повреждении кожи участвуют длинные и средние ультрафиолетовые волны. Длинные волны (UVA) активизируют образование меланина, они влияют на глубокие слои дермы, ускоряя процессы окисления, данный механизм и может вызвать эпидермальный рак. UVB – волны средней длины. Данный тип волн способствует синтезу гранул пигмента в меланоцитах, это приводит к пигментации, и даже меланоме [2].

Солнечные ожоги – это поражения кожи, вызываемые избыточным солнечным ультрафиолетовым излучением [2].

Ежегодно 67% людей хотя бы раз сталкивались с поверхностным солнечным ожогом, 24% с ожогом второй степени [3].

Анализ кремов от солнечных ожогов на фармацевтическом рынке представлен в таблице.

Таблица – Анализ кремов от солнечных ожогов на фармацевтическом рынке

№ п/п	Торговое наименование	Состав (активные вещества)	Производитель
1	Librederm крем пантенол 5% 50мл	Д-пантенол, пчелиный воск, масла из косточек персика и семян кунжута, глицерол	ДИНА+ ООО (Россия)
2	Бепантен крем	Декспантенол и вспомогательные вещества	ГП ГренцахПродукционсГмбХ (Германия)
3	Астродерм	Д-пантенол, поливинилбутиловый эфир, тысячелистника экстракт, календулы экстракт, токоферил ацетат (витамин Е), аллантоин	ВИС ООО (Россия)
4	Липобейз крем 75 мл	Церамиды, незаменимые жирные кислоты и фосфолипиды, мочевины и молочная кислота, витамин Е	ИнтелБИО ООО (Россия)

Из данных таблицы можно сделать вывод, что в основном на фармацевтическом рынке представлены кремы, в составе которых преобладают синтетические вещества. Данные кремы обладают в основном увлажняющими свойствами, либо только заживляющими.

Был проведен опрос среди 20 респондентов от 18 до 60 лет на предмет частоты получения солнечных ожогов, а также удовлетворенностью использования кремов для лечения солнечных ожогов, представленных на фармацевтическом рынке. Данные опроса представлены на рисунках 1 и 2.

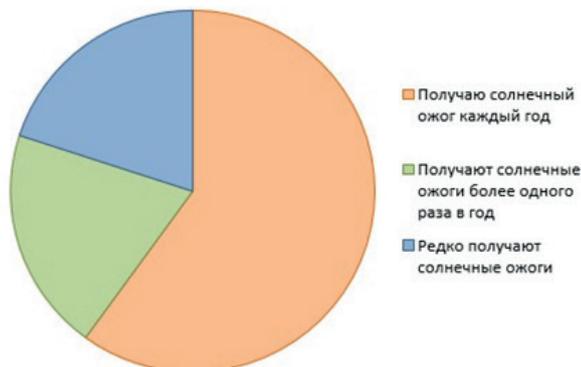


Рисунок 1. Частота получения ожогов

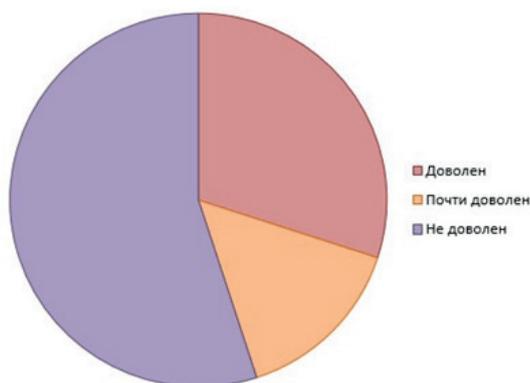


Рисунок 2. Удовлетворенность респондентами кремами для лечения солнечных ожогов, представленных на фармацевтическом рынке

На рисунках 1 и 2 видно, что 60 % респондентов ежегодно получают солнечные ожоги, при этом 55% не довольны ассортиментом кремов от ожогов на фармацевтическом рынке. В основном недостатком кремов является их однофункциональность, они либо только заживляющие, либо только увлажняющие. К тому же, респондентов не устраивает их состав, так как в основном для изготовления кремов применяются синтетические вещества, а им хотелось бы видеть в кремах природные компоненты. В связи с учетом их пожелания и был разработан состав и технология модельных смесей, которые представлены в работе.

Кремы относятся к мазям мягкой консистенции, их готовят, как правило, на эмульсионной основе типа масло/вода или вода/масло, либо же, как множественные эмульсии. Кремы содержат жидкие компоненты, не растворимые в основе, и поэтому данный вид мягкой лекарственной формы готовят по типу эмульсии. Эмульсионные мази резко усиливают резорбцию кожей лекарственных веществ в их составе – это их существенное преимущество [4].

Основу модельных смесей составил воск пчелиный, как наиболее ценный и богатый микроэлементами ингредиент. Вспомогательным веществом выступил ланолин безводный, благодаря своей способности поглощать до 150 % воды. Данный показатель очень важен, так как крем содержит большой процент жидких компонентов, а именно облепиховое масло, сок алоэ и эфирное масло лаванды.

Облепиховое масло применяют при поражениях кожи различной этимологии. Благодаря тому, что облепиховое масло содержит провитамин А, витамин Е и другие липофильные вещества оно оказывает репаративное действие, а именно влияет на интенсивность свободно-радикальных процессов и способствует защите клеточных и субклеточных мембран [6].

Сок алоэ применяется как антисептик, так же позволяет ожоговым ранам быстрее заживать. Активирует обновление клеток эпидермиса, благодаря наличию витаминов, ферментов и других биологически активных веществ [7].

При изготовлении кремов воск пчелиный играет роль уплотнителя, загустителя, в какой-то степени эмульгатора. В медицине и косметологии применяется как ранозаживляющее, бактерицидное средство, к тому же обладает низким аллергенным действием. Воск является прекрасным средством для лечения ожогов, так как в его составе содержатся каротиноиды и витамин Е. Не менее важную роль воск играет и как антиоксидант [8].

Ланолин безводный практически нерастворим в воде, но что очень важно может поглощать до 150 % воды без ухудшения мазевой консистенции [4]. Именно с помощью данной особенности в кремы можно добавлять большое количество водных жидкостей. В предложенной технологии был использован ланолин безводный.

Эфирное масло лаванды применяется в качестве сильнейшего заживляющего, антисептического средства, в его силах даже рассасывать рубцы. Эффективно при солнечных ожогах. Также обезболивает место повреждения [6].

В связи с тем, что соотношение компонентов существенно влияет на консистенцию и удобство применения крема, были разработаны и исследованы разные модельные смеси.

Общая технология изготовления модельных смесей

1. Мерным стаканом отмеривают сок алоэ, переносят его в ступку.
2. На технических весах отвешивают ланолин безводный. Помещают в ступку, и пестиком эмульгируют сок алоэ ланолином безводным.
3. На технических весах с помощью химического стакана отвешивают облепиховое масло, добавляют в ступку, смешивают.
4. На водяной бане в фарфоровой чашке расплавляют воск пчелиный и добавляют в ступку к ингредиентам, смешивают.
5. В последнюю очередь добавляют эфирное масло лаванды.
6. Полученный крем переносят в широкогорлую банку.

Контроль качества

Полученные модельные смеси однородные, не имеют прогорклого запаха, а также физической нестабильности (агрегации частиц и т.д.) [4].

Заключение. Наиболее часто в ходе ультрафиолетового излучения, люди получают ожоги первой степени, реже второй. Поверхностные ожоги заживают примерно через 3-4 дня, а ожоги второй степени 10-12 дней. Симптомы ожога весьма неприятны. Фотодерматит, вызываемый избыточным ультрафиолетовым излучением, может привести к расчесыванию и без того поврежденной кожи. Также присутствует жжение, ощущения жара на кожи. При солнечных ожогах у человека наблюдается в целом ухудшение самочувствия: тошнота, головная боль, слабость, болезненность кожи, повышенная температура. Чтобы устранить вышеперечисленные симптомы следует как можно скорее позаботиться о питании и заживлении кожи после солнечного ожога. В связи с этим и был подобран набор ингредиентов, который в дальнейшем и вошел в состав крема от солнечных ожогов.

В зависимости от количества ингредиентов будет изменяться консистенция крема, а, следовательно, многие показатели, связанные с его применением тоже будут меняться. Не смотря на физико-химическое различие модельных смесей, все оказывали достаточно эффективное ожогозаживляющее действие, а также прекрасно увлажняли кожу (по данным опроса, проводимого нами среди респондентов от 18 до 60 лет). Таким образом, доказана эффективность крема от солнечных ожогов на основе облепихового масла и сока алоэ.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Пестрикова Т. Ю., Ячинская Т. В. Витамин D и его роль в формировании постменопаузальных расстройств (обзор литературы) // Гинекология. 2015. Т. 17. N 4. С. 18-22. doi.org/10.26442/2079-5831_17.4.19-22
2. Гамаюнов Б. Н. Солнечные ожоги – причины, профилактика и способы лечения // Фарматека. 2013. N 10. С. 63-65.
3. Соловьёва Д. Д. Исследование влияния солнечных лучей на кожу человека // Старт в науке. URL: <https://school-science.ru/6/1/36731> (Дата обращения: 13.03.2023)
4. ОФС.1.4.1.0008.15 Мази // Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Т. II. Москва, 2018. С. 1893-1901. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol2/#67/z> (Дата обращения: 13.03.2023.)
5. Технология солнцезащитного крема сложного состава на основе местного сырья / Тураева С. С. Ц., Файзуллаева Н. С. [и др.] // ScienceTime. 2018. N 12. С. 78-83.
6. Саякова Г. М., Альпинаева Н. Е. Разработка ранозаживляющего спрея на основе отечественного растительного сырья // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2014. N 5. С. 196-203.
7. Разработка технологии получения эмульсионного крема на основе алоэ и изучение ее биофармацевтических свойств / Мехралиева С. Д., Велиева М. Н., Магеррамлы У. Э., Кулиева Э. А., Гамбарли Г. Н., Азиз-Заде Н. А. // Биомедицина. 2018. N 3. С. 29-33.
8. Пчелиный воск в лечении косметических дефектов и болезней / А. Б. Эдилбекова, К. С. Исакова, Э. Р. Раимбердиева, Ж. Д. Абдуллаева // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. N 3. С. 274-278. DOI 10.33619/2414-2948/76/28.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF A CREAM FOR THE TREATMENT OF SUNBURN ON THE BASIS OF SEA BUCKTHORN OIL AND ALOE JUICE

Kondratyeva A.E., 4th year student
 Scientific supervisor: **Timoshenko E.Y.**, senior lecturer
 Belgorod State National Research University
 85, Pobedy st., Belgorod, 308015, Russian Federation
E-mail: timoshenko@bsu.edu.ru, 1378870@bsu.edu.ru

The article presents the negative consequences of the influence of excess sunlight on the human body, which leads to sunburn and various diseases. In this regard, the paper proposes a technology for making sunburn cream based on sea buckthorn oil and aloe juice, and evaluates the quality of the cream. The main attention is drawn to the components of the cream, their role in accelerating the healing of the burn.

Keywords: *sunburn, cream, sea buckthorn oil, anhydrous lanolin, beeswax, lavender essential oil, aloe juice.*

REFERENCES

1. Pestrikova T. Yu., Yachinskaya T. V. Vitamin D and its role in the formation of postmenopausal disorders (literature review) // Gynecology. 2015. Vol. 17(4). P. 18-22. doi.org/10.26442/2079-5831_17.4.19-22 (In Russ).
2. Gamayunov B. N. Sunburns – causes, prevention and treatment // Farmateka. 2013. N 10. P. 63-65. (In Russ).
3. Solovyova D. D. Study of the effect of sunlight on human skin // Start in science. Available at: <https://school-science.ru/6/1/36731>. (Accessed: 13.03.2023) (In Russ).
4. OFS 1.4.1.0008.15 Unguentum // State Pharmacopoeia of the Russian Federation / Ministry of Health of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2. Moscow, 2018. P. 1893-1901. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol2/#67/z> (Accessed: 13.03.2023) (In Russ).

5. Technology of sunscreen complex composition based on local raw materials / Turaeva S. S. T., Fayzullaeva N. S. [et all.] // Science Time. 2018. N 12. P. 78-83. (In Russ).
6. Sayakova G. M., Alpiyeva N. E. Development of a wound healing spray based on domestic plant materials // Bulletin of the Kazakh National Medical University. 2014. N 5. P. 196-203. (In Russ).
7. Development of technology for obtaining an emulsion cream based on aloe and the study of its biopharmaceutical properties / Mehralieva S. D., Velieva M. N., Magerramly U. E., Kulieva E. A., Gambarli G. N., Aziz-Zade N. A. // Biomedicine. 2018. N 3. P. 29-33. (In Russ).
8. Beewax in the treatment of cosmetic defects and diseases / A. B. Edilbekova, K. S. Isakova, E. R. Raimberdieva, Zh. D. Abdullaeva // Bulletin of Science and Practice. 2022. Vol. 8(3). P. 274-278. DOI 10.33619/2414-2948/76/28. (In Russ).

УДК 66.011

ОЦЕНКА И СРАВНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ПОЛУЧЕНИЯ НЕОПЕНТИЛГЛИКОЛЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ МОДЕЛИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Корнилова А.Д., маг. 1 года обучения

Руководитель: Сауц А.В., канд. техн. наук., доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anastasiya.kornilova@spcpu.ru

Неопентилгликоль является полупродуктом для производства многих промышленных продуктов, таких как высококачественные синтетические масла, алкидные и эпоксицидные смолы, лаки, пластификаторы и др. В данной статье представлены основные физико-химические свойства неопентилгликоля, применение, способы его получения, необходимые в качестве начальных данных для построения модели технологического процесса.

Ключевые слова: неопентилгликоль, импортозамещение, неопентандиол, 2,2-диметилпропан 1,3-диол, полиэфирная смола, алкидная смола.

Многоатомные спирты, такие как метриол, этриол, пентаэритрит, неопентилгликоль и другие – находят широкое промышленное применение. Уникальность этих спиртов объясняется наличием в структуре четвертичного атома углерода [1]. Благодаря чему эти спирты используют для синтеза высококачественных органических полимерных материалов, обладающих повышенной термостойкостью, влагоустойчивостью, прочностью, химической стойкостью. Одним из этих спиртов является неопентилгликоль [1, 2].

Целью и задачами данной работы является определение начальных условий для проведения моделирования неопентилгликоля: сбор информации о физико-химических показателях продукта и аналитический обзор технологий его синтеза, а также рассмотрение актуальности его производства на территории Российской Федерации.

Неопентилгликоль (НПГ, 2,2-диметилпропан 1,3-диола) представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, хорошо растворимый в воде, ароматических углеводородах, сложных эфирах, низших кетонах, галогенированных углеводородах, и нерастворимый в гексане и циклогексане [3, 4]. Полные свойства неопентилгликоля представлены в таблице.

Таблица – Свойства неопентилгликоля при нормальных условиях [3, 5]

Свойства	
Название по ИУРАС	2,2 – Диметил – 1,3 – пропандиол
Химическая формула	$C_5H_{12}O_2$
Молярная масса	104,148 г / моль
Температура плавления	129,13 °С
Температура кипения	208 °С
Температура самовоспламенения	399 °С
Растворимость, г/100г в H ₂ O (20 °С)	520
Растворимость в воде	Хорошо
Растворимость	растворим в бензоле, хлороформе, хорошо растворим в этаноле, диэтиловом эфире
Температура вспышки	129 °С
Показатель преломления	1,443
Плотность	1,06 г/см ³

Структурная формула неопентилгликоля представлена на рисунке 1.

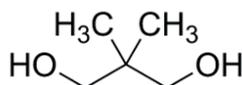


Рисунок 1. Структурная формула неопентилгликоля

Выше было упомянуто, что структурная молекула неопентилгликоля содержит четвертично-замещенный атом углерода, за счет чего вещество обладает свойством повышенной термостойкости. Производные НПГ также обладают повышенной термостойкостью, а также атмосферостойкостью и сопротивляемостью к действию кислот и окисляющих агентов.

В настоящее время неопентилгликоль используется в производстве ненасыщенных смол, полиэфирных смол для порошковых покрытий, безмасляных алкидных смол, пенополиуретанов, синтетических пластификаторов, поверхностно-активных веществ, изоляционных материалов, печатных красок, ингибиторов полимеризации, синтетических авиационных смазочных материалов и т.д. [4].

Рассмотрим несколько сфер применения неопентилгликоля.

1. Синтез насыщенной полиэфирной смолы. Насыщенная полиэфирная смола является одной из двух смол, которые используются в порошковых покрытиях, которые полимеризуются с неопентилгликолем и ароматическими двухосновными кислотами: терефталевая кислота, изофталевая кислота и тримеллитовая кислота. Неопентильная структура неопентилгликоля обеспечивает защиту молекулярной цепи полиэфирных смол порошковых покрытий, покрытий с высоким содержанием твердых частиц и покрытий из рулонной стали. Покрытия, полученные из таких же смол, обладают превосходной текучестью, гибкостью, химической стабильностью, устойчивостью к гидролизу и атмосферостойкостью, стойкостью по отношению к хлору, термостойкостью и стойкостью к УФ воздействию.

2. Синтез ненасыщенной полиэфирной смолы. Неопентилгликоль также широко используется в синтезе ненасыщенных полиэфирных смол. Ненасыщенный полиэфир представляет собой полимерную смолу, полученную путем поликонденсации расплава ненасыщенной двухосновной кислоты и насыщенной двухосновной кислоты или диола. Ненасыщенная полиэфирная смола, синтезированная с НПГ, придает продукту отличную коррозионную стойкость, химическую стабильность, особенно щелочестойкость и стойкость к гидролизу. В сочетании с изофталевой кислотой продукт будет обладать превосходной коррозионной стойкостью, химической стабильностью и низкой летучестью. Ненасыщенная смола обычно используется в высококачественных изделиях из стекловолокна и высококачественных гелькоутах, резервуарах для хранения и трубах с высокими требованиями к химической стойкости [8].

3. Синтез алкидной смолы. Алкидная смола, полученная путем синтеза неопентандиола, адипиновой кислоты и тригидроксиметилпропана используется для создания на покрытии прочной пленки, которая устойчива к загрязнениям и атмосферным воздействиям. Алкидные смолы, полученные с использованием неопентилгликоля, в основном используются в качестве высококачественных красок. Безмасляные алкидные смолы могут использоваться в качестве самосыхнущих красок, лаков, рулонов и красок для контейнеров и резервуаров для хранения [8].

4. Синтез полиуретана. Неопентандиол используется для синтеза полиэфирполиолов и участвует в синтезе высококачественных мягких и твердых полиуретановых пенопластов, а также эластомеров с хорошими эксплуатационными характеристиками. Полиуретан, полученный с добавлением неопентилгликоля обладает хорошей стабильностью к термическому разложению и стойкостью к гидролизу, а покрытая полиуретановой эмалью проволока лакокрасочная пленка обладает лучшими изоляционными и термическими свойствами.

5. Синтез полиэфирного загустителя. Более 90% распространенных смазочных материалов на рынке — это минеральные масла. Общим недостатком которых является плохая биоразлагаемость, которая может вызывать загрязнение суши, океанов и рек, а также вызывать накопление токсичных веществ в живых организмах. Биоразлагаемое смазочное масло, синтезированное с использованием неопентандиола, может уменьшить ущерб окружающей среде. Кроме того, неопентандиол может быть использован для синтеза полиэфирных загустителей, которые необходимы для современных авиационных смазочных материалов с отличной теплопроводностью, стабильностью и регулированием вязкости [8].

6. Модификация полиэтилентерефталата неопентилгликолем. С помощью сополимеризационной модификации полиэтилентерефталата можно улучшить кристаллизационные свойства, температуру стеклования и температуру плавления полимеров, тем самым расширив область их применения. Сополимеризация неопентилгликоля в молекулярную цепь полиэфира может сделать сополиэфир химически более стабильным, повысить стойкость к старению, коррозионную стойкость, устойчивостью к гидролизу и термическую стабильность, а также может замедлить скорость кристаллизации сополиэфира и снизить температуру плавления.

7. Другие области применения. Неопентильная структура неопентилгликоля также играет важную роль во многих антиоксидантах, антистатиках и пламегасителях, особенно в циклических фосфитах и аминоксидосиловых эфирах неопентилгликоля, которые являются хорошими антистатическими добавками. Сам неопентандиол, иногда смешанный с другими диолами, добавляют в полиамиды, поливинилхлориды и хлорированные полиолефины для улучшения их термостабильности [6]. Благодаря тому, что неопентилгликоль не вызывает раздражений на коже, его применяют в косметологии, добавляя его в крема.

8. Применение производных неопентилгликоля. НПГ используется в качестве полупродукта для получения эфиров. Моногидроксишпалат неопентилгликоля можно использовать в быстрозастывающих терморезистивных покрытиях с высоким содержанием нелетучих компонентов, эмульсиях для обработки шинного корда, лаках для печати с высоким содержанием нелетучих компонентов, водорастворимых полиуретанах, застываемых при нагревании, и диметакрилатах.

Гидроксипропилат неопентандиолакрилата содержит сложноэфирную группу и насыщенную структуру третичного атома углерода. Он обладает хорошей стабильностью и высокой устойчивостью к давлению, износостойкостью и гибкостью при изгибе. Являясь важным многофункциональным мономером и разбавителем, гидроксипропилат неопентандиолакрилата обладает такими преимуществами, как высокое содержание двойных связей, быстрая скорость застывания и хорошие характеристики застывшей пленки. Он широко используется в светоотверждаемых чернилах, покрытиях и других областях. Кроме того, он используется в качестве полупродукта для получения фармацевтических субстанций, таких как дикарбамат неопентилгликоля, который используется в качестве транквилизатора. В то же время неопентандиол также является отличным растворителем, который может быть использован для селективного разделения ароматических углеводов и циклоалкилуглеродистых углеводов [8].

Существует несколько способов получения неопентилгликоля. Основной процесс синтеза включает альдольную конденсацию изобутиральдегида и формальдегида с получением промежуточного гидроксипивальдегида, который затем должен быть преобразован в НППГ. Восстановление альдегида до конечного продукта может осуществляться двумя методами [6]:

1. реакция Канницаро с формальдегидом (рис. 2, вариант 1)
2. реакция гидрирования (рис. 2, вариант б)

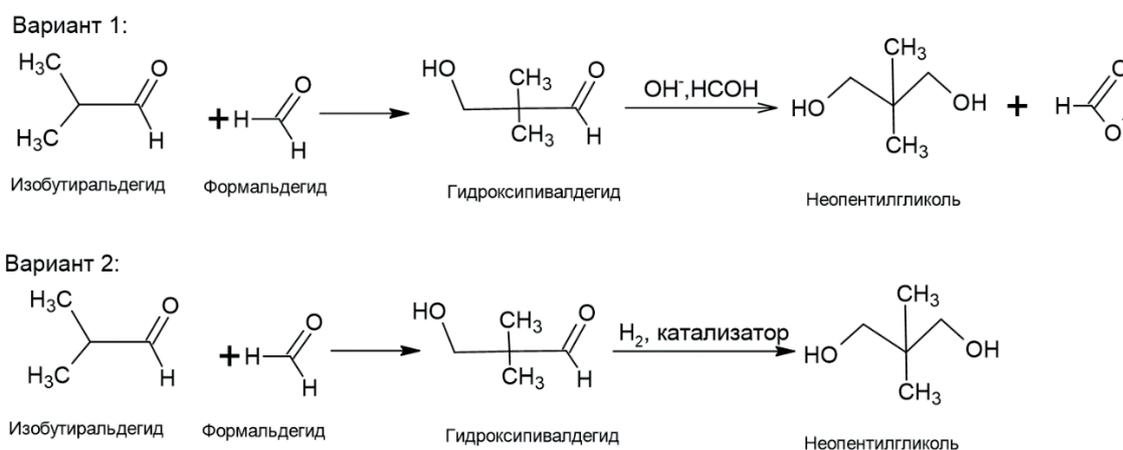


Рисунок 2. Общие схемы синтеза НППГ: конденсация изобутиральдегида с формальдегидом и последующее: Реакция Канницаро (вариант 1) или гидрирование НПА (вариант 2)

В первом варианте реакция конденсации и реакция Канницаро могут быть проведены в одну или две отдельные стадии. Реакция Канницаро, которая проводится в присутствии концентрированного раствора неорганического гидроксида, дает, помимо целевого продукта – НППГ, побочный – эквимолярное количество муравьиной кислоты, которая нейтрализуется щелочным катализатором. Полученный формиат натрия не имеет практического применения, что делает метод неэффективным, так как полученное вещество необходимо очистить от побочного продукта. Следовательно, данный метод в промышленности является не выгодным [6].

Во втором варианте синтез осуществляется в 2 стадии. Первая стадия — конденсация изобутиральдегида с формальдегидом обычно проводится в присутствии основного катализатора, такого как триалкиламина, карбонаты натрия или калия, анионообменники или слоистые двойные гидроксиды. Селективность синтеза гидроксипивальдегида с использованием третичных аминов в качестве катализаторов обычно выше по сравнению с процессами, осуществляемыми с использованием неорганических оснований. Вторая стадия включает гидрирование ГПА. Типичные условия реакции варьируются от 50 до 250 °С и от 0,1 до 30 МПа. Процесс может быть осуществлен в присутствии растворителя или смеси растворителей. Металлические катализаторы в основном используются для стадии гидрирования, например, Cu, Ni и Ru. Очистка продукта обычно осуществляется путем дистилляции, экстракции или кристаллизации. Стоит отметить, что при данном варианте синтеза также могут образовываться соли, т.к. исходные материалы поставляются в виде водных растворов, но количество примесей относительно синтеза реакцией Канницаро ниже [6].

В настоящий момент в промышленности можно встретить оба метода получения неопентилгликоля, однако предпочтение отдается методу гидрирования, так как конечный продукт получается чище. Но метод гидрирования имеет недостатки – высокая стоимость синтеза, процесс технологически сложный, т.к. реакция происходит при высокой температуре и давлении [8].

Впервые промышленное производство неопентилгликоля было организовано в 1957 году в США фирмой Eastman Chemical Products. В 1976 г. Шанхайский химический завод Nanda построил завод по производству неопентандиола производительностью 100 т в год. В настоящий время основными странами-производителями неопентилгликоля являются США, Япония, Китай, Германия, Греция, Швеция и др. [4]. Из-за напряженной ситуации на мировом рынке субстанций и логистических проблем с транспортировкой товара, закупка неопентилгликоля в некоторых случаях стала невозможной, а на территории России субстанция не производится [15].

Таким образом, в данной статье были рассмотрены основные методы получения неопентилгликоля, сферы его применения, а также определены физико-химические свойства.

Рассмотрены стадии технологического процесса, определены основные параметры процессов по стадиям, что в дальнейшем необходимо для моделирования и оптимизации процесса синтеза неопентилгликоля. В связи с экономическими санкциями и отсутствием отечественной технологии производства неопентилгликоля необходимо создать синтез данной субстанции и оптимизировать его.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность
 61.01.00 Общие вопросы химической технологии и химической промышленности
 61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств
 61.55.09 Сырье и вспомогательные материалы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудряшова О. С., Кудрявцев П. Г., Котельникова М. В. Процессы извлечения неопентилгликоля из водно-органических систем. Часть I // Инженерный вестник Дона. 2014. N 4.
2. Кудряшова О. С., Кудрявцев П. Г., Котельникова М. В. Процессы извлечения неопентилгликоля из водно-органических систем. Часть II // Инженерный вестник Дона. 2014. № 4(2).
3. CRC Handbook of chemistry and physics: a ready-reference book of chemical and physical data / T. J. Bruno, W. M. Haynes, D. R. Lide. 95th ed. Boca Raton: CRC Press, 2016. 2643 p.
4. Кудряшова О. С., Мазунин С. А. Пермская научная школа профессора Р. В. Мерцлина // Вестник ПГУ. 2016. N 2(22). С. 17-40.
5. Филатова Н. М., Уваров Б. А., Апанович Н. А. Полиэфирные лаки и эмали для защиты металлической консервной тары // Успехи в химии и химической технологии. 2015. N 10. С. 71-73.
6. Monasterska E. Development of Methods for the Synthesis of Neopentyl Glycol by Hydrogenation of Hydroxypivaldehyde // Molecules. 2021. Vol. 26(19). P. 5822. <https://doi.org/10.3390/molecules26195822>
7. Chanchal S. Neopentyl glycol (NPG): A unique multi-purpose chemical // Petroleum Federation of India. 2016. P. 23-28.

SUMMARY

EVALUATION AND COMPARISON OF TECHNOLOGIES FOR OBTAINING NEOPENTYL GLYCOL FOR THE DEVELOPMENT OF A MODEL OF THE TECHNOLOGICAL PROCESS

Kornilova A.D., 1st year undergraduate

Scientific supervisor: **Sauch A.V.**, cand. of technical sciences

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: anastasiya.kornilova@spcpu.ru

Neopentyl glycol is an intermediate to produce many industrial products, such as high-quality synthetic oils, alkyd and epoxy resins, varnishes, plasticizers, etc. This review article discusses the main physical and chemical properties of neopentyl glycol, its application, methods for its production, as well as the relevance of developing a domestic scheme production.

Keywords: *neopentyl glycol, import substitution, neopentandiol, 2,2-dimethylpropane 1,3-diol, polyester resin, alkyd resin.*

REFERENCES

1. Kudryashova O. S., Kudryavcev P. G., Kotel`nikova M. V. Processy` izvlecheniya neopentilglykolya iz vodno-organicheskix sistem Chast` I // Inzhenerny`j vestnik Dona. 2014. N 4. (In Russ).
2. Kudryashova O. S., Kudryavcev P. G., Kotel`nikova M. V. Processy` izvlecheniya neopentilglykolya iz vodno-organicheskix sistem Chast` II // Inzhenerny`j vestnik Dona. 2014. N 4(2). С. (In Russ).
3. CRC Handbook of chemistry and physics: a ready-reference book of chemical and physical data / T. J. Bruno, W. M. Haynes, D. R. Lide. 95th ed. Boca Raton: CRC Press, 2016. 2643 p.
4. Kudryashova O. S., Mazunin S. A. Permskaya nauchnaya shkola professora R. V. Merczlina // Vestnik PGU. 2016. N 2(22). С. 17-40 (In Russ).
5. Filatova N. M., Uvarov B. A., Apanovich N. A. Poliefirnye laki i emali dlya zashhity metallicheskoj konservnoj tary // Uspexi v khimii i khimicheskoy tehnologii. 2015. N 10. С. 71-73 (In Russ).
6. Monasterska E. Development of Methods for the Synthesis of Neopentyl Glycol by Hydrogenation of Hydroxypivaldehyde // Molecules. 2021. Vol. 26(19). P. 5822. <https://doi.org/10.3390/molecules26195822>
7. Chanchal S. Neopentyl glycol (NPG): A unique multi-purpose chemical // Petroleum Federation of India. 2016. P. 23-28.

УДК 615.032(075.8)

СИНТЕЗ ЛИПОСОМ НА ОСНОВЕ ЛЕЦИТИНА

Красненкова Е.А., студ. 3 курса

Руководители: **Дмитриева И.Б.**, докт. хим. наук, доцент, **Павлова Е.Ю.**, канд. хим. наук, доцент
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: ekaterina.krasnenkova@spcru.ru

Изучено влияние концентрации лецитина на размер липосом. Размер частиц определяли методом рассеяния света с использованием эмпирических уравнений, предложенных Геллером. Определена критическая концентрация мицеллообразования лецитина.

Ключевые слова: липосомы, лецитин, критическая концентрация мицеллообразования, размер частиц.

Липосомы – небольшие искусственные везикулы сферической формы. Они могут быть образованы из холестерина или природных нетоксичных фосфолипидов – амфифильных сложных липидов, в которых содержатся жирные кислоты, фосфорная кислота и дополнительная группа атомов, во многих случаях содержащая азот. Благодаря своим размерам, амфифильному строению, а также биосовместимости, липосомы являются перспективными системами доставки фармакологически активных соединений к клеткам-мишеням в организме. В ядро липосомы можно включать различные радиоактивные, рентгеноконтрастные, парамагнитные вещества, а также вещества, отражающие ультразвук, улучшающие качество изображений в таких распространенных методах диагностики, как компьютерная томография, рентгенография и ультразвуковое зондирование. В настоящее время липосомы активно используются в изучении свойств биологических мембран, для транспорта веществ, в качестве реакционных систем в биохимии, фармации, иммунологии и биотехнологии [1-3].

В зависимости от размера частиц и числа образующих их липидных слоев различают следующие липосомы: малые мономеллярные, образованные одиночным липидным слоем (диаметр 20-50 нм); крупные мономеллярные, образованные также одиночным слоем (диаметр 50-200 нм и выше); многослойные (мультиламеллярные), насчитывающие до нескольких десятков и даже сотен липидных слоев (диаметр до 5000-10000 нм). Липосомы обычно формируют из тех же фосфолипидов, которые входят в состав биологических мембран: фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина. Это позволяет достичь полной биосовместимости липосом. Липосомы готовят различными способами, например, подвергая смесь фосфолипидов и воды воздействию ультразвуком, замораживанию и оттаиванию, экструзии через фильтры с наноразмерными порами. В последнее время для получения липосом используют технологию суперкритических растворов. С помощью этих методов можно получить многослойные липосомы, а также крупные и мелкие однослойные липосомы. Размеры липосом, в зависимости от метода их изготовления, могут быть от нескольких микрон до десятков нанометров (наносомы). Если при изготовлении липосом используется водный раствор лекарственного вещества, то часть этого раствора оказывается замкнутой внутри липосомального контейнера и в виде такой лекарственной формы вводится в организм человека. Это важно в тех случаях, когда вводится токсическое соединение, например, противораковый агент, или если лекарственное вещество необходимо защитить от разрушения до момента его доставки к цели. Неполарные органические лекарственные соединения встраиваются в мембрану липосомы и также могут доставляться к цели. Для направленной доставки содержимого липосом к их поверхности ковалентно пришивают адресные молекулы, например, антитела к поверхностным белкам клеток-мишеней, витамины. Пришивка молекул полиэтиленгликоля защищает сами липосомы от захвата клетками иммунной системы и, таким образом, увеличивает время нахождения липосом в кровотоке. Липосомы доставляют лекарственное вещество в клетки либо путем слияния с их мембраной, либо за счет эндоцитоза. Липосомы как наноконтейнеры для лекарственных веществ применяются в медицине при лечении рака, а также в составе косметических кремов.

Целью данной работы является изучение влияния концентрации лецитина на размер липосом.

Объекты и методы исследования. В работе использовался лецитин соевый, гранулированный, фирмы «Протенн». Содержание фосфолипидов не менее 97%, в том числе фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозитол, структурные формулы которых представлены на рисунке 1.

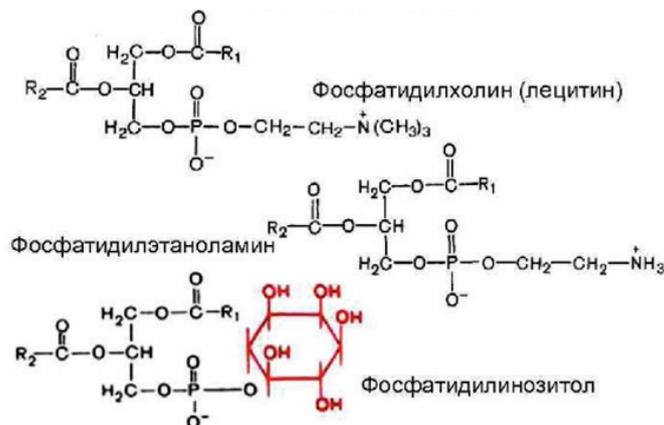


Рисунок 1. Структурные формулы фосфолипидов лецитина

Строение липосом отличается от строения простых мицелл поверхностно активных веществ ПАВ, состоящие из одного слоя дифильных молекул ПАВ., в то время как липосомы состоят из двух и более слоев фосфолипидов. На рис.2 показано строение мицелл и бислоевых липосом. Для прямых мицелл ПАВ полярная часть молекулы обращена в воду, а гидрофобная внутрь мицеллы и возникает только один слой ориентированных молекул ПАВ. В липосомах наблюдается чередование полярных и гидрофобных слоев, а внутри липосомы находится полярный растворитель – обычно это водная среда, которая может содержать гидрофильные лекарственные формы. Гидрофобные лекарственные формы могут располагаться внутри бислоев фосфолипидов.

Соевые фосфолипиды находят все более широкое применение в составе лекарственных препаратов и в виде липосом как носителей активных соединений в фармацевтической промышленности. Учитывая, что используемый лецитин является смесью фосфолипидов была определена критическая концентрация мицеллообразования ККМ оптическим методом. Была приготовлена серия растворов с содержанием лецитина – 0,002; 0,004; 0,010; 0,020; 0,040 и 0,080 %. Оптическую плотность измеряли на КФК -3 при $\lambda = 325$ нм.

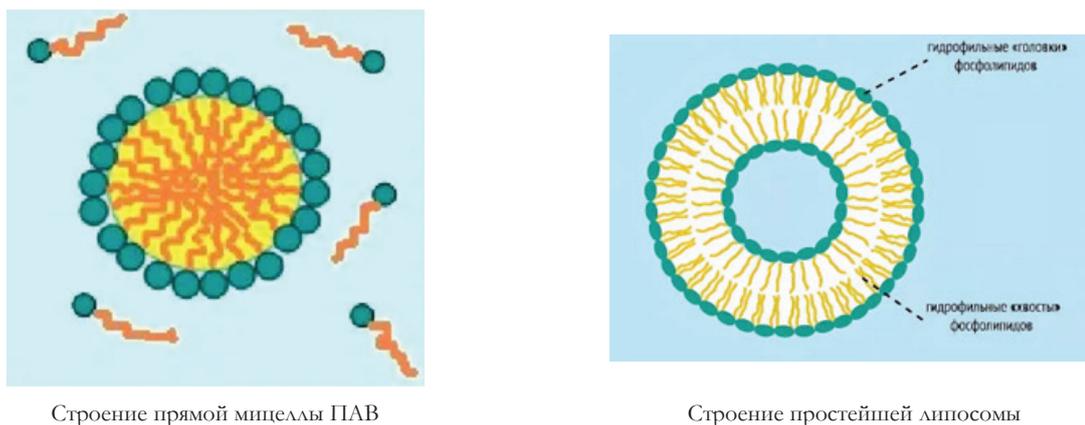


Рисунок 2. Строение мицеллы ПАВ и липосомы

Соевые фосфолипиды находят все более широкое применение в составе лекарственных препаратов и в виде липосом как носителей активных соединений в фармацевтической промышленности. Учитывая, что используемый лецитин является смесью фосфолипидов была определена критическая концентрация мицеллообразования ККМ оптическим методом. Была приготовлена серия растворов с содержанием лецитина – 0,002; 0,004; 0,010; 0,020; 0,040 и 0,080 %. Оптическую плотность измеряли на КФК -3 при $\lambda = 325$ нм.

Размер частиц определяли оптическим методом по рассеяния света с использованием эмпирических уравнений, предложенных Геллером [4].

Результаты и обсуждения. На рис. 2 приведена зависимость оптической плотности водной дисперсии лецитина от концентрации. Из рис.3 видно, что на зависимости оптической плотности (D) от логарифма процентного содержания лецитина в дисперсии имеется резкий скачок D , что говорит о наличии точки критической концентрации мицеллообразования (ККМ), свидетельствующей о начале образования липосом (рис. 3). Величина ККМ лецитина, определенная в данной работе, составляет 0,02%, что хорошо согласуется со значением ККМ для фосфатидилхолин [5].

В работе определены размеры липосом при различных концентрациях лецитина, представленные в таблице.

Таблица – Размер липосом синтезированных при различных концентрациях лецитина

Концентрация лецитина, %	0,020	0,040	0,080	0,12	0,16
Размер липосом, нм	65	70	85	88	90

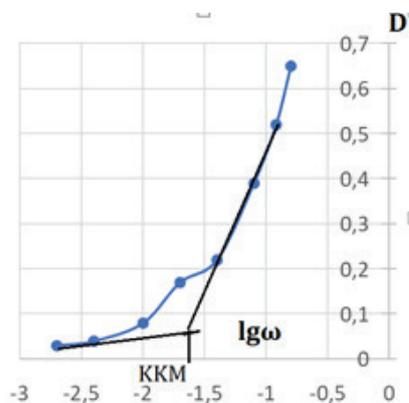


Рисунок 3. Зависимость оптической плотности дисперсий липосом от логарифма процентной концентрации лецитина

Заключение. Определена критическая концентрация лецитина, содержащего фосфатидилхолин, фосфатидиэтаноламин, фосфатидилинозитол. Показано, что ККМ смеси фосфолипидов близка к ККМ фосфатидилхолин, свидетельствующее о близости значения ККМ фосфатидиэтаноламин и фосфатидилинозитол.

Результаты определения размера частиц липосом показали, что вначале наблюдается значительное увеличение размера частиц с ростом концентрации лецитина, а затем размер частиц практически не изменяется.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.25.00 Химия высокомолекулярных соединений

ЛИТЕРАТУРА

1. Швец В. И., Краснопольский Ю. М. Липосомы в фармации. Продукты нанобиотехнологии // Провизор. 2008. Т. 3. С. 18–24.
2. Алексеев К. В., Аляутдин Р. Н., Блынская Е. В., Квинь Б. Т. Наноразмерные системы доставки лекарственных веществ // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16. № 2. С. 17–20.
3. Федерякина М. А., Ермолаева Т. Н. Синтез и иммобилизация липосом на основе фосфатидилхолина и пальмитиновой кислоты на поверхности электрода пьезокварцевого сенсора // Сорбционные и хроматографические процессы. 2014. Т. 14. № 6. С. 960-969.
4. Кудряшов С. Ю., Онучак Л. А. Коллоидная химия. Лабораторный практикум. Самара : Изд-во «Универс-групп», 2006. С. 13-19.
5. Данилкина Е. А., Павлова Е. Ю. Влияние метода инкапсулирования на степень загрузки фуллеренола в липосомальных растворах // Современные тенденции развития химической технологии, промышленной экологии и техносферной безопасности : Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых, Санкт-Петербург, 09–10 апреля 2020 года / Высшая школа технологии и энергетики СПбГУПТД. Том Часть 1. Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна, Высшая школа технологии и энергетики, 2020. С. 66-68.

SUMMARY

SYNTHESIS OF LIPOSOMES BASED ON LECITHIN

Krasnenkova E.A., 3rd year student

Scientific supervisors: **Dmitrieva I.B.**, doctor of chemical sciences, associate professor,

Pavlova E.Yu., candidate of chemical sciences, associate professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: ekaterina.krasnenkova@spcpcu.ru

The effect of lecithin concentration on the size of liposomes was studied. The particle size was determined by the light scattering method using the empirical equations proposed by Heller. The critical concentration of micelle formation of lecithin has been determined.

Keywords: *liposomes, lecithin, critical micelle concentration, particle size.*

REFERENCES

1. Shvets V. I., Krasnopolsky Yu. M. Liposomes in pharmacy. Products of nanobiotechnology // Pharmacist. 2008. Vol. 3. P. 18–24. (In Russ).
2. Alekseev K. V., Alyautdin R. N., Blynskaya E. V., Kvin B. T. Nanoscale drug delivery systems // Bulletin of new medical technologies. 2009. Vol. 16(2). P. 17–20. (In Russ).
3. Federyakina M. A., Ermolaev T. N. Synthesis and immobilization of liposomes based on phosphatidylcholine and palmitic acid on the surface of the electrode of a piezoelectric crystal // Sorption and chromatographic processes. 2014. Vol. 14(6). P. 960-969. (In Russ).
4. Kudryashov S. Yu., Onuchak L. A. Colloidal chemistry. Laboratory practice. Samara : Publishing house «Univers-group». 2006. P. 13-19. (In Russ).
5. Danilkina E. A., Pavlova E. Yu. Influence of the encapsulation method on the degree of loading of fullereneol in liposomal solutions // Modern trends in the development of chemical technology, industrial ecology and technosphere safety: All-Russian scientific and practical conference of students and young scientists, St. Petersburg, April 09–10, 2020 / Higher School of Technology and Energy SPbGUPTD. Volume Part 1. St. Petersburg: St. Petersburg State University of Industrial Technologies and Design, Higher School of Technology and Energy, 2020. P. 66-68. (In Russ).

УДК 615.11

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ БАЛЬЗАМА ОТ УКУСОВ НАСЕКОМЫХ В ФОРМЕ ЛАСТИКА С ДОБАВЛЕНИЕМ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Кузьменко Т.А., студ. 4 курса

Руководитель: Тимошенко Е.Ю., старший преподаватель
Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
институт фармации, химии и биологии
308015, Белгород, ул. Победы, д.85, Российская Федерация
E-mail: kuzmenko.tanuy@yandex.ru

В данной работе рассматривались возможности создания новой удобной формы бальзама-ластика для устранения неприятных ощущений после укусов насекомых. Проведен анализ основных лекарственных субстанций, применяемых в производстве в настоящее время. Были отобраны для разработки модельных смесей лекарственные субстанции, эфирные масла, вспомогательные вещества и предполагаемые флаконы для первичной упаковки.

Ключевые слова: раздражение, зуд, стресс, укусы насекомых, лекарственные субстанции, лекарственная форма, настои, эфирные масла, бальзам.

Способ передвижения насекомых очень обширен, они могут передвигаться с помощью своих крыльев самостоятельно, с помощью ветра или прикрепления к человеку или животному. Исходя из этого, можно сделать вывод, что распространение по территории не приносит им никакого затруднения. В связи с этим у человека есть большая вероятность того, что он вступит в контакт с насекомым и его продуктом жизнедеятельности, что вызовет аллергическую реакцию организма человека на укус насекомого.

Укус насекомого – это болезненное состояние, вызванное воздействием ядовитой жидкости, образующейся в особых железах. Воспаление от укуса насекомого встречается примерно у 88% подверженных влиянию ядовитых веществ и ферментов насекомых. Среди разновидностей укусов наиболее часто встречаются укусы комаров. Этим дерматозом страдают как дети, так и взрослые. Многие люди, которые подвержены данным воздействиям имеют в следствие психологические и социальные проблемы [1].

Воспаления, раздражения и зуд от укусов насекомых преследуют человека еще с древних веков, все они были подвержены этим болезненным состояниям. В древности люди лечились травами и примочками из растительных компонентов, использовали подождённые травы для отгона насекомых, создавали простые порошки с содой для снятия зуда. В современном мире существует огромный ассортимент различных лекарственных препаратов для снятия неприятных симптомов после укуса. Но до сих пор, люди всё также в поиске более удобного в применении, действенного препарата для снятия воспалений и зуда.

Целью и задачами данной работы является изучить возможные растительные и лекарственные субстанции для создания препарата, влияние эфирных масел на воспаления кожи, их свойства регенерации и бактерицидное действие, а также разработать состав, технологию, удобную лекарственную форму и первичную упаковку препарата для снятия воспалений, раздражений и зуда после укусов насекомых, а также изучение потребительского спроса на фармацевтическом рынке.

Исследовав потребительский спрос путем опроса респондентов Белгородской, Воронежской и Ростовской областей, нами были выявлены наиболее популярные и часто используемые препараты и лекарственные формы для снятия воспалений и раздражения (таблица 1).

Таблица 1 – Лидеры опроса у потребителей среди препаратов для борьбы с зудом и воспалением

№ п/п	Название препарата	Действующее вещество	Лекарственная форма
1	Азудол	Бисаболол	Гель
2	Лесной	Аллантоин	Бальзам
3	Дэта после укусов насекомых	Настой зеленого чая	Бальзам
4	Фенистил	Диметенден	Гель 1%
5	Моё солнышко	Альфа-бисаболол	Бальзам
6	Цетрин	Цетиризин	Таблетки
7	Каламин	Каламин Цинка оксид	Лосьон
8	Зиртек	Цетеризин	Раствор

Препараты, представленные в таблице 1, представляют собой такие лекарственные формы, как гели, бальзамы, таблетки и растворы. Представленные средства пользуются широким спросом у населения в связи со своей доступностью и высокой осведомлённостью потребителей благодаря маркетингу и рекламным кампаниям. Изучив потребительский спрос, полученные результаты представили в виде рисунка 1.



Рисунок 1. Потребительский спрос на средства от воспалений и зуда

Исходя из данных рисунка 1 следует, что наибольшим спросом потребителей пользуется бальзам. Второе место потребители разделили между растворами и гелями для наружного применения. На третьем месте таблетки. Бальзамы, предпочитаемые респондентами, имеют приятную структуру, быстро всасываются в кожу и обладают приятным запахом, также действие препаратов наступает достаточно быстро, что делает их лидерами опроса. Гели и растворы занимают вторую позицию в опросе, т. к. в основном имеют неудобную в применении первичную упаковку, что сказывается на выборе потребителя. Таблетки поставлены потребителя на третье место, в связи с тем, что они не всегда удобны в применении и не оказывают точечного действия на организм.

Результаты и обсуждение. На основании исследований потребительского спроса и анализе лекарственных форм было выявлено, что наибольшим спросом обладают бальзамы. В связи с этим, для разработки нами предложена лекарственная форма бальзам-эмульсия.

Бальзам-эмульсия – это жидкая не дозированная лекарственная форма, представляющая собой дисперсную систему, содержащая две или несколько взаимонерастворимых или несмешивающихся жидкостей, одна из которых эмульгирована в другой. Эмульсии существуют двух типов, прямые типа «Масло в Воде» и обратные типа «Вода в Масле». Перед применением данную форму следует взболтать.

Достоинства данной лекарственной формы:

- удобство применения в независимость от места и времени,
- отсутствие необходимости контактировать с лечебным составом,
- приятный запах, обеспечивает удобство в применении у детей,
- возможность точно наносить лечебный состав,
- удобство и мобильность упаковки.

Недостатки данной лекарственной формы:

- возможна индивидуальная непереносимость компонентов
- возможно расслоение состава
- неоднородная смесь, требующая перед применением взбалтывания.

При разработке бальзама-эмульсии мы проанализировали фармакологическое действие на организм и совместимость между собой, таких компонентов как:

- Лекарственные субстанции (бисаболол, ментол, декспантенол, аллантоин).
- Растительные масла (персиковое, оливковое, виноградное).
- Настои и экстракты (настой календулы, ромашки, одуванчика, экстракт огурца).
- Эфирные масла (розы, гвоздики, чайного дерева, мяты перечной).

В качестве основы могли выступать растительные масла и водные извлечения из лекарственных растений. В качестве действующих веществ в состав лекарственные субстанции, витамины и эфирные масла.

При изготовлении бальзама с эфирными маслами в качестве действующего или дополнительного компонента нужно помнить не только об их положительных качествах, но и об их побочных эффектах таких как головные боли, раздражения на коже, покраснения, зуд. В связи с этим, эфирные масла гвоздики и мяты перечной нами были исключены из разработок.

В результате исследований нами был разработан наиболее устойчивый и действенный состав, в который входили бисаболол, настой календулы, экстракт огурца и эфирное масло чайного дерева, основой выступало персиковое масло. Изготовленный состав обладал приятной текстурой, быстро впитывался, не вызывал покраснений и зуда. При использовании источал приятный аромат эфирного масла чайного дерева, который еще непродолжительное время оставался на коже.

Технология изготовления заключалась в том, что сначала в растительном персиковом масле растворили все жирорастворимые компоненты бальзама, а затем по очереди добавляли водные настои и экстракты, постепенно эмульгируя получившуюся смесь. При эмульгировании был слышен характерный звук потрескивания, это означает, что готовую смесь можно переносить во флакон для отпуска и добавлять каплю эфирного масла чайного дерева. Флакон должен быть оснащен этикеткой «Наружное» и «Перед применением встряхнуть», а также «Хранить в недоступном для детей месте».

В разработке и выборе первичной упаковки мы опирались на такие свойства как, удобство, актуальность, индифферентность, красота и практичность.

Упаковка в современном мире имеет весомое значение. Она должна обеспечить не только герметичность упаковки и сохранность физико-химических и фармакологических свойств, но и удобство применения, свою мобильность и быть привлекательной.

Первичная упаковка бальзама-эмульсии была нами подобрана в виде флакона-ластика. Он состоит из основной части куда помещается лекарственная смесь, специальной подкрутки для дозирования бальзама и кисточки для удобства нанесения. Данная упаковка очень мобильна и удобна в использовании (рис. 2).



Рисунок 2. Флакон-ластик для первичной упаковки

Такой вид упаковки является актуальным и удобным в применении, флакон легко взять с собой на прогулку или в поход, также он практичен в расходе веществ, так как с помощью специального механизма подкрутки можно дозировать модельную смесь на кисть и распределять её в местах воспаления. Данный вид упаковки еще не встречался на фармацевтическом рынке в разделе препаратов, снимающих воспаление и раздражение после укусов насекомых, что делает его эксклюзивным и привлекательным для потребителя.

На конечном этапе разработки нами был проведен очный опрос среди взрослых людей и подростков, с целью выявления положительных и отрицательных качеств. Мы разработали критерии, по которым оценивалась разработка. Нами была введена 10-ти бальная система оценивания, в которой оценка 10 – проявляет себя на 100%, оценка 0 – смесь, себя никак не проявляла в данном критерии оценивания. Результаты опроса и критерии оценивания представлены на таблице 2.

Таблица 2 – Результат оценивания модельной смеси

№ п\п	Критерии оценивания	Модельная смесь
1	2	3
1	Приятная текстура	7
2	Приятные ощущения после нанесения	7
3	Неприятные ощущения после нанесения	0
4	Аллергическая реакция на смесь	0
5	Удобство нанесения	10
6	Практичность первичной упаковки	10
7	Приятный запах	9
8	Внешний вид	10

Разработанная модельная смесь проявила себя хорошо и показала отличные результаты в опросе. Больше всего участникам опроса понравилась первичная упаковка смеси и запах, остающийся на коже.

Заключение. Проблема борьбы с зудом и раздражением от укусов насекомых в настоящее время не теряет своей актуальности. С этой проблемой хорошо справляются лекарственные препараты на основе ромашки лекарственной, мяты перечной, календулы, одуванчика лекарственного и других растений, обладающих противовоспалительными фармакологическими свойствами. Были предложены основные составные компоненты – водные экстракты и настои, растительные масла и фармакологически активные компоненты. В качестве фармакологически активного компонента используют лекарственные субстанции, такие как бисаболол, аллантоин, декспантенол. Изучение потребительского рынка показало, что наиболее востребованной лекарственной формой являются бальзамы. На втором месте растворы и гели. В ходе разработок нами был предложен бальзам-эмульсия в виде ластика, упаковка которого еще не встречалась на фармацевтическом рынке.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.00 Общие вопросы медицины и здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева А. А. Реакции взрослых на укусы насекомых: выбор тактики терапии // Практическая медицина. 2021. № 4. С. 9–14.
2. Голубова Т. Ф. Влияние ароматических и лекарственных растений на психологическое и физическое состояние человека, фитотерапия, ароматерапия // Сборник научных трудов ГНБС. 2018. Т. 146.
3. Чуманский Л. И., Ковальская И. А., Дерий Э. К. Эфирные масла в медицинской практике // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. № 2. С. 71-73.
4. Тамразова О. Б., Стадникова А. С., Воробьева А. С. Кожные реакции на укусы насекомых // Педиатрия. Consilium Medicum. 2019. № 3. С. 34-39.

SUMMARY

**DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF THE INSECT BITE BALM
IN THE FORM OF AN ERASER WITH THE ADDITION OF ESSENTIAL OILS**

Kuzmenko T.A., 4th year student

Scientific supervisor: **Timoshenko E.U.**, senior lecturer

Belgorod State National Research University

85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation

E-mail: kuzmenko.tanuy@yandex.ru

This article considered the possibilities of creating a new convenient form of balm-eraser to eliminate unpleasant sensations after insect bites. The analysis of the main medicinal substances used in production at the present time is carried out. Medicinal substances, essential oils, auxiliary substances, and prospective vials for primary packaging were selected for the development of model mixtures.

Keywords: *irritation, itching, stress, insect bites, medicinal substances, dosage form, infusions, essential oils, balm.*

REFERENCES

1. Vasilyeva A. A. Adult reactions to insect bites: the choice of therapy tactics / Vasilyeva A.A. // Practical Medicine. 2021. № 4. P. 9-14. (In Russ).
2. Golubova T. F. The influence of aromatic and medicinal plants on the psychological and physical state of a person, phytotherapy, aromatherapy // Collection of scientific works of GNBS. 2018. Vol. 146. (In Russ).
3. Chumansky L. I., Kovalskaya I. A., Deriy E. K. Essential oils in medical practice // Bulletin of Physiotherapy and balneology. 2018. № 2. P. 71-73. (In Russ).
4. Tamrazova O. B., Stadnikova A. S., Vorobyeva A. S. Skin reactions to insect bites // Pediatrics. Consilium Medicum. 2019. № 3. P. 34-39. (In Russ).

УДК 61:615.451.36

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОСМЕЦЕВТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА –
МАСКИ ДЛЯ ОБЕРТЫВАНИЯ ОТ СТРИЕВ НА ОСНОВЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ**

Лашина В.И., студ. 4 курса

Руководитель: **Тимошенко Е.Ю.**, старший преподаватель

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

308009, Белгород, ул. Победы, д.85, Российская Федерация

E-mail: 1391367@bsu.edu.ru

В статье рассмотрена эстетическая проблема среди населения – появление стриев на коже вследствие её растяжения. Согласно статистике, она затрагивает от 50 до 90% женщин [1]. Проанализирован фармацевтический ассортимент космецевтических средств, помогающих предотвратить появление внешних несовершенств. Представлен состав лекарственной формы и обоснованы фармакологические свойства выбранных действующих веществ.

Ключевые слова: *стрии, ментол, эфирные масла, космецевтическое средство, миндальное масло.*

Дерматологические дефекты не редкая проблема, которая доставляет людям определённый дискомфорт. В большинстве именно у женщин особое место занимают стрии, которые представлены рубцами, возникшими вследствие микро-травм кожи и её отдельных волокон [2].

Лечение стриев – долговременная и непростая задача. Легче получить результат на ранних стадиях, когда они только возникли на теле. Однако если человек упустил это время, то при помощи современных средств и технологий можно скорректировать стрии и добиться впечатляющих результатов.

Известные способы лечения кожных стриев отличаются длительностью и кратковременностью эффекта. Наиболее популярными являются: аппаратные технологии, массажи, горячие и холодные обертывания [3].

Актуальной является проблема появления стриев вследствие перерастяжения кожи, для решения которой специалисты советуют комплексный подход. В связи с этим представленная тема о разработке состава и технологии космецевтического средства – маски для обертывания от стриев на основе эфирных масел является актуальной.

Целью данной работы является разработка состава и технологии космецевтического средства – маски для обертывания от стриев на основе эфирных масел.

Для решения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1. Обзор литературных источников по представленной теме.
2. Анализ существующих на фармацевтическом рынке космецевтических средств против стриев.
3. Разработка состава и технологии космецевтического средства – маски для обертывания от стриев на основе эфирных масел.

Материалы и методы. Материалом исследования данной работы является маска для обертывания от стриев на основе эфирных масел.

При написании статьи были использованы следующие методы:

1. Сравнительный анализ.
2. Социологические методы (опрос).
3. Теоретические методы (изучение научной литературы).
4. Опрос респондентов.

Результаты и обсуждение. Стрии – линейные рубцы на коже, которые, как правило, формируются на теле в местах растяжения и возникают у людей разного пола. Для их устранения люди предпочитают использовать наиболее безопасные способы. К таковым относят холодные обертывания.

Для определения наиболее популярных методов коррекции стриев мы провели исследование в виде опроса 32 респондентов, который включал в себя вопросы о современных средствах борьбы с растяжками. Респонденты были представлены группами из женщин и мужчин в возрасте от 19 до 32 лет. Все полученные в процессе опроса данные были внесены в таблицу 1.

В итоге мы получили следующие показатели: 47% предпочли использовать обертывания против стриев, 27% – лечебный массаж, 20% – аппаратные технологии, 6% – инъекционные методики.

Таблица 1 – Востребованность современных методов коррекции стриев

Кол-во людей	Метод коррекции стриев			
	Лечебный массаж	Обертывания	Инъекционные методики	Аппаратные технологии
Общее количество	9	15	2	6
Среди женщин	6	13	2	3
Среди мужчин	3	2	0	3

По данным нашего исследования мы составили таблицу 1 и сделали вывод о том, что более предпочтительным для респондентов оказался самый безопасный способ в борьбе со стриями – обертывания.

Фармацевтический рынок предлагает большой выбор ассортимента космецевтических средств, увеличивающих выработку коллагена. Наши исследования основывались на данных сайта РЛС. Основные формы препаратов аптечного ассортимента представлены в виде диаграммы на рис. 1 [4].

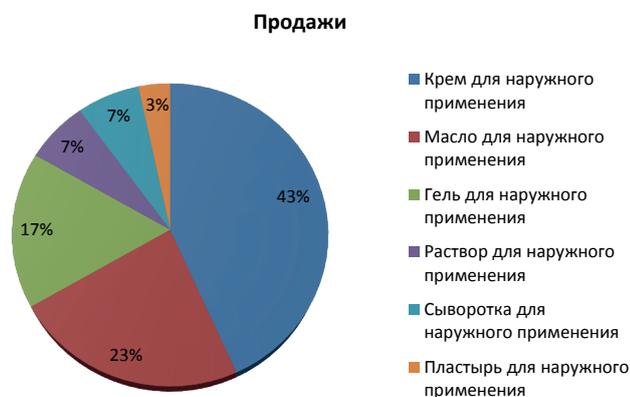


Рисунок 1. Основные космецевтические средства против стриев в аптечном ассортименте

По результатам нашего исследования мы сделали вывод о том, что спектр используемых космецевтических средств против стриев разнообразен. Наиболее популярными среди них оказались: крем – 43%; масло для наружного применения – 23%; гель – 17%.

В качестве лекарственной формы была выбрана эмульсия ввиду следующих положительных характеристик:

- возможность назначать в одной лекарственной форме несмешивающиеся жидкости, что очень важно для точности их дозировки;

- наличие маслянистой структуры, которая легко распределяется по коже;

- простота, удобство применения и безопасность.

Для приготовления эмульсии нами были выбраны следующие действующие вещества: ментол, миндальное масло, масло мяты перечной.

Ментол обладает антисептическими свойствами. Помимо его основного действия также он осветляет, тонизирует кожу и имеет антицеллюлитное действие.

Миндальное масло обеспечивает эластичность, гладкость и упругость кожи. Оказывает стимулирующее действие на процесс выработки коллагена.

Масло мяты перечной – используется в составе масляных смесей для ухода за кожей. Оказывает охлаждающее действие и увеличивает проникновение других компонентов средства через кожу.

Были изготовлены три варианта состава маски для обертываний.

Модельная смесь №1. Mentholi, Olei Amygdalari, Olei Menthae piperitae, Bolus alba, Aquae purificatae.

Модельная смесь №2. Mentholi, Olei Amygdalari, Extracti Mentholi oleosae, Aquae purificatae.

Модельная смесь №3. Mentholi, Olei Amygdalari, Olei Punica Granati, Olei Menthae piperitae, Aquae purificatae.

Технология изготовления космецевтического средства: в ступку помещают желатозу, отмеривают воду очищенную. Дают настояться 2-3 минуты до образования гидрозоль. В фарфоровую чашку отвешивают миндальное масло и масло мяты перечной. На ручных весах отвешивают ментол и добавляют к маслам. Растворяют вещество на водяной бане при нагревании 40-50°C. Затем добавляют масляный раствор ментола к гидрозолью и перемешивают. Первые капли эмульгируют до потрескивания. Доводят водой до массы и примешивают белую глину, предварительно измельченную до максимальной степени дисперсности. Эмульсию переносят во флакон для отпуска.

Изготовленные варианты маски для обертывания были предоставлены двадцати респондентам в возрасте от 20 до 28 лет. Результаты опроса в процентном соотношении представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты опроса респондентов

п/п	Пропись	Требования, отмеченные респондентами (в % соотношении)		
		Органолептические свойства (цвет, запах)	Реологические свойства (консистенция)	Однородность
1	Модельная смесь №1	50%	53%	58%
2	Модельная смесь №2	19%	22%	23%
3	Модельная смесь №3	31%	25%	19%

По данным нашего исследования мы составили таблицу 2 и сделали вывод о том, что более предпочтительным для респондентов оказалась лекарственная форма, изготовленная в соответствии с модельной смесью №1.

Заключение. Проведён анализ существующих на фармацевтическом рынке космецевтических средств против стриев. Основные лекарственные формы составляют: крем, масло, гель, раствор, сыворотка, пластырь.

Разработан состав и технология космецевтического средства. В качестве действующих веществ были выбраны два масла: миндальное и мятное. Данные компоненты были включены в состав с учетом их физико-химических свойств. Миндальное масло – стимулирует процесс выработки коллагена, отвечающего за тонус кожи. Масло мяты перечной – охлаждает и увеличивает проникновение других компонентов через кожный барьер.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.39 Готовые лекарственные формы

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Катаева О. А. Линии жизни. Стрии во время беременности и в послеродовом периоде: клинические возможности минеральных масел // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2015. N 3(26). С. 46-47.
2. Уракова Д. С. Растяжки кожи: принципы терапии // Аппаратная косметология. 2018. N 3-4. С. 32-38.
3. Ковалева Л. Н. Современный дифференцированный подход к комплексному лечению и профилактике рубцов кожи разной этиологии // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2016. N 1-4. С. 188-195.
4. Реестр лекарственных средств России: энциклопедия лекарств. URL: <http://www.rlsnet.ru>. (Дата обращения: 20.02.2023)

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF A COSMECEUTICAL AGENT – A MASK FOR WRAPPING FROM STRIAE BASED ON ESSENTIAL OILS

Lashina V.I., 4th year student

Scientific supervisor: Timoshenko E.Y., senior lecturer

Belgorod State National Research University

85, Pobedy St., Belgorod, 308009, Russian Federation

E-mail: 1391367@bsu.edu.ru

The article considers an aesthetic problem among the population – the appearance of striae on the skin due to its stretching. According to statistics, it affects from 50 to 90% of women. [1] The pharmaceutical assortment of cosmeceuticals that help prevent the appearance of external imperfections is analyzed. The composition of the dosage form is presented and the pharmacological properties of the selected active substances are substantiated.

Keywords: *striae, menthol, essential oils, cosmeceutical agent, almond oil.*

REFERENCES

1. Kataeva O. A. Lines of life. Striae during pregnancy and in the postpartum period: clinical possibilities of mineral oils // StatusPraesens. Gynecology, obstetrics, infertile marriage. 2015. N 3(26). P. 46-47. (In Russ).
2. Urakova D. S. Skin stretch marks: principles of therapy // Hardware cosmetology. 2018. N 3-4. P. 32-38. (In Russ).
3. Kovaleva L. N. Modern differentiated approach to complex treatment and prevention of skin scars of various etiologies // Dermatovenerology. Cosmetology. Sexopathology. 2016. N 1-4. P. 188-195. (In Russ).
4. Register of medicines of Russia: encyclopedia of medicines. Available at: [http:// http://www.rlsnet.ru](http://www.rlsnet.ru). (Accessed: 20.02.2023) (In Russ).

УДК 61:615:322

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОРНЕЙ КУПЕНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

Макарова Д.Ю., маг. 1 года обучения (ORCID: 0000-0003-3484-5565)

Научный руководитель: Новикова Е.К., канд. фарм. наук, старший преподаватель (ORCID: 0000-0002-2602-0697)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14, Российская Федерация

E-mail: makarova.darya@spcru.ru

Аргументирован выбор корней купены лекарственной в качестве перспективного растительного сырья. Рассмотрено фармакологическое действие растительного сырья для обоснования получения фитопрепарата. Предложена лекарственная форма на основании изучения российского фармацевтического рынка.

Ключевые слова: *корни купены лекарственной, полисахариды, заболевания верхних дыхательных путей.*

Применение растительных лекарственных средств является неотъемлемой частью терапии и профилактики заболеваний различного профиля. Фитопрепараты остаются востребованными на российском фармацевтическом рынке, несмотря на успешность в разработке синтетических средств. Широкая популярность растительных препаратов среди населения обусловлена высоким уровнем безопасности, доступностью, привлекательной ценой и необходимой терапевтической эффективностью [1].

Острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей являются одной из самых распространенных групп заболеваний в мире. Частым симптомом болезней дыхательной системы считается кашель, который возникает в ответ на различные раздражающие вещества и инородные агенты. Кашель в значительной степени определяет тяжесть заболевания пациента, а его продолжительность может указывать на высокую вероятность перехода в хроническую стадию. Кроме того, кашель с трудноотделяемой мокротой резко снижает качество жизни человека, приносит дискомфорт в повседневную рутину [2].

Существует необходимость терапевтически обеспечить сокращение длительности и облегчение кашля, а также профилактику возможных осложнений. Эффективным средством в терапии кашля различного генеза являются препараты растительного происхождения. Фармакологическое действие фитопрепаратов при респираторных инфекциях проявляется противовоспалительным, отхаркивающим и обволакивающим эффектами [3].

В своем составе купена лекарственная содержит обширный спектр биологически активных веществ, которые дают возможность разработки в перспективе лекарственного препарата, обладающего противовоспалительным действием [4]. Растительный препарат образует тонкий слой и механически защищает слизистую оболочку дыхательных путей от раздражающих агентов, которые провоцируют кашель, и, таким образом, уменьшает его. [5].

Всё вышесказанное аргументирует востребованность темы обзорной статьи и определяет цель: изучение перспектив использования корней купены лекарственной на основе литературных источников.

В рамках поставленной цели предполагается решение следующих задач:

1. Аргументировать выбор корней купены лекарственной в качестве перспективного растительного сырья.
2. Рассмотреть фармакологическое действие корней купены для обоснования получения фитопрепарата.
3. Предложить лекарственную форму на основании изучения российского фармацевтического рынка.

Материалы и методы. В обзор включены статьи фундаментального и прикладного характера, опубликованные за последние 10 лет. Задействованы ресурсы сети интернет: электронная библиотека eLIBRARY, научная библиотека «КиберЛенинка», поисковая система по научным публикациям «Google Scholar».

Результаты и обсуждение. Купена лекарственная (*Polygonatum odoratum*) – многолетнее травянистое растение, принадлежащее к роду Купена (*Polygonatum*), большому семейству Лилейные (*Liliaceae*). Купена дико произрастает и культивируется в умеренных и субтропических поясах Северного полушария, распространяется в России, Китае, Таиланде, Вьетнаме, США. В Китае используется в качестве функционального продукта питания и традиционной медицине для лечения различных заболеваний [6]. Несмотря на значительные преимущества растения, его применение на данный момент затруднено, о чем свидетельствует отсутствие купены лекарственной в Государственной Фармакопее 14-ого издания [7]. Наиболее интересными для изучения фармакологических свойств частями купены являются корни, которые изображены на рисунке 1.



Рисунок 1. Корни купены лекарственной

Многие биологически активные вещества идентифицированы в купене лекарственной, а именно слизистые полисахариды, гомоизофлаваноны, сапонины и стероидные соединения. Среди них в изобилии содержатся полисахариды, которые считаются одними из важнейших биоактивных компонентов. Их извлечение является значимым этапом в изучении химического состава сырья. Как правило, исследования сосредоточены на изучении извлечений нейтральных растворимых полисахаридов с использованием экстракции горячей водой и методов интенсификации процесса, таких как микроволновая печь и ультразвук [8].

Полисахариды являются незаменимыми макромолекулами, которые существуют практически во всех живых формах и выполняют важные функции. Им уделяется все больше внимания, поскольку они проявляют широкий спектр биологических и фармакологических свойств, таких как противоопухолевая, иммуномодулирующая, антимикробная, антиоксидантная, антикоагулянтная, противодиабетическая, противовирусная и гипогликемическая активность. Благодаря своим физико-химическим свойствам полисахариды подвержены физическим и химическим изменениям, приводящим к улучшению параметров, что является базовой концепцией для их обширного применения в биомедицинской и фармацевтической областях [9]. Особое внимание стоит обратить на заболевания дыхательной системы в силу их распространенности в современном мире.

В перспективе существует возможность разработки лекарственного препарата на основе корней купены лекарственной, который будет оказывать отхаркивающее действие, проявлять антимикробные, противовоспалительные, болеутоляющие и спазмолитические свойства, усиливать активность ресничек мерцательного эпителия дыхательных путей [10].

На основании изучения годовых отчетов DSM Group за 2017-2021 г. можно заметить, что АТС-группа [R] «Препараты для лечения заболеваний респираторной системы» замыкает тройку лидеров по стоимостному объему на розничном рынке лекарственных препаратов, наиболее ярко выделяется подгруппа [R05] «Препараты для устранения симптомов простуды и кашля». Можно отметить, что доля АТС-группы R среди других групп препаратов в натуральном объеме находится в интервале от 12,86 до 13,85% и составляет весомую часть лекарственных препаратов на рынке, что можно увидеть на рисунке 2 [11].

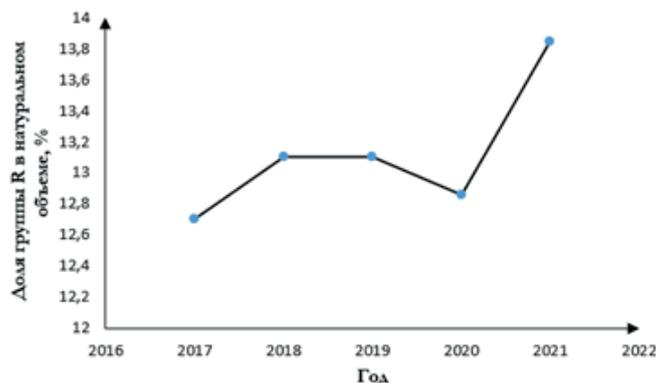


Рисунок 2. График динамики доли АТС-группы [R]

«Препараты для лечения заболеваний респираторной системы» в натуральном объеме за 2017-2021 г.

При изучении ассортимента фитопрепаратов на российском фармацевтическом рынке можно отметить, что фармакотерапевтическая группа [R] «Дыхательная система» занимает особое место среди других препаратов, уступая только АТС-группам [A] «Пищеварительная система» и [N] «Нервная система». Наиболее часто группа лекарственных средств для терапии заболеваний респираторной системы являются комбинированными препаратами, реже экстракционными препаратами и растительным сырьем [12, 13].

Для дальнейшей разработки фитопрепарата предложена такая лекарственная форма как пастилки, которая представляет собой твёрдую дозированную лекарственную форму с распределёнными в её упруго-пластичной основе лекарственными веществами, применяемую с целью получения местного действия в полости рта или глотке путём рассасывания [7, 14].

Разработка технологии и подбор состава пастилок особенно актуальны на данный момент. На основании изучения литературных данных обнаружено, что на российском фармацевтическом рынке среди лекарственных растительных препаратов для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и горла преобладают препараты зарубежных производителей. Основными поставщиками пастилок являются Нидерланды, Индия, Словения и Франция, пастилки отечественного производства отсутствуют [15].

Заключение. Обоснован выбор корней купены лекарственной в качестве перспективного растительного сырья. Рассмотрено фармакологическое действие растительного сырья для получения фитосубстанции. Предложена лекарственная форма на основании изучения российского фармацевтического рынка.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии / Т. В. Самбукова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017. Т. 15. N 2. С. 56-63.
2. Особенности терапии острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся кашлем / С. В. Морозова [и др.] // Медицинский совет. 2022. Т. 16. N 8. С. 34–39.
3. Возможности фитопрепаратов в лечении пациентов с острым кашлем / В. М. Свистушкин [и др.] // Медицинский совет. 2021. N 18. С. 56-61.
4. Макарова Д. Ю., Орлова П. В. Изучение качественного состава корней *polygonatum officinale* и соплодий *Alnus glutinosa* (L) // Молодая фармация – потенциал будущего: сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 апреля 2022 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2022. С. 212-213.
5. Лазарева Н. Б., Ермакова В. А. Отхаркивающие лекарственные средства: принципы выбора и возможности современной фитотерапии // Медицинский совет. 2018. N 15. С. 110-115. doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-110-115.
6. Zhao X., Li J. Chemical Constituents of the Genus *Polygonatum* and their Role in Medicinal Treatment // Natural Product Communications. 2015. Vol. 10(4). P. 683–688. doi.org/ 10.1177/1934578X1501000439
7. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. 2018. URL: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/> (дата обращения 28.02.2023)
8. Optimization of Alkaline Extraction and Bioactivities of Polysaccharides from Rhizome of *Polygonatum odoratum* / Yong Chen [et al.] // BioMed Research International. 2014. Vol. 2014. P. 504896. doi: 10.1155/2014/504896.
9. Mohammed A. S. A., Naveed M., Jost N. Polysaccharides; Classification, Chemical Properties, and Future Perspective Applications in Fields of Pharmacology and Biological Medicine (A Review of Current Applications and Upcoming Potentialities) // Journal of Polymers and the Environment. 2021. Vol. 29. P. 2359-2371. doi.org/10.1007/s10924-021-02052-2
10. Мельникова И. М., Мизерницкий Ю. А. Комбинированные отхаркивающие препараты растительного происхождения в педиатрической практике // Медицинский совет. 2018. N 2. С. 93-97. doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97
11. DSM Group: сайт. URL: <https://dsm.ru/> (дата обращения: 28.02.2023)
12. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка Российской Федерации / Н. Н. Бойко [и др.] // Научный результат. Медицина и фармация. 2017. Т. 3. N 4. С. 30-38. doi.org 10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38.
13. Государственный реестр лекарственных средств: сайт. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения: 27.02.2022)
14. Лапина Ю. С., Меркурьева Г. Ю., Камаева С. С. Кондитерские лекарственные формы, включённые в государственную фармакопею XIV издания впервые // Проблемы эффективного использования научного потенциала общества : Сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции, Новосибирск, 09 июля 2022 года. 2022 года. Стерлитамак: Агентство международных исследований, 2022. С. 22-25.
15. Исследование номенклатуры лекарственных средств для местного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и горла, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации / Т. К. Рязанова [и др.] // Медицинский альманах. 2016. N 5(45). С. 207-210.

SUMMARY

PROSPECTS FOR THE USE OF ROOTS *Polygonatum odoratum*

Makarova D. Yu., master's student of 1 year of study (ORCID: 0000-0003-3484-5565)

Scientific supervisor: Novikova E. K., Candidate of Pharmaceutical Sciences, senior lecturer (ORCID: 0000-0002-2602-0697)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: makarova.darya@spcpu.ru

The choice of the roots as a promising plant raw material is reasoned. The pharmacological effect of plant raw materials for the justification of obtaining a phytopreparation is considered. A dosage form is proposed based on the study of the Russian pharmaceutical market.

Keywords: roots of the *Polygonatum odoratum*, polysaccharides, diseases of the upper respiratory tract.

REFERENCES

1. Prospects for the use of phytopreparations in modern pharmacology / T. V. Sambukova [et al.] // Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2017. Vol. 15(2). P. 56-63. doi.org/10.17816/RCF15256-63 (in Russ).
2. Features of therapy of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract accompanied by cough / S.V. Morozova [et al.] // Medical Council. 2022. Vol. 16(8). P. 34-39. (in Russ) doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-34-39.
3. Possibilities of phytopreparations in the treatment of patients with acute cough / V. M. Svistushkin [et al.] // Medical Council. 2021. N 18. P. 56-61. (in Russ)
4. Makarova D. Yu., Orlova P. V. The study of the qualitative composition of the roots of *Polygonatum officinale* and the coplodium *Alnus glutinosa* (L.) // Young pharmacy-potential of the future: Collection of materials of the XII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation, Saint-Petersburg, March, 14 – April, 18. 2022. Saint-Petersburg: SPCPU, 2022. P. 212-213. (in Russ).
5. Lazareva N. B., Ermakova V. A. Expectorant medicines: principles of choice and possibilities of modern phytotherapy // Medical advice. 2018. N 15. P. 110-115. doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-110-115. (in Russ)
6. Zhao X., Li J. Chemical Constituents of the Genus *Polygonatum* and their Role in Medicinal Treatment // Natural Product Communications. 2015. Vol. 10(4). P. 683–688. doi.org/10.1177/1934578X1501000439
7. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/> (Accessed 28.02.2023). (in Russ)
8. Optimization of Alkaline Extraction and Bioactivities of Polysaccharides from Rhizome of *Polygonatum odoratum* / Yong Chen [et al.] // BioMed Research International. 2014. Vol. 2014. P. 504896. doi: 10.1155/2014/504896.
9. Mohammed A. S. A., Naveed M., Jost N. Polysaccharides; Classification, Chemical Properties, and Future Perspective Applications in Fields of Pharmacology and Biological Medicine (A Review of Current Applications and Upcoming Potentialities) // Journal of Polymers and the Environment. 2021. Vol. 29. P. 2359-2371. doi.org/10.1007/s10924-021-02052-2
10. Melnikova I. M., Mizernitsky Yu. L. Combined expectorant preparations of plant origin in pediatric practice // Medical advice. 2018. N 2. P. 93-97. doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97 (in Russ)
11. Official website of the DSM Group: website. Available at: <https://dsm.ru/news-reports/> (Accessed: 02.28.2023) (in Russ)
12. Phytopreparations, analysis of the pharmaceutical market of the Russian Federation / N. N. Boyko [et al.] // Scientific result. Medicine and pharmacy. 2017. Vol. 3(4). P. 30-38. doi.org/10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38. (in Russ)
13. State Register of Medicines: website. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (Accessed: 02.27.2022). (in Russ)
14. Lapina Yu. S., Merkur'yeva G. Yu., Kamaeva S. S. Confectionery pharmaceutical forms included in the State pharmacopoeia of the XIV edition for the first time // Problems of effective use of the scientific potential of society: A collection of articles on the results of the International scientific and Practical Conference, Novosibirsk, July 09, 2022. Sterlitamak: Agency for International Studies, 2022, P. 22-25. (in Russ).
15. Research of the nomenclature of medicines for the local treatment of infectious and inflammatory diseases of the oral cavity and throat, presented on the pharmaceutical market of the Russian Federation / T. K. Ryazanova [et al.] // Medical Almanac. 2016. N 5(45). P. 207-210. (in Russ)

УДК 615.45

ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Марченко Е.А., студ. 2 курса (ORCID: 0000-0002-5817-0040)

Руководитель: Басевич А.В., доц., к. фарм. н. (ORCID: 0000-0002-6864-6794)
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: ekaterina.marchenko@spcspu.ru

Статья посвящена изучению технологических свойств действующих веществ, которые были предварительно выбраны для разработки комбинированного лекарственного препарата ноотропного действия. На основании полученных данных будут определены условия для производства и хранения разрабатываемого комбинированного препарата.

Ключевые слова: комбинированный ноотропный препарат, действующие вещества, технологические свойства, насыпная плотность, влажность, гигроскопичность.

Потребность в ноотропных лекарственных препаратах с учетом возрастающего темпа жизни, увеличения продолжительности жизни достаточно высока. Препараты оказывают значительное положительное влияние на память, мышление, улучшают другие когнитивные функции. Являются востребованными в педиатрической и гериатрической практике. Комбинированные лекарственные препараты из известных лекарственных веществ, обладающие положительным соотношением польза/риск позволяют обеспечить более эффективное действие за счет различных механизмов действия, характерных для каждого компонента.

На предыдущих этапах работы был проведен анализ емкости рынка препаратов, действующих на мозговое кровообращение и улучшающих мозговую функцию и когнитивные функции, изучены компоненты для разработки комбинированного лекарственного препарата ноотропного действия [1]. Также было проведено обоснование по выбору наиболее рациональной лекарственной формы для разрабатываемого препарата, и сделан вывод, что наиболее перспективной лекарственной формой будут являться капсулы, поскольку для них можно предусмотреть пролонгацию отдельных компонентов, а также возможность последующего приготовления раствора/суспензии для приема внутрь пациентом самостоятельно в домашних условиях, что особенно важно для пациентов старшей возрастной группы [2].

Целью данной работы является обоснование выбора лекарственной формы на основе результатов изучения технологических свойств действующих веществ и их смесей.

Материалы и методы. Материалами данной работы являлись фармацевтические субстанции действующих веществ: экстракт гинкго билоба, глицин и гопантевая кислота. Экстракт гинкго билоба представляет собой тонкодисперсный аморфный порошок, от светло-желтого до темно-коричневого цвета, с характерным вкусом и запахом, растворим в воде, глицин – белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, гопантевая кислота – белый кристаллический порошок без запаха или со слабым специфическим запахом, хорошо растворим в воде.

Методами исследования являлись: метод определения таких технологических свойств как насыпная плотность, влажность, гигроскопичность активных фармацевтических субстанций в соответствии с ОФС ГФ XIV изд.

Результаты и обсуждение. Насыпной плотностью порошка называется масса единицы измерения его объема при свободном заполнении. Данный показатель нелинейно связан с сыпучестью и является одним из высоко-достоверных способов оценки ее степени.

Реологические свойства порошков оказывают непосредственное влияние на их технологические характеристики. Поэтому определение сыпучести порошков входит в комплекс обязательных аналитических исследований, проводимых в рамках контроля качества лекарственных веществ и препаратов из порошкового сырья.

Результаты анализа насыпной плотности (табл. 1) показали, что все порошки можно отнести к средним ($0,6 < K < 1,1 \text{ г/см}^3$).

Таблица 1 – Насыпная плотность действующих веществ

Вещество	Масса порошка, г	Насыпная плотность, г/см ³
Глицин	41.61 ± 0.04	0.832 ± 0.005
Гопантевая кислота	37.33 ± 0.50	0.752 ± 0.005
Экстракт гинкго билоба	38.45 ± 0.03	0.773 ± 0.005

Оценку влажности порошков изучаемых веществ, которые хранились при температуре не выше +25°C и влажности от 40 до 60 %, осуществляли с помощью анализатора влажности МА-30 (Sartorius). Результаты показали, что наибольшая влажность характерна для экстракта гинкго билоба (рис. 1), что может в перспективе вносить ограничения как в технологический процесс, так и влиять на определение условий хранения смеси изучаемых компонентов в процессе оценки стабильности, и, соответственно влиять на выбор лекарственной формы.

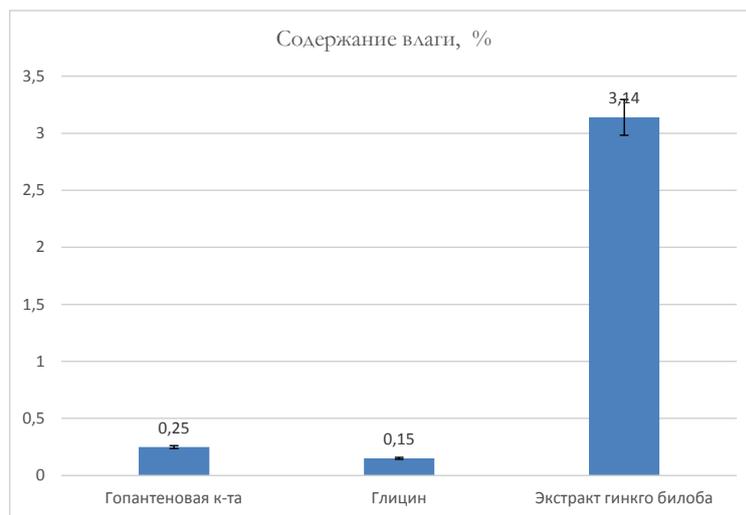


Рисунок 1. Результаты оценки влажности исследуемых порошков

Гигроскопичность – свойство некоторых веществ поглощать водяные пары (влагу) из воздуха. Исследование устойчивости лекарственных средств к воздействию водяного пара проводят при фармацевтической разработке [4]. В рамках нашего исследования изучение гигроскопичности осуществляли при трех значениях относительной влажности: 40, 70 и 100%. Предварительно взвешенное количество субстанции помещали в бюксы одинакового диаметра. Эксикаторы, значения относительной влажности в которых составляло 40, 70 и 100%, содержащие бюксы с порошками изучаемых субстанций, термостатировали при температуре (22 ± 2) °C [3]. Согласно диаграммам на рисунках 2-4 можно сделать вывод, что наибольшая гигроскопичность наблюдается у экстракта гинкго билоба. Все исследуемые субстанции являются мало гигроскопичными, в том числе и экстракт гинкго билоба и смесь компонентов с ним.

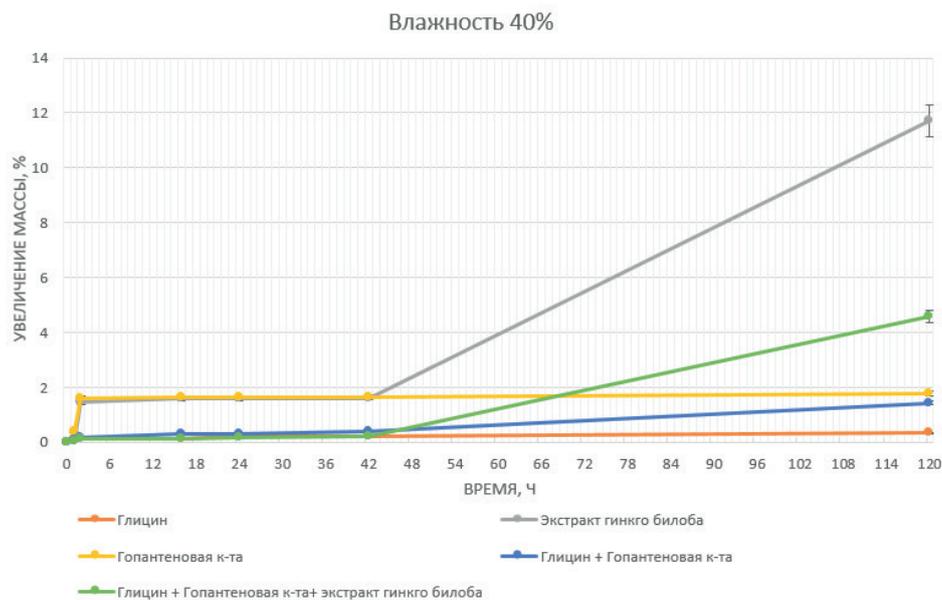


Рисунок 2. Результаты оценки гигроскопичности исследуемых порошков при относительной влажности 40%

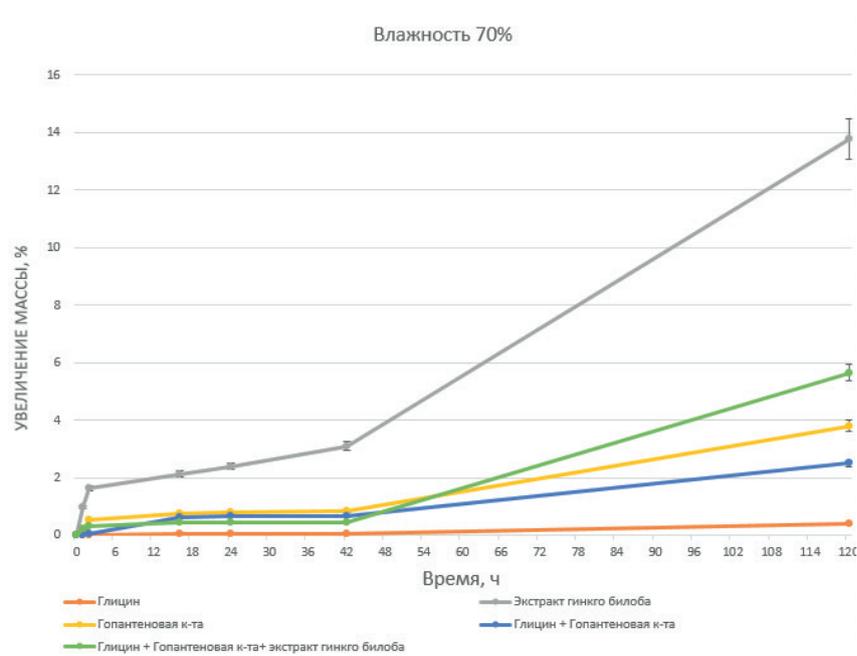


Рисунок 3. Результаты оценки гигроскопичности исследуемых порошков при относительной влажности 70%

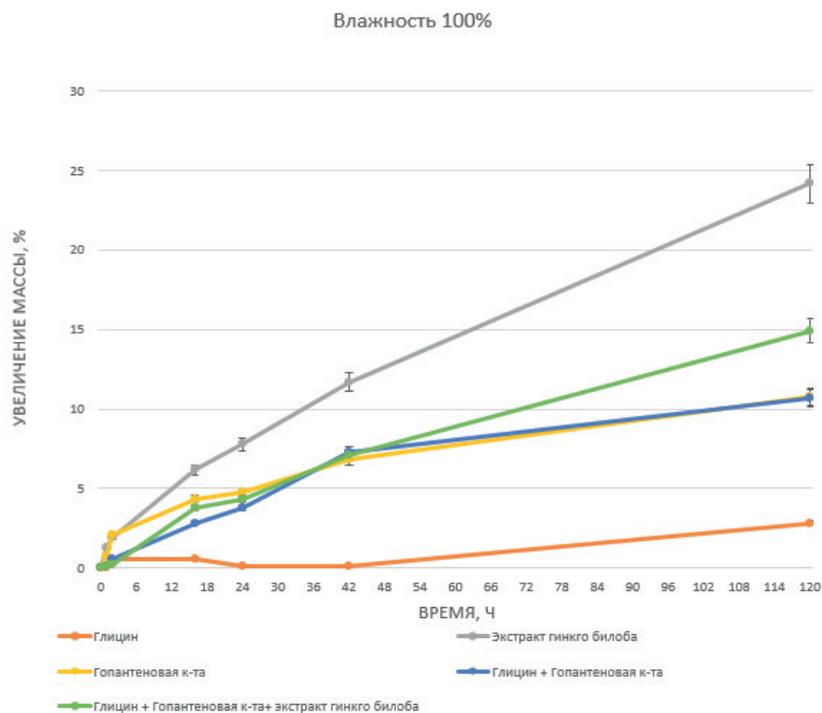


Рисунок 4. Результаты оценки гигроскопичности исследуемых порошков при относительной влажности 100%

Все компоненты по отдельности и в виде смесей обладают удовлетворительной гигроскопичностью, максимальный прирост массы наблюдался у экстракта гинкго билоба при всех трёх значениях относительной влажности. Данные результаты позволяют сделать предположение о том, что при работе с исследуемыми субстанциями не нужно устанавливать дополнительные требования по снижению влажности в процессе производства менее 40%. Также данные результаты необходимо будет учесть при выборе и обосновании упаковки и условий хранения лекарственных средств на основе данных веществ.

Заключение. Изучены отдельные технологические свойства действующих веществ, показано, что все субстанции имеют насыпную плотность близкую по значениям, определены условия для хранения и изготовления разрабатываемого комбинированного лекарственного препарата, обладающего ноотропными свойствами в виде капсул. Данные оценки гигроскопичности свидетельствуют о необходимости внесения в смесь действующих веществ компоненты, позволяющие регулировать гигроскопичность, но без ущерба для растворимости смеси.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Марченко Е. А. Анализ фармацевтического рынка России препаратов для улучшения мозгового кровообращения и когнитивных функций / Молодая фармация – потенциал будущего: сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 апреля 2022 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2022. С. 1128-1131.
2. Марченко Е. А., Басевич А. В Пациентоориентированность при обосновании выбора лекарственной формы препарата, влияющего на когнитивные функции // Сандеровские чтения : Сборник материалов конференции, посвященной памяти выдающегося отечественного ученого в области технологии лекарств Юрия Карловича Сандера, Санкт-Петербург, 27 января 2023 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2023. С. 38-41.
3. Касымов И. Д., Валеева М. Е. Оценка гигроскопичности субстанции этилтиобензимидазола фумарата // Сандеровские чтения : Сборник материалов конференции, посвященной памяти выдающегося отечественного ученого в области технологии лекарств Юрия Карловича Сандера, Санкт-Петербург, 27 января 2023 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2023. С. 189-191.
4. 2.3.6.0. «Свойства» в частных фармакопейных статьях (203060000-2019). Гигроскопичность // Фармакопея ЕАЭС. Том 1. UR. 2020

SUMMARY

CHOICE OF DOSAGE FORM ON THE BASIS OF STUDYING THE TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF THE ACTIVE SUBSTANCES

Marchenko E.A., 2nd year student (ORCID: 0000-0002-5817-0040)

Scientific supervisor: **Baseevich A.V.**, Associate Professor, Candidate of Pharm. Science (ORCID: 0000-0002-6864-6794)

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University

14, st. prof. Popova, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: ekaterina.marchenko@spcpu.ru

The article is devoted to the study of the technological properties of active substances that were previously selected for the development of a combined nootropic drug. Based on the data obtained, the conditions for the production and storage of the developed combination drug will be determined.

Keywords: *combined nootropic drug, active ingredients, technological properties, bulk density, humidity, hygroscopicity.*

REFERENCES

1. Marchenko E. A. Analysis of the Russian pharmaceutical market of drugs for improving cerebral circulation and cognitive functions / Young pharmacy – the potential of the future: a collection of materials of the XII All-Russian Scientific Conference of students and postgraduates with international participation, St. Petersburg, March 14 – April 18, 2022. Saint Petersburg: SPHFA Publishing House, 2022. pp. 1128-1131. (In Russ)
2. Marchenko E. A., Baseevich A. V. Patient orientation in substantiating the choice of a dosage form of a drug that affects cognitive functions // Sander Readings: Collection of materials of the conference dedicated to the memory of the outstanding Russian scientist in the field of drug technology Yuri Karlovich Sander, St. Petersburg, January 27, 2023. Saint-Petersburg: SPCPU, 2023. P. 38-41. (In Russ)
3. Kasymov I. D., Valeeva M. E. Evaluation of the hygroscopicity of the substance of ethylthiobenzimidazole fumarate // Sander Readings: Collection of materials of the conference dedicated to the memory of the outstanding domestic scientist in the field of drug technology Yuri Karlovich Sander, St. Petersburg, January 27, 2023. Saint-Petersburg: SPCPU, 2023. P. 189-191. (In Russ)
4. 2.3.6.0. «Properties» in private pharmacopoeial articles (203060000-2019). Hygroscopicity // Pharmacopoeia of the EAEU. Vol. 1. 2020.

УДК 615.32

**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИРОКИЯ ОБЫКНОВЕННОГО
КАК ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

Матюшенкова Е.А., студ. 3 курса (ORCID: 0009-0005-7544-4196)

Руководитель: **Абросимова О.Н.**, к. фарм. н., доцент (ORCID: 0000-0002-0274-0139)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: ekaterina.matyushenkova@spcpu.ru

Изучение нефармакопейного растения, обладающего рядом полезных, с точки зрения фармации, свойств, позволяет расширить сырьевую базу в области разработки фитохимических препаратов. В данной статье автор приводит общую характеристику цикория обыкновенного, выявляет его характерные свойства, представляет данные об исследовании по-

казателей качества травы и корня, делает вывод о перспективности использования данного растения в качестве лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: *цикорий обыкновенный, лекарственное растительное сырье, фитопрепараты, корень, трава, показатели качества.*

Цикорий обыкновенный – травянистое сорное растение с множеством уникальных фармакологических свойств. Он широко распространен на территориях Европы, Азии и Америки, во многих регионах его культивируют. Чаще всего для дальнейшего изготовления препаратов (настоев, настоек, сухих экстрактов и пр.) различными методами экстрагирования используют корень растения, реже траву и соцветия. В повседневной жизни из измельченного и термически обработанного корня получают напиток, по вкусу напоминающий кофе, но не содержащий кофеин. Переработанная надземная и подземная части служат функциональными кормовыми добавками для жвачных животных [1].

Наибольший интерес представляют биологически активные вещества, содержащиеся в различных частях растения. Так, из корней цикория выделяют алкалоиды, гликозиды, полифенольные соединения [2], а из травы – флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, оксикумарины, тритерпены [3]. В листьях и корнях также есть витамины и важный полисахарид инулин – натуральный компонент противодиабетического назначения, служащий заменителем сахара, а также способствующий выведению токсинов из организма. Отмечается большое количественное содержание полезных макро- и микроэлементов таких, как фосфор, магний, кремний, калий, хром и железо [3]. Они, в свою очередь, участвуют в регуляции жизненно важных функций, поддерживают человека в тонусе, укрепляют иммунитет.

Цикорий не обладает токсикологическим действием и не имеет характерных побочных эффектов за исключением аллергии из-за слишком продолжительного/чрезмерного употребления (повышенное содержание оксалатов может оказывать пагубное действие на желудок, почки и другие органы) или личной непереносимости. Эти свойства подчеркивают безопасность потенциальных галеновых препаратов из данного вида сырья.

Лекарственное растительное сырье (ЛРС), которое применяется в официальной медицине, должно отвечать требованиям нормативной документации [7]. Учитывая, что для цикория обыкновенного корней и травы отсутствуют утвержденные параметры качества, первоочередной задачей является стандартизация данного ЛРС с разработкой проекта фармакопейной статьи.

Целью данной работы является определение числовых показателей цикория обыкновенного травы и корней для установления показателей качества сырья.

Материалы и методы. В исследовании использовали фасованное сырье (внешний вид представлен на рисунках 1 и 2): цикория обыкновенного корень – производитель ООО «Русские корни», цикория обыкновенного трава – производитель ООО «Старослав».

Измельченность сырья и содержание посторонних примесей (электромагнитный ситовой шейкер RP-200-N (С.I.S.A., Испания)), общая зола в лекарственном растительном сырье (ЛРС) (электропечь лабораторная муфельная LOIP LF-7/13-G1 (LOIP, Россия)), остаточная влажность (влагомер термогравиметрический инфракрасный MA-150 (SARTORIUS, Германия)), содержание экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье ЛРС – определяли по методикам, описанным в Государственной Фармакопее XIV издания [6]. А также перечень нефармакопейных методов, проводимых для полноты исследования сырья: удельная, насыпная и объемная массы, пористость и порозность, свободный объем слоя [7].



Рисунок 1. Измельченный корень цикория



Рисунок 2. Высушенная трава цикория

Результаты и обсуждение. В ходе научно-исследовательской работы были определены технологические параметры и числовые показатели ЛРС с целью определения доброкачественности. Результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Результаты испытаний корня цикория обыкновенного

№ п/п	Определение	Результаты опыта
1.	Измельченность	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм – не более 2,7% Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,355 мм – не более 55,7 %.
2.	Влажность, %	Не более 6,44
3.	Зола общая, %	Не более 4 77

№ п/п	Определение	Результаты опыта
4.	Экстрактивные вещества, извлекаемые водой очищенной, %	Не менее 38,37
5.	Удельная масса, г/см ³	1,50±0,01
6.	Насыпная масса, г/см ³	0,63±0,01
7.	Объёмная масса, г/см ³	1,33±0,01
8.	Пористость (Пс)	0,11±0,01
9.	Порозность (Пж)	0,53±0,01
10.	Свободный объём слоя сырья (V)	0,58±0,01

Таблица 2 – Результаты испытаний травы цикория обыкновенного

№ п/п	Определяемый показатель	Результаты опыта
1.	Измельчённость	Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,355 мм – не более 3,7%. Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 3,15 мм – не более 25,5%
2.	Влажность, %	Не более 7,58
3.	Зола общая, %	Не более 11,27
4.	Экстрактивные вещества, извлекаемые водой очищенной, %	Не менее 14,63
5.	Удельная масса, г/см ³	0,24±0,01
6.	Насыпная масса, г/см ³	0,13±0,01
7.	Объёмная масса, г/см ³	0,19±0,01
8.	Пористость (Пс)	0,21±0,01
9.	Порозность (Пж)	0,32±0,01
10.	Свободный объём слоя сырья (V)	0,46±0,01

При сравнении различных частей сырья можно сделать вывод о том, что корень обладает лучшими характеристиками по сравнению с травой – в нём содержится гораздо меньше золы общей и в разы больше экстрактивных веществ. По всем дополнительно проведённым методикам числовые значения у корня получились выше, чем у травы. Тем не менее, и корень, и трава представляют интерес с точки зрения получения извлечений с последующим введением их в препараты и разработки технологии производства готовой лекарственной формы.

Заключение. Изучены технологические параметры (удельная масса, насыпная масса, объёмная масса, пористость, порозность, свободный объём слоя сырья) и отдельные числовые показатели доброкачественности цикория обыкновенного корней и травы [содержание экстрактивных веществ, влажность, общая зола и степень измельченности]. Полученные данные могут быть использованы при разработке проекта фармакопейной статьи на цикорий обыкновенный корни и траву и в технологическом процессе при производстве экстракционных препаратов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Сайбель О. А. Принцип комплексного использования растительного сырья как инструмент ресурсосберегающих технологий получения лечебных и профилактических средств // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021. Т. 24. N 12. С. 3-10.
2. Колдаев В. М. Спектрофотометрические параметры извлечений из цикория // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. N 2. С. 41-43.
3. Сайбель О. А., Чупарина Е. В., Мартынов А. М. Изучение элементного состава травы цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) // Евразийский Союз Ученых. 2015. N 3(12). С. 160-161.
4. Тесёлкина А. Д., Корожан, Н. В. Колчанова Н. Э. Антимикробная и противогрибковая активность извлечений из травы цикория обыкновенного // Вестник фармации. 2017. N 1(75). С. 47-51.
5. Сатмбекова Д. К., Датхаев У. М., Омарова Р. А., Дуйсенова Т. К. Фармакогностическое изучение лекарственно-растительного сырья корня цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) // West Kazakhstan Medical Journal. 2020. N 62(3). С. 174-180.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Том I. Москва, 2018. URL: <https://docs.rucl.ru/feml/pharma/v14/> (дата обращения: 10.02.2023)
7. Сунина И. О., Тернинко И. И. Изучение технологических параметров и числовых показателей качества сырья *Aristolochia clematis* L. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. N 4(21). С. 202–205.

8. Пучкова Т. С., Бызов В. А., Пихало Д. М., Карасева О. М. Технологическая оценка и требования к качественным показателям топинамбура и цикория для переработки на инулин и его производные // Пищевая промышленность. 2021. N 10. С. 86-91.

9. Сайбель О. Л., Даргаева Т. Д., Фадеев Н. Б., Дул В. Н. Изучение динамики накопления фенольных соединений в траве цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) // Медицинский вестник Башкортостана. 2016. N 5(65). С. 80-83.

10. Куркин В. А. Химическая классификация фармакопейных растений как методологическая основа стандартизации лекарственного растительного сырья // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2016. N 12. С. 135-137.

SUMMARY

PROSPECTS FOR THE USE OF ZIROCIUM ORDINARY AS A MEDICINAL PLANT RAW MATERIAL

Matyushenkova E.A., 3rd year student (ORCID: 0009-0005-7544-4196)

Scientific supervisor: **Abrosimova O.N.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, docent (ORCID: 0000-0002-0274-0139)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, st. prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: ekaterina.matyushenko@spcpu.ru

The study of non-pharmacopoeial raw materials, which have a number of useful properties from the point of view of pharmacy, makes it possible to expand the raw material base in the development of phytochemicals. In this article, the author gives a general description of common chicory, reveals its characteristic properties, presents data on the study of the quality indicators of the herb and root, and concludes that this plant is promising for use as a medicinal plant material.

Keywords: *common chicory, medicinal plant materials, herbal remedies, root, herb, quality indicators.*

REFERENCES

1. Saibel O. L. The principle of complex use of vegetable raw materials as a tool for resource-saving technologies for obtaining therapeutic and prophylactic agents // Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021. Vol. 24(12). P. 3-10. (In Russ).

2. Koldaev V. M. Spectrophotometric parameters of extracts from chicory // Pacific Medical Journal. 2014. N 2. P. 41-43. (In Russ).

3. Saibel O. L., Chuparina E. V., Martynov A. M. Study of the elemental composition of common chicory herb (*Cichorium intybus* L.) // Eurasian Union of Scientists. 2015. N 3(12). P. 160-161. (in Russ).

4. Teselkina A. D., Korozhan, N. V. Kolchanova N. E. Antimicrobial and antifungal activity of extracts from common chicory herb // Bulletin of Pharmacy. 2017. N 1(75). P. 47-51. (in Russ).

5. Satmbekova D. K., Datkhaev U. M., Omarova R. A., Duisenova T. K. Pharmacognostic study of medicinal plant raw materials of common chicory root (*Cichorium intybus* L.) // West Kazakhstan Medical Journal. 2020. N 62(3). P. 174-180. (in Russ).

6. State Pharmacopoeia of the Russian Federation / Ministry of Health of the Russian Federation. XIV ed. Vol. I. Moscow, 2018. <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/> (Accessed: 10.02.2023) (in Russ).

7. Sunina I. O., Terninko I. I. The study of technological parameters and numerical indicators of the quality of raw materials *Aristolochia clematis* L. // Development and registration of medicines. 2017. N 4(21). P. 202–205. (in Russ).

8. Puchkova T. S., Byzov V. A., Pikhalo D. M., Karaseva O. M. Technological assessment and requirements for quality indicators of Jerusalem artichoke and chicory for processing into inulin and its derivatives // Food industry. 2021. N 10. P. 86-91. (in Russ).

9. Saibel O. L., Dargaeva T. D., Fadeev N. B., Dul V. N. Study of the dynamics of the accumulation of phenolic compounds in the grass of common chicory (*Cichorium intybus* L.) // Medical Bulletin of Bashkortostan. 2016. N 5(65). P. 80-83 (in Russ).

10. Kurkin V. A. Chemical classification of pharmacopoeial plants as a methodological basis for the standardization of medicinal plant materials // Medical and Pharmaceutical Journal «Pulse». 2016. N 12. P. 135-137 (in Russ).

УДК615.322

ОБЗОР РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ

Медведева С.С., студ. 3 курса, **Темная Ю.А.**, студ. 3 курса

Руководитель: **Пивоварова Н.С.**, к. фарм. н., доцент (ORCID: 0000-0003-3020-8526; ResearcherID: ADD-2428-2022)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: sofya.medvedeva@spcpu.ru

В статье представлен краткий обзор основных лекарственных веществ крапивы двудомной, их фармакологическое действие на организм человека, а также приведены данные об использовании крапивы в фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: *крапива двудомная, экстракт крапивы, суппозитории, флавоноиды, витамины группы В.*

Крапива двудомная содержит в себе большое количество полезных веществ, в том числе лекарственных. Например, витамин К, дефицитом которого страдают некоторые новорожденные, а также взрослые, которые употребляют недостаточно овощей.

Цель работы – дать обзор основных биологически активных веществ крапивы двудомной и лекарственных препаратов на ее основе.

Крапива двудомная – это многолетнее травянистое двудомное растение с ползучим корневищем. Стебли прямостоячие, четырехгранные, ветвистые, высотой 60-170 см. Листья супротивные, черешковые, яйцевидно-ланцетные, по краю крупнозубчатые. Стебли и листья покрыты жгучими волосками. Цветки мелкие, однополые, с простым четырехлетним околоцветником, собраны в олистивный тирс. Плод – семянка. Листья собирают в мае-июле. Растения срезают или скашивают, провяливают 2-3 часа, затем листья обрывают, сушат в сушилах при 40-50 °С. Она распространена во всех районах России за исключением Крайнего Севера и Средней Азии как сорняк (преобладает в лесной и лесостепной зонах) [1].

Сырье содержит аскорбиновую кислоту, каротиноиды, витамины группы В и К, флавоноиды, фенольные кислоты, дубильные вещества, фитонциды, гликозид уртицин, органические кислоты, стерины, соли железа [2].

В таблице 1 представлены биологически активные вещества, которые содержатся в крапиве двудомной и описано их фармакологическое действие.

Таблица 1 – Биологически активные вещества, которые содержатся в крапиве двудомной

Наименование	Содержание	Фармакологическое действие
Аскорбиновая кислота	100-600 мг на 100 г сырья	Участвует во многих окислительно-восстановительных реакциях, оказывает неспецифическое общестимулирующее влияние на организм
Витамин К1 (филлохинон)	3,4-4,0 мг на 100 г сырья	Участвует в синтезе специфического белка – протромбина, необходимого для свертывания крови при повреждении ткани, а также, предотвращает возникновение раковых заболеваний.
Витамины группы В (В ₁ , В ₂ , пантотеновую кислоту)	До 0,2 %	В-витамины помогают снизить уровень холестерина, ускорить переработку продуктов в пищеварительном тракте, участвуют в синтезе полезных веществ и в процессе обмена белков, жиров и углеводов.
в-каротин	40-60 мг на 100 г сырья	Участвует в процессах регенерации эпителиальных тканей и повышает их устойчивость к инфекциям.
Дубильные вещества	До 2 %	Обладают вяжущими и антисептическими свойствами.
Флавоноиды	1,96 %	Обладают желчегонным, бактерицидным, спазмолитическим, кардиотоническим действием, уменьшают ломкость и проницаемость сосудов, способны связывать и выводить из организма радионуклиды, у них также выявлен противораковый эффект.
Макроэлементы и микроэлементы		Стабилизируют минеральное состояние организма.

Таким образом, листья крапивы содержат комплекс биологически активных веществ, в котором широко представлены витамины (К1 С, В1, В₂, пантотеновая кислота, каротин), хлорофилл, растительные основания, гликозиды, дубильные вещества.

Очевидно, биологическая активность крапивы двудомной зависит от сочетания этих компонентов и их количеств.

Препараты крапивы оказывают кровоостанавливающее действие, их используют для лечения кровотечений. Железо в комплексе с протеином, витаминами, хлорофиллом и кремниевой кислотой стимулирует углеводный и белковый обмен, что сопровождается повышением тонуса сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма, способствует увеличению содержания гемоглобина в крови и количества эритроцитов.

Лекарственные формы крапивы обладают желчегонными и противовоспалительными свойствами и повышают процесс регенерации слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта [3-6].

Перейдем к обзору рынка лекарственных препаратов на основе крапивы и ее экстрактов.

Перейдем к обзору рынка лекарственных препаратов на основе крапивы и ее экстрактов, который представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Рынок лекарственных препаратов на основе крапивы и ее экстрактов

Лекарственные формы	Производитель	Фармакологическое действие
Листья измельченные	Общество с ограниченной ответственностью Фирма «Фито-Бот» (ООО Фирма «Фито-Бот»), 369260, Карачаево-Черкесская Республика, Урупский район, станица Преградная, ул. Подгорная, д. 62а, Литер А, Россия	Гемостатическое средство растительного происхождения.
Экстракт масляный	ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан	противовоспалительное, отхаркивающее, противоанемическое, кровоостанавливающее, иммуномодулирующее, антиоксидантное действие.

Лекарственные формы	Производитель	Фармакологическое действие
Экстракт жидкий	ОАО «Гверская фармацевтическая фабрика».	Гемостатическое действие.
Крем	TrisCosmetic, Беларусь	Противовоспалительное действие.
Аллохол Таблетки, покр. оболочкой	ФАРМСТАНДАРТ- ТОМСКХИМФАРМ, ОАО	Желчегонное (холекиннетическое и холеретическое) средство, снижает процессы гниения и брожения в кишечнике. Усиливает секреторную функцию клеток печени, рефлекторно повышает секреторную и двигательную активность органов ЖКТ.
Бальзам «Первопрестольный» Эликсир д/приема внутрь	МОСКОВСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФАБРИКА, ЗАО (Россия)	Комбинированный препарат, оказывает спазмолитическое, отхаркивающее, желчегонное, противовоспалительное и седативное действие.
Желудочный сбор №3 Сбор порошок	ФИТО-БОТ, ООО (Россия)	Повышает аппетит. Способствует усилению выделения желудочного сока, оказывает слабительное, седативное, спазмолитическое, желчегонное и противовоспалительное действие.
Кардиотрон Р-р д/приема внутрь	ВИФИТЕХ, ЗАО (Россия)	Комбинированный препарат растительного происхождения. Обладает умеренным кардиотоническим и седативным действием, уменьшает возбудимость сердечной мышцы.
Полигемостат Порошок д/наружн. и местн. прим	ТЕХНОПАРК-ЦЕНТР, ООО (Россия)	Комбинированное гемостатическое средство для местного применения.
Простагут Форте Капсулы	Dr. WILLMAR SCHWABE, GmbH & Co.KG (Германия)	Комбинированное лекарственное средство растительного происхождения. Оказывает противовоспалительное, противоотечное, иммуномодулирующее, антипролиферативное и антиандрогенное действие.
Сбор слабительный №1 Сырье растительное – сырье измельченное	ИВАН-ЧАЙ, АО (Россия)	Комбинированный препарат растительного происхождения, оказывает слабительное действие.

Из этой таблицы можно сделать вывод, что рынок лекарственных препаратов из крапивы не очень обширен, особенно можно выделить суппозитории, рынок которых рассмотрен в таблице 3.

Таблица 3 – Рынок суппозитория на основе крапивы и ее экстрактов

Наименование	Производитель	Действующие вещества	Вспомогательные вещества	Фармакологическое действие
Фитосвечи фиторовые с крапивой суппозитории рект./вагин. №10	ООО Биота, Украина	Фитор (натуральные активные вещества и микроэлементы из перебродившего листа дуба), экстракт крапивы	ПЭГ 1500, ПЭГ 6000, ланолин; 1,2-пропиленгликоль.	Обладает противовоспалительным, бактерицидным, антиэкссудативным (противоотечным), репаративным (ранозаживляющее), антисептическим действием.
Эндогем №4 для мужчин, пантогематоген и крапива, 10 суппозитория	ООО «Пантопроект», Россия	экстракт крапивы, пантогематоген сухой С	Масло какао, ланолин, воск пчелиный, лецитин.	Выраженное адаптогенное, противовоспалительное, рассасывающее действие, улучшает микроциркуляцию и кровообращение органов малого таза, восстанавливает гормональный баланс и репродуктивные функции организма. Восстанавливает иммунитет, обладает противовоспалительной и противоотечной активностью, рассасывающим действием, улучшает половую функцию, повышает потенцию.
Простатидин Форте супп. для вагин. и ректал. применения №10	ПАО Монфарм, Украина	Спиртовой экстракт прополиса – 100 мг, масло семян тыквы – 200 мг, масло облепихи – 100 мг, СО2-экстракт крапивы двудомной – 50 мг.	твердый жир, полисорбат – 80	Способствует улучшению функционального состояния предстательной железы, семенных пузырьков и мочевого пузыря; улучшению микроциркуляции в тканях предстательной железы.

Наименование	Производитель	Действующие вещества	Вспомогательные вещества	Фармакологическое действие
Фитор бальзам с экстрактом крапивы свечи 2,3 г №10	Фитория, Украина	добавка диетическая ФИТОР, экстракт крапивы	ПЭГ-1500, ланолин, вода питьевая	Противовоспалительное, антиэкссудативное, регенеративное, гемостатическое (кровеостанавливающее), сосудокрепляющее, ранозаживляющее действие.
Проставитол свечи с масляным экстрактом крапивы шиповника и сульфатом цинка 10 шт	ТМ «Грин-Виза», Украина	Крапивы двудомной экстракт, Шиповника масляный экстракт, Цинка сульфат	Жировая основа	Приводит к уменьшению воспалительного процесса в предстательной железе, снятию болевого синдрома и чувства дискомфорта при мочеиспускании, повышает секреторную функцию простаты, способствует повышению потенции у мужчин, улучшает функционирование мочеполовой системы, нормализует общее состояние организма.
Фитосвечи с крапивой Эжоника	ЧП Бородатов, ТМ «Эжоника», Украина	полынь, аир, пустырник, тысячелистник, крапива, донник лекарственный, одуванчик, хвощ, 0,05 г. масляный экстракт тыквы, молибден, кремний, кобальт, ванадий, камедь, цинк, селен, дубильные вещества, проазулен, органические кислоты, холин, инозит, флавоноиды, фитонциды, сапонины, иридоиды, алкалоиды, белки, витамины А, Е, К, группы В	полиэтиленоксид, эфирные масла, жиры	Оказывает подавляющее патогенную микрофлору, а также имеет мощные иммуноповышающие, противоопухолевые и противомикробные свойства. Связывает и выводит из организма формальдегидные яды и фенольные яды, вырабатываемые патогенными микроорганизмами.

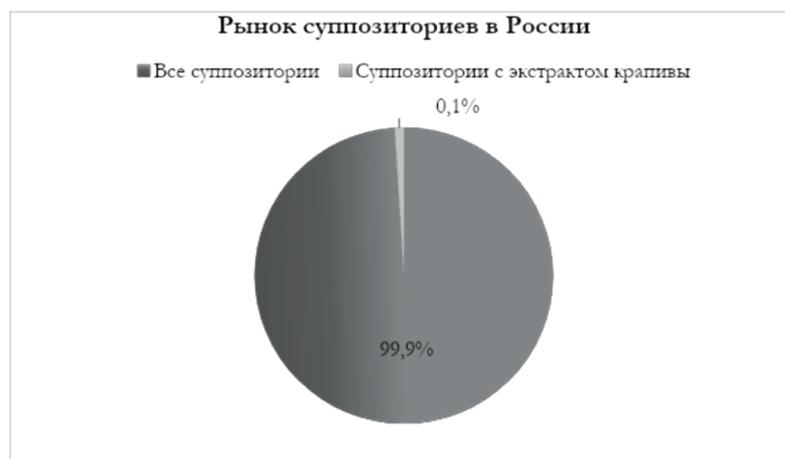


Рисунок. Рынок суппозитория на основе крапивы и ее экстрактов в России

К сожалению, как можно увидеть, в России и странах СНГ крайне мало суппозитория на основе крапивы и ее экстрактов [7].

Изучив лекарственные вещества, которые входят в состав листьев крапивы, можно сделать вывод, что это очень востребованное сырье, которое можно использовать в изготовлении различных лекарственных форм. Особое внимание в обзоре уделили суппозиториям с содержанием экстракта крапивы. Анализа рынка суппозитория показал: менее 1% из них содержит в своем составе экстракт крапивы, и меньшая часть от этой доли изготавливают на российских фармацевтических производствах.

Тема импортозамещения наиболее актуальна в настоящее время, в связи с западными санкциями против России. Поэтому важным аспектом является развитие данной лекарственной формы на фармацевтических производствах нашей страны.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 62.09.37 Растительное сырье
 62.09.99 Прочие виды биотехнологического сырья
 61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья
 61.45.39 Готовые лекарственные формы

ЛИТЕРАТУРА

1. Каухова И. Е., Минина С. А. Химия и технология фитопрепаратов. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 560 с.
2. Тринеева О. В., Воропаева С. В., Сливкин А. И. Выбор оптимальной системы для определения пигментов листьев крапивы двудомной методом ТСХ // Сорбционные и хроматографические процессы. 2013. Т. 13. № 2. С. 213-219.
3. Яцук В. Я., Чалый Г. А., Сошникова О. В. Биологически активные вещества крапивы двудомной // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2006. Т. 14. №1. С. 25-29. DOI:10.17816/PAVLOVJ2017130-41.
4. Ушанова В. М., Лебедева О. И., Репях С. М. Исследование влияния условий произрастания на химический состав крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) // Химия растительного сырья. 2001. № 3. С. 97-104.
5. Исайкина Н. В., Коломиец Н. Э., Абрамец Н. Ю., Марьин А. А. Исследование травы крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.), произрастающей в некоторых районах Европейской части России и Сибири // Химия растительного сырья. 2022. № 3. С. 127-138.
6. Кулаева О. Н. Восприятие и преобразование гормонального сигнала у растений // Физиология растений. 1995. Т. 42. № 4. С. 661-671.
7. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://www.grls.rosminzdrav.ru>. (Дата обращения: 09.02.2023)

SUMMARY

OVERVIEW OF THE MARKET OF MEDICINES FROM NETTLE

Medvedeva S.S., 3rd year student, Temnaya Y.A., 3rd year student

Scientific supervisor: Pivovarova N.S., Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor
 (ORCID: 0000-0003-3020-8526; ResearcherID: ADD-2428-2022)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: sofya.medvedeva@spcpcu.ru

The article presents a brief overview of the main medicinal substances contained in nettle, their pharmacological effects on the human body, as well as the practical use of nettle in the pharmaceutical industry. The basic information about nettles is given. Its role in the pharmaceutical industry is shown.

Keywords: *nettle, stinging nettle, nettle extract, suppositories, flavonoids, B vitamins.*

REFERENCES

1. Kaukhova I. E., Minina S. A. Chemistry and technology of phytopreparations. Moscow: GEOTAR-MED, 2004. 560 p. (In Russ).
2. Trineeva O. V., Voropaeva S. V., Slivkin A. I. Choice of the optimal system for the determination of pigments in the leaves of stinging nettle by TLC // Sorption and chromatographic processes. 2013. Vol. 13(2). P. 213-219. (In Russ).
3. Yatsyuk V. Ya., Chaly G. A., Soshnikova O. V. Biologically active substances of stinging nettle // Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlova. 2006. Vol. 14(1) P. 25-29. DOI:10.17816/PAVLOVJ2017130-41. (In Russ).
4. Ushanova V. M., Lebedeva O. I., Repyakh S. M. Study of the influence of growing conditions on the chemical composition of nettle (*Urtica dioica* L.) // Chemistry of vegetable raw materials. 2001. № 3. P. 97-104. (In Russ).
5. Isaikina N. V., Kolomiets N. E., Abramets N. Yu., Maryin A. A. Research of nettle herb (*Urtica dioica* L.), growing in some areas of the European part of Russia and Siberia // Chemistry of vegetable raw materials. 2022. № 3. P. 127-138. (In Russ).
6. Kulaeva O. N. Perception and transformation of the hormonal signal in plants // Physiology of plants. 1995. Vol. 42(4). P. 661-671. (In Russ).
7. State register of medicines. Available at: <https://www.grls.rosminzdrav.ru>. (Accessed: 09.02.2023)

УДК 615.242

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ОПОЛАСКИВАТЕЛЯ ДЛЯ ПОЛОСТИ РТА НА ОСНОВЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЭФФЕКТАМИ

Миляева А.С., студ. 4 курса

Руководитель: Тимошенко Е.Ю., старший преподаватель

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

308009, Белгород, ул. Победы, д.85, Российская Федерация

E-mail: 1366402@bsu.edu.ru, timoshenko@bsu.edu.ru

В данной статье отражены результаты исследования по актуальности изготовления ополаскивателя для полости рта, а также результаты разработки состава и технологии ополаскивателя для полости рта на основе эфирных масел с антибактериальным и противовоспалительным эффектами.

Ключевые слова: *ополаскиватель для рта, эфирные масла, эфирное масло розы, эфирное масло шалфея, воспаления полости рта.*

Воспалительные заболевания полости рта – нарушение защитных функций слизистой оболочки полости рта в результате травматического либо инфекционного воздействия на неё. Изменение образа жизни людей в последние десятилетия привело к увеличению физической и умственной нагрузки на человеческий организм, что также оказывает своё влияние на состояние слизистой оболочки ротовой полости [1].

Среди всех воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта наибольшее распространение имеют пульпит, гингивит, стоматит, периодонтит и пародонтит. Они не только доставляют сильный дискомфорт, но и могут привести к потере зубов и появлению серьёзных осложнений. Есть много факторов, которые могут стать причинами данных заболеваний [4]. Самыми распространёнными среди них являются:

- неправильное питание;
- наследственность;
- курение;
- алкоголь;
- гормональный фон;
- заболевания эндокринной системы;
- халатность в отношении лечения зубов;
- нехватка денежных средств для ухода и лечения полости рта;
- плохая гигиена.

Цель. Разработка состава и технологии ополаскивателя для полости рта с антибактериальным и противовоспалительным эффектами на основе эфирных масел.

Материалы и методы. Материалом исследования стал ополаскиватель для полости рта на основе эфирных масел.

При написании статьи использованы следующие методы:

- статистическое наблюдение
- описательный
- сравнительный
- опросный

Нами были выбраны в качестве действующих веществ эфирное масло розы, которое обладает антисептическим, противовирусным, противогрибковым, противовоспалительным и вяжущим свойствами, а также эфирное масло шалфея, обладающее тонизирующим, антисептическим, противовоспалительным, спазмолитическим, успокаивающим действием.

Результаты и обсуждение. В целях изучения данных о состоянии полости рта и используемых средствах гигиены, нами был проведён опрос среди студентов 1-4 курсов различных факультетов НИУ БелГУ о методах ухода за полостью рта. В результате опроса респондентов было установлено, что основная масса респондентов пользуется только зубной щёткой, при этом некоторые признались, что чистят зубы только по утрам, а иногда и вовсе могут забыть об этом. Средства дополнительной гигиены полости рта особой популярностью не обладают, однако небольшое количество респондентов ими всё же пользуется. Кто-то делает это после каждой чистки зубов, кто-то – когда вспомнит о том, что это нужно сделать. Многие опрошенные объяснили отсутствие ополаскивания зубов в ежедневном уходе тем, что это, на их взгляд, будет дорого, но должного эффекта не принесёт.

Ополаскиватель для рта способен проникать в места, недоступные зубной щётке, удалять остатки еды и другие загрязнения [2]. Благодаря этому обеспечивается наибольшая защита зубов и дёсен от бактерий и вирусов. Так как ополаскиватель представляет собой раствор, он обладает определёнными преимуществами и недостатками.

Преимущества растворов:

- Широкий спектр использования
- Простота приготовления
- Простота использования
- Высокая биодоступность
- Возможность корректировать органолептические свойства

Недостатки растворов:

- Возможность загрязнения микроорганизмами
- Неудобство транспортировки из-за некомпактной упаковки
- Возможность гидролиза лекарственных веществ

Было разработано три модельные смеси с разным составом. В состав первой модельной смеси вошло эфирное масло мяты перечной, вторая модельная смесь была изготовлена с добавлением эфирных масел чайного дерева и тимьяна, а третья модельная смесь – с добавлением эфирного масла розы и эфирного масла шалфея. Помимо эфирных масел в состав вошли вода очищенная и спирт этиловый 96% для обеспечения наилучшего растворения эфирных масел и удобства применения ополаскивателя.

Эфирное масло мяты перечной применяется в народной медицине благодаря своей доступности и простоте использования. Ему свойственны антисептические и антибактериальные свойства, противомикробные и антиоксидантные свойства, а также облегчение дыхания, уменьшение боли и освежающий аромат [3].

Эфирное масло чайного дерева благодаря своему составу оказывает антисептический, противовоспалительный и противовирусный эффекты.

Эфирное масло тимьяна обладает фунгицидным и бактерицидным действием.

Эфирное масло розы обладает антисептическим, противовирусным, противогрибковым, противовоспалительным и вяжущим свойствами.

Эфирное масло шалфея обладает тонизирующим, антисептическим, противовоспалительным, спазмолитическим, успокаивающим действием [5].

Технология изготовления данного ополаскивателя: в подставку отмеряют этиловый спирт в соответствии с количеством эфирных масел, производят растворение эфирных масел, добавляют воду очищенную и перемешивают до однородности.

Изготовленные модельные смеси для определения наиболее предпочтительной лекарственной формы были предложены для тестирования респондентам. Респонденты оценивали модельные смеси на основе их органолептических свойств (запах, вкус), реологических свойств (консистенция) и однородности. Результаты опроса представлены в таблице.

Таблица – Результаты опроса респондентов

п\п	Варианты состава	Требования, предъявляемые к модельным смесям (в % соотношении)		
		Органолептические свойства (цвет, запах)	Реологические свойства (консистенция)	Однородность
1	Модельная смесь №1	15%	30%	23%
2	Модельная смесь №2	30%	33%	28%
3	Модельная смесь №3	55%	37%	49%

На основании данных опроса респондентов, представленных в таблице, был сделан следующий вывод: наиболее предпочтительной является лекарственная форма, изготовленная с использованием модельной смеси №3. По словам респондентов, запах розы был приятным и в то же время выделялся на фоне привычных мятных ополаскивателей.

Подробное описание физико-химических свойств выбранных компонентов:

Вода очищенная (*Aqua purificata*) – прозрачная бесцветная жидкость, не имеющая ни вкуса, ни запаха. pH от 5,0 до 7,0.

Эфирное масло розы (*Olea Rosae*) – прозрачная маслянистая жидкость с характерным приятным ароматом, испаряется при комнатной температуре. Практически не растворима в воде. Растворима в этиловом спирте.

Эфирное масло шалфея (*Olea Salviae*) – прозрачная маслянистая жидкость, светло-желтого или зеленоватого цвета.

Подробное описание фармакологических свойств выбранных компонентов:

Эфирное масло розы (*Olea Rosae*) – благодаря своему химическому составу, обладает антибактериальным, противовоспалительным, радиопротекторным и антиканцерогенным действиями. Эфирное масло розы своим ароматом благоприятно влияет на состояние нервной системы, выравнивает психоэмоциональное состояние и нормализует психофизические функции организма.

Эфирное масло шалфея (*Olea Salviae*) – за счёт своего химического состава способно оказывать противомикробное и противовоспалительное действие. Кроме того, обладает кровоостанавливающим и обеззараживающим эффектами.

Заключение. В результате проведённых исследований было выявлено, что эфирное масло розы и эфирное масло шалфея оказывают антибактериальный и противовоспалительный эффекты. Был разработан ополаскиватель для полости рта, в состав которого входят эфирное масло розы и эфирное масло шалфея.

Способ применения: перед применением взбалтывать. Людям, испытывающим болезненные ощущения при попадании холодных жидкостей в ротовую полость, рекомендуется предварительно прогреть раствор в руках.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.29.55 Стоматология и челюстно-лицевая хирургия

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов Р. М., Ализаде А. Р., Ибрагимова Л. К., Гамзаев Б. М. Состояние стоматологического статуса взрослого населения в зависимости от наличия заболеваний слизистой оболочки полости рта // Проблемы стоматологии Actual problems of stomatology. 2013. N 5. С. 18-20.
2. Млечко Е. А., Сагалаев В. А. Гигиеническая оценка влияния средства для полоскания полости рта на основе эфиромасличного растения шалфея сухостепного *Salvia tesquicolaklok*. Et. ped. (Lamiaceae) // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2013. Т. 15. N 3(2). С. 751-753.
3. Чуманский Л. И., Ковальская И. А., Дерий Э. К. Эфирные масла в медицинской практике // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. N 2. С. 71-76.
4. Документ для обсуждения ВОЗ (версия от 9 августа 2021 г.). Проект глобальной стратегии в отношении здоровья полости рта // Всемирная организация здравоохранения. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/russian_212414_eb150_-_annex_3_global_strategy_on_oral_health-ru-\(1\).pdf?sfvrsn=da7025eb_5](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/russian_212414_eb150_-_annex_3_global_strategy_on_oral_health-ru-(1).pdf?sfvrsn=da7025eb_5) (Дата обращения: 25.02.2023)
5. Пономарёва Е. И., Молохова Е. И., Хохлов А. К. Применение эфирных масел в фармации // Современные проблемы в науке и образовании. 2015. N 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21156> (Дата обращения: 25.02.2023)

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF HYGIENIC LIPSTICKS
BASED ON CHAMOMILE AND MINT EXTRACTMilyaeva A.S., 4th year student

Scientific supervisor: Timoshenko E.Y., senior lecturer

Belgorod State National Research University

85, Pobedy St., Belgorod, 308009, Russian Federation

E-mail: 1366402@bsu.edu.ru, timoshenko@bsu.edu.ru

This article reflects the results of a study on the relevance of the manufacture of mouthwash, as well as the results of the development of the composition and technology of mouthwash based on essential oils with antibacterial and anti-inflammatory effects.

Keywords: *mouthwash, essential oils, rose essential oil, sage essential oil, oral inflammation.*

REFERENCES

1. Mamedov R. M., Alizade A. R., Ibragimova L. K., Gamzaev B. M. The state of the dental status of the adult population depending on the presence of diseases of the oral mucosa // Problems of dentistry Actual problems of stomatology. 2013. N 5. P. 18-20. (In Russ).
2. Mlechkо E. A., Sagalaev V. A. Hygienic assessment of the effect of mouthwash based on the essential oil plant of dry steppe sage *Salvia tesquicolaklok*. Et won. (Lamiaceae) // Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2013. Vol. 15(3(2)). P. 751-753. (In Russ).
3. Chumansky L. I., Kovalskaya I. A., Deriy E. K. Essential oils in medical practice // Bulletin of physiotherapy and balneology. 2018. N 2. P. 71-76. (In Russ).
4. WHO Discussion Paper (version dated 9 August 2021). Draft global strategy for oral health. WHO discussion paper // World Health Organization. Available at: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/russian_212414_eb150_-_annex_3_global_strategy_on_oral_health-ru-\(1\).pdf?sfvrsn=da7025eb_5](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/russian_212414_eb150_-_annex_3_global_strategy_on_oral_health-ru-(1).pdf?sfvrsn=da7025eb_5) (Accessed: 25.02.2023) (In Russ).
5. Ponomareva E.I., Molokhova E.I., Khokhlov A.K. The use of essential oils in pharmacy // Modern problems in science and education. 2015. N. 4. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21156> (Accessed: 25.02.2023) (In Russ).

УДК 661.16.035.1

РЕГЕНЕРИРУЮЩИЕ КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПЕПТИДОВ

Миронова А.А., студ. 4 курса (ORCID 0009-0000-7449-7302)

Руководитель: Басевич А.В., канд. фарм. наук, доцент (ORCID 0000-0002-6864-6794)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alena.mironova@spcru.ru

Произведен анализ косметических средств на основе пептидов класса «люкс», обладающих регенерирующими свойствами, произведена выборка из различных брендов и их линеек по уходу за кожей и сделан вывод.

Ключевые слова: *регенерирующие увлажняющие средства, пептиды в косметике.*

В настоящее время на качество жизни сильно оказывает влияние внешний облик человека, а именно состояние его кожи и ощущение молодости. Поэтому, вместе с привычными косметическими средствами, которые предназначены

для увлажнения, защиты, питания сейчас большое распространение получила уходовая косметика, наносимая на кожу в косметологических кабинетах, и включающая в себя системный многокомпонентный уход. Как правило, этот уход состоит из масок, пилингов, сывороток, кремов. Ряд из них включают в себя биологически активных комплексы веществ с доказательной эффективностью. Одним из направлений данных средств по уходу, являются регенерирующие косметические средства. Эффект регенерации может быть достигнут за счет наличия в составе гиалуроновой кислоты, коллагеназы, цинка, аминокислот, масел зародышей пшеницы, виноградных косточек, экстракта ламинарии, тыквы.

Кремы со свойствами регенерации кожи стали популярны в индустрии красоты благодаря исследованиям, проведенным в середине 20 века. В 1940-х годах фармацевт Роберт Шульц изобрел крем для ухода за кожей, который содержал витамин Е и масло жожоба, чтобы помочь восстановить поврежденную кожу. Крем получил название «Eucerin» и стал популярным среди людей, страдающих различными кожными проблемами. В 1950-х годах исследователи начали изучать свойства глюконолактона, кислоты, которая имеет свойства увлажнять и регенерировать кожу. В 1960-х годах глюконолактон был использован в кремах для лица и тела, что стало новым прорывом в области ухода за кожей. В 1970-х годах научные исследования показали, что кремы, содержащие альфа-гидроксикислоты (АНА), могут помочь уменьшить морщины и повысить упругость кожи. Кремы с АНА стали очень популярными в 1990-х годах, когда производители косметических средств начали активно рекламировать их регенерирующие свойства. В 2000-х годах научные исследования продолжались, и были изучены свойства пептидных соединений, которые могут помочь увеличить выработку коллагена и улучшить упругость кожи. Сегодня кремы с пептидными соединениями широко используются в косметической индустрии. В целом, история создания кремов со свойствами регенерации кожи является историей научных исследований и поиска новых ингредиентов, которые могут помочь улучшить здоровье кожи и восстановить ее структуру. Сегодня косметическая индустрия продолжает искать новые ингредиенты и формулы, которые могут помочь улучшить качество кожи и сделать ее более здоровой и красивой.

Одним из современных направлений развития уходовой косметики является включение в ее состав пептидных соединений, за счет их способности стимулировать регенерацию кожи. Пептиды – это короткие цепочки аминокислот, которые играют важную роль в многих биологических процессах, в том числе в образовании коллагена и эластина – белков, которые составляют основу кожи. Впервые пептиды были использованы в косметике в 1990-х годах, когда ученые обнаружили, что они могут ускорять процессы регенерации кожи и способствовать ее омоложению. Первыми пептидами, использованными в косметике, были пептиды, полученные из коллагена и эластина. Использование пептидов на основе коллагена и эластина помогает укрепить кожу и увеличить ее упругость.

В настоящее время используются пептиды как растительного происхождения, так и животного, в том числе пептиды насекомых, рыб и моллюсков.

Средства, содержащие пептидные соединения, могут помочь восстановить поврежденную кожу и улучшить ее вид. Они могут использоваться для борьбы с морщинами, улучшения текстуры кожи и повышения ее упругости. Вот несколько примеров пептидных соединений, которые используются в косметических средствах для регенерации кожи:

- матриксин является пептидным соединением, которое стимулирует синтез коллагена и гликозаминогликанов, важных компонентов кожи. Он также помогает укреплять сосуды и уменьшать воспаление, что может помочь уменьшить покраснение кожи и улучшить ее текстуру;
- пептиды медузы – это новое поколение пептидных соединений, которые могут помочь улучшить эластичность кожи. Они работают, увеличивая выработку эластина и коллагена, что помогает уменьшить морщины и повысить упругость кожи;
- пептиды бактерии *Bacillus subtilis* помогают улучшить регенерацию кожи и стимулируют выработку новых клеток. Они также помогают уменьшить видимость темных кругов под глазами и улучшить текстуру кожи;
- пептиды сои – это еще одно популярное пептидное соединение, которое используется в косметических средствах для регенерации кожи. Они помогают стимулировать выработку коллагена и улучшают упругость кожи;
- аргирелин – это пептид, который помогает расслабить мышцы, что может уменьшить появление мимических морщин в области глаз и лба;
- куперзин – это пептид, который может увеличить уровень гиалуроновой кислоты в коже, что поможет сохранить ее увлажненной и здоровой;
- синтактический пептид-6 – это пептид, который может помочь улучшить микроциркуляцию крови в коже, что может уменьшить темные круги под глазами и признаки усталости;
- олигопептид-34 – это пептид, который может помочь улучшить выработку коллагена и эластина, что в свою очередь может уменьшить морщины и увеличить упругость кожи;
- тетрапептид-7 – это пептид, который может помочь уменьшить воспаление в коже, что может привести к уменьшению покраснения и раздражения.

Востребованность регенерирующих косметических средств в первую очередь связано с увеличением возраста жизни и активной социальной роли пожилых людей, их роли в обществе. Вместе с тем с возрастом изменяется физиология человека, в том числе и внешний вид кожи. Стареющая кожа кажется сухой и утратившей упругость, она нуждается в увлажнении, питании и особом уходе. Питание и увлажнение – два важных, но отличающихся аспекта ухода за кожей. Питание – это история про регенерацию, метаболические процессы в коже, борьбу с возрастными изменениями, а увлажнение – про наполненность кожи необходимой влагой. Одним из направлений регенерирующим косметических средств является anti-age косметика, которая создана с целью замедлить естественные процессы старения кожи и улучшить ее состояние. Первое знакомство с косметикой anti-age может состояться в 25 лет, потому что в этом возрасте постепенно замедляется синтез коллагена и эластина. Но оптимальным, по мнению многих дерматологов, является применение такой косметики с 35 лет.

Говоря о барьерных свойствах кожи у пожилых людей, следует иметь в виду еще две ее особенности:

- 1) Снижение секреторной активности кожных желез и связанный с этим дефицит кожного сала.
- 2) Уменьшение содержания в роговом слое компонентов натурального фактора, играющих важную роль в поддержании водного баланса рогового слоя.

Регулярный косметический уход, направленный на восстановление и поддержание барьерной функции кожи, в пожилом возрасте обязателен. Полезными компонентами косметических средств будут те ингредиенты, которые восполняют дефицит их аналогов в роговом слое:

- 1) смесь физиологических липидов (церамиды, холестерин, ненасыщенные жирные кислоты) – для укрепления липидного барьера
- 2) сквалан и воски (можно растительных) – для имитации кожного сала с целью смягчения и дополнительной защиты.
- 3) компоненты натурального увлажняющего фактора (свободные аминокислоты, мочевины, молочная кислота, пироглютамат натрия) – для коррекции возрастного дефицита натурального увлажняющего фактора в роговом слое и усилении его водоудерживающего потенциала [1].

Сегодня косметические средства на основе пептидов стали очень популярными, и не случайно. Их актуальность обусловлена тем, что они способны ускорить процессы регенерации кожи и помочь ей сохранять молодость и красоту.

Одной из главных причин старения кожи является ее потеря коллагена и эластина. Косметические средства на основе пептидов, полученных из этих белков, помогают восстановить уровень коллагена и эластина в коже, что способствует ее омоложению и уменьшает появление морщин [2].

Эти и другие пептиды могут использоваться в косметических средствах для ухода за кожей лица, шеи и декольте, чтобы помочь бороться с признаками старения и сохранить здоровую и упругую кожу.

В таблице представлены ведущие бренды косметических средств класса «люкс».

Таблица – Состав косметических средств класса «люкс»

№ п/п	Название бренда	Серия включает в себя:	Действие	Биологически активные компоненты
1	GERnétic International (Франция)	Концентрированная восстанавливающая сыворотка, Омолаживающий дневной крем, Ночной крем с омолаживающим эффектом	Активно действует на усталую кожу, придает жизненные силы, способствует синтезу волокон дермы.	активный экстракт из <i>Thermus Thermophilus</i> , концентрат из пептидов и минеральных солей, масло карите
2	SKEYNDOR (Испания)	Крем-Филлер Для Кожи Вокруг Губ, Сыворотка-Филлер, Крем-Филлер, Эмульсия-Филлер	предназначен для расслабления мимических мышц и заполнения глубоких морщин. Может использоваться для продления действия инъекционных методик или как их альтернатива.	Активные ингредиенты: каприльный/капричный триглицерид, экстракт акмеллы, экстракт семени кунжута, экстракт артемии, экстракт корня анемарены асфиделонидной, пантенол, пальмитоил гексапептид-52, пальмитоил гептапептид-18, глюкоманан, токоферол, токоферол ацетат, аскорбиновая кислота, масло карите, бакучиол, воск пчелиный, глицолевая кислота, молочная кислота.
3	Janssen Cosmetics (Германия)	Укрепляющий лифтинг-крем	Мгновенно повышает плотность кожи, разглаживает морщины, увлажняет	Морской коллаген, экстракт цветков граната, высокомолекулярная гиалуроновая кислота, масло макадамии, витамин E
4	G-DERM (Россия)	Крем-гель для кожи вокруг глаз, ночной крем, питательный крем, дневной крем, антивозрастная сыворотка	Стимулируют глубокое восстановление кожи на клеточном уровне	Гиалуроновая кислота и пептидный комплекс
5	ARCAVA German Cosmetics (Германия)	Крем для кожи лица	Увлажняет, смягчает кожу, повышает эластичность, успокаивает раздраженную кожу	Масло ши, миндаля, гиалуроновая кислота, витамин E, аллантоин
6	Salon de Flouveil (Япония)	Массажный очищающий крем, питательная эмульсия-молочко, лосьон, восстанавливающий крем	Восстанавливает регенерацию клеток, коллагеновые и эластиновые волокна. Разглаживает морщинки. Улучшает микроциркуляцию и лимфооток. Восполняет натуральный увлажняющий фактор, разглаживает мелкие морщинки и уменьшает глубину ярко выраженных глубоких морщин. Замедляет старение клетки.	Гиалуроновая кислота, экстракт клевера лугового, экстракт хлореллы, экстракт воробейника краснокорневого, экстракт шалфея, экстракт морских водорослей, аланин, аргинин, глицин.

№ п/п	Название бренда	Серия включает в себя:	Действие	Биологически активные компоненты
7	Asap (Австралия)	Сыворотка Skincare Super A+ Serum	Способствует обновлению клеток кожи и выработке коллагена, эластина, увлажняет и улучшает комфорт кожи	Ретинол, биомиметический трипептид, гиалуроновая кислота, токоферилацетат, экстракт листьев цеструма латифолиума
...
28	pHformula (Испания)	Восстанавливающий защитный крем для век, восстанавливающая сыворотка	Помогает предотвратить появление морщин	Пептидный комплекс, перамиды, миндальная кислота, ниацинамид
29	PLEYANA (Россия – Швейцария)	Регенерирующий крем, Бальзам регенерирующий	Устраняет шелушение и покраснение, кожа приобретает ровный и здоровый цвет.	Масло Жожоба, Масло Зеленого Кофе, Масло Крамбе, Ретинол в Молекулярной Пленке 0,01%
30	Librederm Collagen Либридерм	Крем лица на ночь и утро; рук; век; области шеи и декольте	Средства увлажняют, регенерируют и уплотняют кожу, отчего разглаживаются мелкие морщины, четче обозначается овал лица. Кремы предохраняют от негативного влияния окружающей среды, не дают влаге испаряться с поверхности	Коллаген, витамин е, косметическая основа, сквален, мочевины, миндаль, бета-ситостерол, масло ши

Заключение. На основании анализа косметических средств класс «люкс», представленных в таблице можно сделать следующие выводы:

- мало отечественных косметических брендов класса «люкс»
- наименования изделий у всех содержат как правило близкий набор средств, таких как дневной крем, ночной крем, сыворотка, филлер.

- каждая серия содержит в себе либо пептиды, либо гиалуроновую кислоту.

Таким образом, разработка современной косметической уходовой линии на основе высокотехнологичных биологически активных компонентов является актуальной и обоснованной.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.47.35 Химическая технология. Химическая промышленность. Косметика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марголина А. А., Эрнандес Е. И. Новая косметология. Косметические средства: ингредиенты, рецептуры, применение. Москва : Косметика и Медицина, 2022. 528 с.

2. Барретт-Хилл Ф. Косметическая химия для косметологов и дерматологов. Москва : Косметика и Медицина, 2017. 232 с.

SUMMARY

REGENERATING COSMETICS BASED ON PEPTIDES

Mironova A.A., 4th year student (ORCID: 0009-0000-7449-7302)

Scientific supervisor: **Basevich A.V.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, docent (ORCID: 0000-0002-6864-6794)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: alena.mironova@spcpcu.ru

An analysis of cosmetic products based on luxury peptides with regenerating properties was performed, a sample of different brands and their skincare lines was made and a conclusion was drawn.

Keywords: *regenerating moisturizers, peptides in cosmetics.*

REFERENCES

1. Margolina A. A., Hernandez E. I New cosmetology. Cosmetics: ingredients, formulations, application. Moscow : Cosmetics and Medicine, 2022. 528 p. (In Russ).

2. Barrett-Hill F. Cosmetic chemistry for cosmetologists and dermatologists. Moscow : Cosmetics and medicine, 2017. 232 p. (In Russ).

УДК 66.011

АНАЛИЗ ИСХОДНЫХ ДАННЫХ И РАЗРАБОТКА АППАРАТУРНЫХ СХЕМ ПРОЦЕССОВ СИНТЕЗА ДИМЕТИЛОВОГО ЭФИРА ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ И ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕССА**Миронова И.С.**, магистр 1 года обученияРуководитель: **Сорокин В.В.**, канд. фарм. наук., зав. каф. ПАХТ (ORCID: 0000-0002-7262-0941)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: mironova.irina@spcru.ru

В данной работе рассмотрены физико-химические свойства диметилового эфира, применение его в промышленности, основные способы получения диметилового эфира. Построены аппаратурные схемы получения диметилового эфира, необходимые для проведения процесса моделирования рассмотренных технологий.

Ключевые слова: диметиловый эфир, применение диметилового эфира, получение диметилового эфира, актуальность диметилового эфира, ДМЭ, метанол, синтез-газ.

В настоящее время закупка ДМЭ стала затруднительной из-за напряженной ситуации на мировом рынке, поэтому разработка производства по получению ДМЭ высокой степени очистки является актуальной задачей. К тому же наличие локального производства ДМЭ гарантирует доступность качественного и высокотехнологичного ингредиента для отечественных производителей продукции и позволяет существенно улучшить качество и потребительские свойства своего товара [1].

Целью и задачами данной работы является построение аппаратурных схем (моделей процесса) и определение начальных данных, необходимых для проведения процесса моделирования технологии синтеза эфира.

Диметиловый эфир (ДМЭ) представляет собой органическое соединение с формулой, представленной на рисунке 1. ДМЭ является простейшим эфиром [2]. В стандартных условиях это горючий газ без цвета и запаха. При смешивании с воздухом может привести к образованию взрывоопасной смеси, которая легко воспламеняется и взрывается при воздействии тепла, огня, пламени или окислителя [3]. По физическим свойствам ДМЭ аналогичен сжиженным нефтяным газам и, соответственно, может храниться в тех же условиях, легко транспортируется [4].

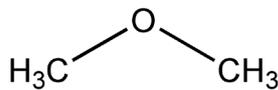


Рисунок 1. Структурная формула ДМЭ

ДМЭ нашёл широкое применение в качестве метилирующего и алкилирующего агента, хладагента, пенообразователя, растворителя, выщелачивающего агента, экстрагента, анестетика, топлива и заменитель аэрозоля – фреона. Кроме того, ДМЭ широко применяется как пропеллент в аэрозольных баллонах, в качестве топлива или добавки к топливу для улучшения экологических показателей выхлопа дизельных двигателей [5].

Диметиловый эфир может быть получен из различных видов сырья, таких как природный газ, уголь или биомасса [6]; а также может быть переработан в ценные побочные продукты, такие как водород в качестве устойчивой энергии будущего [7].

В настоящее время ДМЭ может быть получен двумя различными способами: первый, называемый непрямым путем, использует полученный метанол для ускорения его дегидратации; второй способ известен как прямой путь, при котором ДМЭ получают в одну стадию с использованием бифункциональных катализаторов [8].

Одним из основных этапов синтеза ДМЭ является получение синтез-газа, который представляет собой смесь водорода и монооксида углерода и производится промышленным путем из углеводородного топлива – обычно природного газа – либо путём парового риформинга (ПР), либо газификации [7].

Первым способом ДМЭ получают из синтез-газа в двухступенчатом процессе, в котором метанол получают из синтез-газа, очищают и затем преобразовывают в ДМЭ в другом реакторе. Модель технологического процесса представлена на рисунке 2.

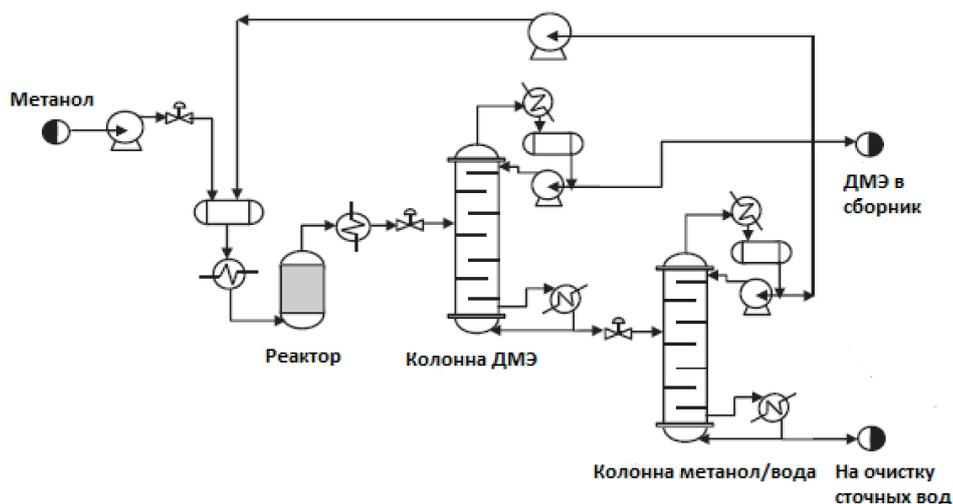


Рисунок 2. Аппаратурная схема процесса получения ДМЭ из метанола

Дегидратацию метанола предпочтительнее проводить при более низких температурах, так как это экзотермическая реакция, а образование побочных продуктов, таких как этилен, монооксид углерода, водород и/или кокс, происходит при значительно более высоких температурах.

Этот способ для синтеза ДМЭ – основной процесс для производства ДМЭ в Китае и других странах [9].

С целью уменьшения единиц оборудования предложено использовать комбинированный катализатор, сочетающий в единой грануле компоненты для синтеза метанола и его дегидратации [9].

Процесс проводят следующим образом: в реакторе идёт образование метанола с его одновременной дегидратацией в ДМЭ, далее идет стадия разделения этих продуктов с учетом значительной разницы в температуре кипения ДМЭ (-28 °С), метанола (56 °С) и воды (100 °С) ректификацией или последовательной конденсацией [10]. Схема процесса представлена на рисунке 3.

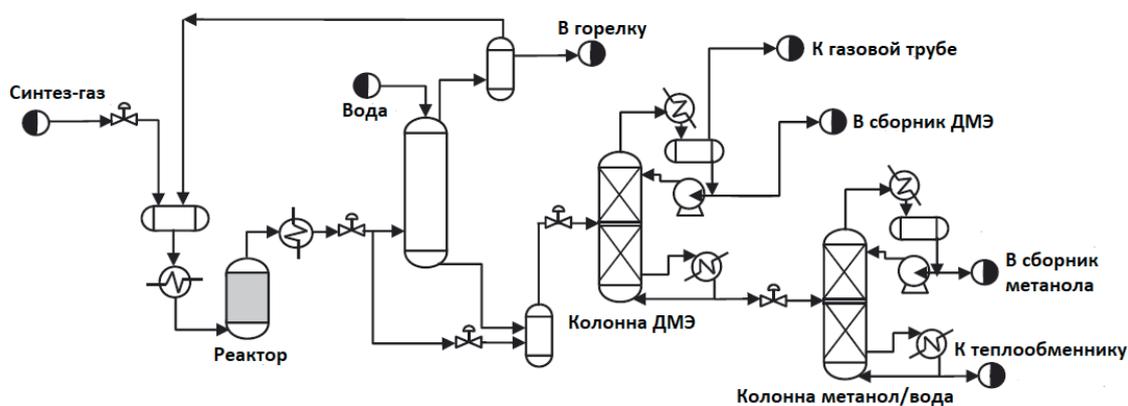


Рисунок 3. Аппаратурная схема процесса получения ДМЭ из синтез-газа

Общая реакция процесса является высокоэкзотермической, и, следовательно, температуру процесса следует должным образом контролировать, чтобы избежать утечек. Несмотря на то, что метод прямого синтеза приводит к минимальным потерям природного газа, это одна из самых сложных химических реакций конверсии метана [10]. Операционные блоки химического машиностроения обычно используются для разделения и очистки ДМЭ в процессе синтеза. Посредством абсорбции, мгновенной дистилляции удаляются H_2 , N_2 , CH_4 и CO_2 ; извлекается метанол и получается конечный продукт ДМЭ. Более того, поскольку синтез метанола является термодинамически ограниченным процессом, потребление метанола в последующей реакции с образованием ДМЭ сдвинет равновесие синтеза метанола в сторону более высокой конверсии метанола. Разделить ДМЭ и CO_2 становится труднее, когда в системе присутствует метанол [7]. Таким образом, в предлагаемом методе метанол и вода, полученные в результате одностадийной реакции, сначала конденсируются, а затем абсорбируются водой; наконец, поток жидкости, содержащий ДМЭ, перегоняется для получения конечного продукта ДМЭ. Такой процесс разделения применяется для получения ДМЭ высокой степени очистки.

Установки получения ДМЭ из синтез-газа применяются в Японии («НКК»), Дании («Haldor Topsoe»), Европе и Азии [10].

По сравнению с процессом дегидратации метанола для синтеза ДМЭ прямой процесс обеспечивает более высокое преобразование CO и простую конструкцию реактора, что приводит к значительным уменьшениям затрат на производство ДМЭ. Однако процесс выделения ДМЭ высокой степени чистоты является относительно сложным из-за присутствия непрореагировавшего синтез-газа и образующегося CO_2 в одностадийном процессе синтеза [11].

Кроме того, из-за сдвига реакции вода-газ, при которой расходуется стехиометрическое количество CO с образованием CO₂ и водорода, синтез ДМЭ напрямую из синтез-газа мало подходит для коммерческих целей. Обычно, процесс получения синтез-газа для получения ДМЭ является энергозатратным и выделяющим при проведении процесса парниковый газ [8]. Для этого желательнее применять более энергоэффективные и экологически безопасные проектные решения. Эти процессы включают встраивание линии синтеза ДМЭ с блоком установок риформинга углеводородов, рециркуляции и валоризации побочного продукта CO₂. Применение стандартного процесса пока не является промышленно приемлемым из-за низкой преобразования CO₂, низкого выхода ДМЭ и селективности процесса. Сочетание баланса ограниченной реакции с селективным удалением H₂O позволяет увеличить преобразование CO₂ и может быть интересным и эффективным способом обойти термодинамические ограничения синтеза ДМЭ [12].

В соответствии с новым методом, ДМЭ может быть синтезирован из метана посредством двухстадийного процесса, в котором метилгалогенид (обычно CH₃Cl или CH₃Br) получают в результате реакции окислительного бромирования метана в присутствии галогенида водорода и кислорода на катализаторе Rh-SiO₂. На второй стадии метилгалогенид дополнительно гидролизуют до ДМЭ на катализаторе из хлорида металла на основе кремнезема (диоксида кремния) [13]. Основным побочным продуктом этого процесса является метанол, в то время как главной проблемой, вызванной гидролизом органических галогенидов, является коррозия. Исследовали проводили гидролиз бромистого метила, применяя ПВП (поливинилпирролидон) в качестве нового катализатора в реакторе периодического действия. Применение этого катализатора в качестве потенциального многоразового твердого аминного катализатора показало максимальную эффективность в улавливании HBr твердым ПВП. Главным преимуществом этого процесса является то, что полимер может быть легко восстановлен и повторно использован без уменьшения активности [14].

Диметиловый эфир также может быть получен путем окислительного карбонилирования бромистого метила. Катализатором этого процесса может быть либо SbF₅/графитовый, либо металлооксидный катализатор. Первый вырабатывает этилацетат в качестве побочного продукта, в то время как второй вырабатывает метиловый спирт [15].

Таким образом, рассмотрены различные возможные технологии получения диметилового эфира на основе различных компонентов, построены аппаратные схемы, необходимые для построения моделей и дальнейшей оптимизации технологических процессов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность
- 61.01.00 Общие вопросы химической технологии и химической промышленности
- 61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств
- 61.55.09 Сырье и вспомогательные материалы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пропеллент для аэрозолей – диметиловый эфир (ДМЭ) – от отечественного производителя ООО «ДМЭ Аэрозоль» // РПКА: сайт. URL: <https://pcar.ru/news/1357#:~:text=ДМЭ%20-%20бесцветный%2C%20химически%20инертный%20газ,аэрозолей%20и%20лаков%20для%20волос> (Дата обращения: 26.02.2023).
2. Dimethyl ether. // Merck KGaA: website. Available at: <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/substance/dimethylether4607115106> (Accessed: 26.02.2023).
3. Zhang B., Ng H. D. An experimental investigation of the explosion characteristics of dimethyl ether-air mixtures // Energy. 2016. Vol. 107. P. 1-8
4. Мусич П. Г., Курина Л. Н., Восмериков А. В. Катализаторы прямого получения диметилового эфира из синтез-газа // Катализ в химической и нефтехимической промышленности. 2014. N 6. С. 33–37.
5. Черняховская Ю. В., Юданов С. В. Диметиловый эфир (ДМЭ) как топливо для автотранспорта // Альтернативное топливо. 2015. N 8 (101). С.22- 25.
6. Рашидов А. В., Мирзаев С. С. ДМЭ – экологически чистое дизельное топливо // Наука и образование сегодня. 2016. N 3(4). С.10-12.
7. Azizi Z. [et al]. Dimethyl ether: A review of technologies and production challenges // Chemical Engineering and Processing. 2014. Vol. 82. P. 150-172.
8. Розовский А. Я. Диметиловый эфир и бензин из природного газа // Российский химический журнал. 2003. Т. 47. N 6. С. 53-61.
9. Особенности получения ДМЭ из синтез-газа на смешанных катализаторах / И. И. Лищинер, О. В. Малова, А. Л. Тарасов [и др.] // Катализ в химической и нефтехимической промышленности. 2016. Т. 16. N 2. С. 23–29.
10. Гимаева А. Р., Фаттахов М. М., Мастобаев Б. Н. Особенности производства диметилового эфира и его использование в качестве перспективного моторного топлива // Нефтегазовое дело. 2015. Т. 13. N3. С. 55–58.
11. Косова Н. И., Курина Л. Н., Шиляева Л. П. Синтез диметилового эфира из CO и H₂ // Журнал физической химии. 2011. Т. 85. N 7. С. 1246-1250.
12. Хаджиев С. Н., Ежова Н. Н., Яшина О. В. Катализ в дисперсной фазе: Slurry-технология в синтезе диметилового эфира (обзор) // Наногетерогенный катализ. 2017. Т. 2. N1. С. 3-22.
13. Александрова И. В., Бубен Е. О. Получение диметилового эфира на модифицированном оксиде алюминия // Science Time. 2015. N 12(24) С. 30-36.

14. Писаренко Е. В., Новиков М. Э., Морозова М. С. Инновационные технологии получения диметилового эфира и метанола из природного газа // Химическая промышленность сегодня. 2009. N 10. С. 8-10.
15. Осадчева А. А., Кузнецов О. А. Получение диметилового эфира из кислого газа // Передовые инновационные разработки. Перспективы и опыт использования, проблемы внедрения в производство: сборник научных статей по итогам шестой международной научной конференции, Казань, 31 июля 2019 года. Часть 1. Казань: ООО «Конверт», 2019. С. 231-233.

SUMMARY

ANALYSIS OF INITIAL DATA AND DEVELOPMENT OF INSTRUMENTAL SCHEMES OF DIMETHYL ETHER SYNTHESIS PROCESSES FOR PROCESS SIMULATION AND OPTIMIZATION

Mironova I.S., 1st year studentScientific supervisor: **Sorokin V.V.**, Ph.D., chairholder of processes and devices of chemical technology (ORCID: 0000-0002-7262-0941)St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: mironova.irina@spcpu.ru

In this work, the physicochemical properties of its dimethyl ether, its application in industry, and the main methods for obtaining dimethyl ether are investigated.

Keywords: *dimethyl ether, application of dimethyl ether, production of dimethyl ether, relevance of dimethyl ether, DME, methanol, synthesis gas.*

REFERENCES

1. Propellant dlya aerorozley – dimetilovyy efir (DME) – ot otechestvennogo proizvoditelya ООО «DME Aerob» // PCAR: website. URL: <https://pcar.ru/news/1357#:~:text=DME%20-%20bestsvetnyy%2C%20khimicheski%20inertny%20gaz,aerorozley%20i%20lakov%20dlya%20volos> (in Russ) (data obrashcheniya: 26.02.2023).
2. Dimethyl ether // Merck KGaA: website. Available at: <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/substance/dimethylether4607115106> (Accessed: 26.02.2023).
3. Zhang B., Ng H. D. An experimental investigation of the explosion characteristics of dimethyl ether-air mixtures // Energy. 2016. Vol. 107. P. 1-8
4. Musich P. G., Kurina L. N., Vosmerikov A.V. Katalizatory pryamogo polucheniya dimetilovogo efira iz sintez-gaza // Kataliz v khimicheskoy i neftekhimicheskoy promyshlennosti. 2014. N6. P. 33–37. (in Russ).
5. Chernyakhovskaya Yu. V., Yudanov S. V. Dimetilovyy efir (DME) kak toplivo dlya avtotransporta // Alternativnoe toplivo. 2015. N 8(101). P.22- 25. (in Russ).
6. Rashidov A. V., Mirzaev S. S. DME – ekologicheski chistoe dizelnoe toplivo // Nauka i obrazovanie segodnya. 2016. N 3(4). P. 10-12. (in Russ).
7. Azizi Z. [et al]. Dimethyl. ether: A review of technologies and production challenges // Chemical Engineering and Processing. 2014. Vol. 82. P. 150-172.
8. Rozovskiy A. Ya. Dimetilovyy efir i benzin iz prirodnogo gaza // Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal. 2003. Vol. 47. N 6. P. 53-61. (in Russ).
9. Osobennosti polucheniya DME iz sintez-gaza na smesevykh katalizatorakh / I. I. Lishchiner, O. V. Malova, A. L. Tarasov [et al.] // Kataliz v khimicheskoy i neftekhimicheskoy promyshlennosti. 2016. V. 16. N2. P. 23–29. (in Russ)
10. Gimaeva A. R., Fattakhov M. M., Mastobaev B. N. Osobennosti proizvodstva dimetilovogo efira i ego ispolzovanie v kachestve perspektivnogo motornogo topliva // Neftegazovoe delo. 2015. Vol. 13. N 3. P. 55–58. (in Russ).
11. Kosova N. I., Kurina L. N., Shilyaeva L. P. Sintez dimetilovogo efira iz CO i H₂ // Zhurnal fizicheskoy khimii. 2011. Vol. 85. N 7. P. 1246-1250. (in Russ)
12. Khadzhiev S.N., Ezhova N. N., Yashina O. V. Kataliz v dispersnoy faze: Slurry-tehnologiya v sinteze dimetilovogo efira (obzor) // Nanoeterogenny kataliz. 2017. Vol. 2. N 1. P. 3-22. (in Russ)
13. Aleksandrova I. V., Buben E. O. Poluchenie dimetilovogo efira na modifitsirovannom okside alyuminiya // Science Time. 2015. N 12(24).P. 30-36. (in Russ)
14. Pisarenko E. V. Novikov M. E., Morozova M. S. Innovatsionnye tekhnologii polucheniya dimetilovogo efira i metanola iz prirodnogo gaza // Himicheskaya promyshlennost' segodnya 2009. N 10. P. 8-10. (in Russ).
15. Oсадчева А. А., Кузнецова О. А. Получение диметилового эфира из кислого газа // Передовые инновационные разработки. Перспективы и опыт использования, проблемы внедрения в производство: сборник научных статей по итогам шестой международной научной конференции, Казань, 31 июля 2019. Part 1. Казань: ООО «Конверт», 2019. P. 231-233. (in Russ).

УДК 61:615.262.1

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО КРЕМА ДЛЯ РУК
НА ОСНОВЕ МАСЛА ЖАСМИНА, МАСЛА ЛАВАНДЫ, ЭКСТРАКТА АЛОЭ И ВИТАМИНА Е**

Назаренко Т.О., студ. 4 курса

Руководитель: Тимошенко Е.Ю., старший преподаватель

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

Белгород, ул. Победы, д.85, Российская Федерация

E-mail: 1378955@bsu.edu.ru

В данной статье описывается состав ранозаживляющего крема для рук на основе масла жасмина, масла лаванды, экстракта алоэ и витамина Е, так как крем ранозаживляющего действия занимает одно из ведущих мест в лечении раневых инфекций. Проанализирован фармацевтический ассортимент лекарственных препаратов, помогающие быстрее зажить раны на руках. Также в данной статье можно ознакомиться с обоснованием фармакологического действия выбранных действующих веществ.

Ключевые слова: *крем, ранозаживляющий крем для рук, масло жасмина, масло лаванды, экстракт алоэ, витамин Е, рана, крем-эмульсия.*

Исходя из статистических показателей, ежегодно предоставляемых Росстатом, по данным травматизма доля поверхностных травм составляет 47%, растяжение связок и вывихи суставов 19%, переломы верхних конечностей 15%, открытые раны и порезы 7% и 4% приходится на другие виды повреждений [5].

Таким образом, актуальной остается разработка лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья для лечения ран.

При нормальных состояниях кожа человека имеет здоровый и ухоженный внешний вид, обеспечивающийся правильным питанием и косметическим уходом. Она часто подвергается вредным внешним воздействиям, которые могут сопровождаться истончением, шелушением или ранами. Степень и серьезность дефектов обычно зависят от следующих факторов: типа кожи, метода лечения, возраста.

Повышение эффективности лечения раневых повреждений будет зависеть от: биологической активности, содержащейся в его составе, компонентов вида используемого сырья, а также его доступности и ряда других факторов, определяющих терапевтический эффект препарата в полученной лекарственной форме.

Цель исследования – разработка состава и технологии ранозаживляющего крема для рук на основе масла жасмина, масла лаванды, экстракта алоэ и витамина Е.

Исходя из цели перед работой поставлены следующие **задачи**:

1. Обзор литературных источников по данной нозологии;
2. Изучить классификацию и ассортимент средства для ухода за кожей;
3. Разработка состава и технологию многокомпонентного ранозаживляющего крема для рук на основе масла лаванды, масла жасмина, экстракта алоэ, витамина Е;
4. Контроль качества разработанной лекарственной формы
5. Объект исследования данной курсовой работы – многокомпонентный ранозаживляющий крем для рук.

Материалы и методы. Материалом исследования является ранозаживляющий крем для рук на основе масла жасмина, масла лаванды, экстракта алоэ и витамина Е.

В ходе написания статьи были использованы следующие методы:

- статистическое наблюдение;
- метод сравнения;
- анализ;
- разработка лекарственной формы.

В арсенале современной медицины и косметологии имеется довольно широкий спектр средств, позволяющих влиять на процесс заживления ран. Сфера применения фармацевтического рынка представлена множеством различных лекарственных средств с различными механизмами действия, выпускаемых в виде мазей, гелей, кремов и других лекарственных форм. Многочисленные представленные продукты вызывают проблемы с препаратами и порядком их применения на разных стадиях раневого процесса.

Наилучший выбор ранозаживляющих препаратов зависит от требований потребителя. Наиболее распространены из них являются: экономическая эффективность, безопасность, удобство и простота использования, экономичность и минимальный перечень побочных реакций. В связи с этим крем представляет собой общую лекарственную форму, отвечающую большинству требований, обеспечивающую пролонгированный и действенный эффект, который обусловлен способностью удерживаться на обрабатываемой поверхности и проникать в глубокие слои эпидермиса. Кроме того, он не требует специальных навыков в использовании, обладает экономичным расходом и низкой стоимостью.

Кремы ранозаживляющего действия, занимают одно из ведущих мест в лечении раневых инфекций.

Поэтому актуальна тема разработки состава и технологии изготовления ранозаживляющего крема для рук на основе натуральных ингредиентов.

Цель исследования – разработка состава и технологии ранозаживляющего крема для рук на основе масла жасмина, масла лаванды, экстракта алоэ и витамина Е.

Фармацевтический рынок в настоящее время предлагает широкий ассортимент лекарственных препаратов, усиливающих репаративные функции клеток кожи и ускоряющие процессы ее заживления. Основываясь на данных реестра лекарственных средств России, был проведен анализ фармацевтического рынка ранозаживляющих лекарственных средств [1].

Основные лекарственные формы ранозаживляющих препаратов аптечного ассортимента представлены в виде диаграммы на рисунке.

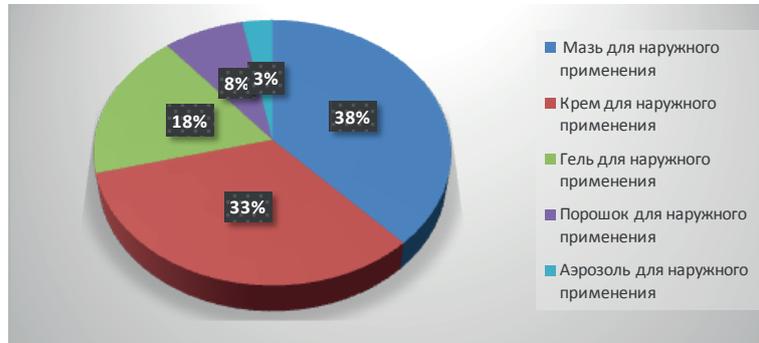


Рисунок. Основные лекарственные формы ранозаживляющих препаратов аптечного ассортимента

Исходя из данных, представленных на диаграмме рисунке, мы можем сделать вывод, что спектр используемых лекарственных форм ограничен в силу особенностей течения раневого процесса, но разнообразен.

Состав ранозаживляющих лекарственных средств четко не регламентирован и носит лишь рекомендательный характер. Основными требованиями, предъявляемыми к данной группе лекарственных препаратов, являются универсальность, нетоксичность и гипоаллергенность

Лекарственные препараты, зарекомендовавшие себя на рынке и пользующиеся спросом у потребителей представлены в таблице [1].

Таблица – Ассортимент ранозаживляющих лекарственных средств

Торговое наименование	Действующее вещество	Мазевая основа	Страна производитель
Бепантен	Декспантенол	Ланолин	Германия
Бепантен плюс	Декспантенол, Хлоргексидина гидрохлорид	Ланолин	Германия
Акридерм	Бетаметазона дипропионат	Вазелин, парафин жидкий, воск эмульсионный	Россия
Д-пантенол-Нижфарм-плюс	Декспантенол, хлоргексидин	Парафин жидкий, вазелин	Россия

По данным таблицы 1 можно сделать вывод, что ассортимент препаратов, основу которых составляют лекарственные вещества растительного происхождения практически отсутствует на фармацевтическом рынке по сравнению с синтетическими лекарственными препаратами.

Результаты и обсуждения. Органические крема содержат питательные растительные масла и воски, в которых растворены природные активные ингредиенты – витамины, эфирные масла, фитостеролы, антиоксиданты, в качестве эмульгаторов – фосфолипиды, производные растительных масел и сахаров. В качестве консервантов используются эфирные масла, различные растительные экстракты, органические кислоты и их производные, которые в природе можно обнаружить.

Традиционная синтетическая косметика содержит минеральные масла, парафин, силиконы – искусственные витамины, синтетические антиоксиданты, химические ароматизаторы и красители, полиэтилен, полипропилен, гликоли и прочие вещества.

В качестве действующих веществ были выбраны масло жасмина, масло лаванды, экстракт алоэ и витамин Е.

Эфирное масло жасмина благодаря своему составу оказывает бактерицидный, фунгицидный, противовирусный эффект. При наружном нанесении на рану предотвращает столбняк [2].

Исследования обнаружили у эфирного масла лаванды способность ускорять предотвращать возникновение аллергических реакций [3].

Экстракт алоэ обладает общеукрепляющим, адаптогенным и противовоспалительным действием. Они улучшают клеточный метаболизм, осуществляют питание и регенерацию тканей, повышает общую неспецифическую резистентность организма и сопротивляемость тканей, слизистых оболочек и кожи воздействию разрушающих агентов, ускоряют процесс регенерации. Он обладает определенной антибактериальной активностью [1].

Витамин Е, попадая в клетки кожи, уменьшает синтез простагландинов и оксидов азота – медиаторов воспаления. Также известны его ранозаживляющие свойства. Поэтому витамин Е используется для лечения воспалительных заболеваний кожи – псориаза, атопического дерматита, язвенных и гнойничковых заболеваний кожи.

Эффекты витамина Е: при наружном применении он не лечит раны, ожоги и шрамы – это показало исследование. Его часто добавляют в антивозрастные кремы, но пока не ясно, поможет ли он защитить кожу от старения [4].

Оптимальный состав активных компонентов:

Shea butyrum

Olivem

Aquae purificatae

Olei Jasmini

Olei Lavanduli

Aloes extracti fluidi

Vitamins E

Характеристика лекарственной формы: данная лекарственная форма представляет собой крем-эмульсию, содержащий в себе масло жасмина, масло лаванды, экстракт алоэ и витамин Е.

В качестве лекарственной формы была выбран крем ввиду следующих положительных характеристик:

- наличие мягкой, плотной, маслянистой текстуры;
- экономичность расходования препарата;
- простота и удобство применения;
- отсутствие выраженного системного действия;
- обеспечение концентрации лекарственных веществ в месте нанесения;
- пролонгированный эффект;
- безопасность применения.

Заключение. Осуществлен обзор литературных источников по выбранной нозологии: изучена характеристика ран, основные механизмы развития раневого процесса, современные подходы и методы лечения ран.

Рана – это нарушение анатомической целостности покровных или внутренних тканей, вызванное механическим воздействием, сопровождающееся болью, кровотечением, зиянием.

Раневой процесс представляет собой комплекс биологических реакций организма, развивающийся в ответ на повреждение целостности тканей и направленный на их заживление и включающий в себя: фазу воспаления; фазу регенерации и фазу реорганизации.

К современным физическим методам терапии раневых повреждений относятся: вакуум-терапия, озонотерапия, NO-терапия, ультразвуковая обработка раны, управляемая абактериальная среда.

В качестве медикаментозного лечения активно используются препараты протеолитических ферментов, антисептические средства, различные сорбенты и мази на гидрофильной основе, антибактериальные препараты и препараты стимулирующие процессы клеточной регенерации.

Проведен анализ существующих на фармацевтическом рынке ранозаживляющих лекарственных средств.

Основные лекарственные формы ранозаживляющих препаратов аптечного ассортимента составляют мази, кремы, гели, порошки, аэрозоли для наружного применения.

Лекарственные препараты, зарекомендовавшие себя на рынке и пользующиеся спросом у потребителей, в основном представлены препаратами синтетического происхождения, направленными на очищение раны, удаление некротизированных тканей, защиту раневой поверхности от повторного инфицирования и ускорения процессов регенерации клеток эпидермиса.

Основными требованиями, предъявляемыми к ранозаживляющим средствам, являются универсальность, не токсичность и гипоаллергенность

Разработан состав и технология многокомпонентного крема.

Была выбрана для изучения и изготовления лекарственная форма – типа крем-эмульсия.

Выбор компонентов был осуществлён в пользу ингредиентов растительного происхождения – экстракт алоэ, масло лаванды и жасмина, ввиду их выраженных антибактериальных, противовоспалительных, ранозаживляющих свойств, доступности, экономичности. Ограничением к применению является индивидуальная непереносимость компонентов.

Благодаря своим доказанным противомикробным и антибактериальным свойствам, эфирное масло лаванды и его применение в косметологии значительно улучшает состояние кожи. Исследования обнаружили у эфирного масла лаванды способность ускорять предотвращать возникновение аллергических реакций.

Экстракт алоэ – обладает общеукрепляющим, адаптогенным и противовоспалительным действием, ускоряет процесс регенерации.

Витамин Е используется для лечения воспалительных заболеваний кожи – псориаза, атопического дерматита, язвенных и гнойничковых заболеваний кожи.

Эфирное масло жасмина оказывает бактерицидный, фунгицидный, противовирусный эффект. При наружном нанесении на рану предотвращает столбняк.

Готовая лекарственная форма представляет собой однородный крем-эмульсия, не изменяющую своих органолептических свойств при комнатной температуре. Отклонение общей массы крема не превышает $\pm 3\%$.

Изготовленный крем белого цвета с характерным запахом лаванды и жасмина, крем является однородным, механических включений не выявлено при осмотре.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 61.45.39 Готовые лекарственные формы
61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Реестр лекарственных средств России: энциклопедия лекарств URL: <http://www.rlsnet.ru>. (Дата обращения: 17.02.2023)
2. Хейфниц Л. А., Дашунин В. М. Душистые вещества и другие продукты для парфюмерии. Москва : Химия, 2014. С. 98-109.
3. Николаевский В. В. Ароматерапия. Справочник. Москва: Медицина, 2000. 349 с.
4. Набатникова Н. Е. Полезны ли витамины А и Е для кожи? 2021. // GMS Clinic: сайт. URL: <https://www.gmsclinic.ru/blog/polezny-li-vitaminy-a-i-e-dlya-kozhi> (Дата обращения: 17.02.2023)
5. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/>. (Дата обращения: 17.02.2023)

SUMMARY

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF WOUND-HEALING HAND CREAM BASED ON JASMINE OIL, LAVENDER OIL, ALOE EXTRACT AND VITAMIN E

Nazarenko T.O., 4th year student

Scientific supervisor: Timoshenko E.Yu., senior lecturer

Belgorod State National Research University

Belgorod, st. Pobedy, d.85, Russian Federation

E-mail: 1378955@bsu.edu.ru

This article describes the composition of a wound healing hand cream based on jasin oil, lavender oil, aloe extract and vitamin E, since the wound healing cream occupies one of the leading places in the treatment of wound infections. The pharmaceutical assortment of drugs that help to heal wounds on the hands faster is analyzed. Also in this article you can get acquainted with the rationale for the pharmacological action of the selected active substances.

Keywords: *cream, wound healing hand cream, jasmine oil, lavender oil, aloe extract, vitamin E, wound, emulsion cream.*

REFERENCES

1. Register of medicines of Russia: encyclopedia of medicines. Available at: <http://www.rlsnet.ru>. (Accessed: 17.02.2023) (In Russ)
2. Heifits L. A., Dashunin V. M. Scented substances and other products for perfumery. Moscow: Chemistry, 2014. P. 98-109. (In Russ)
3. Nikolaevsky V. V. Aromatherapy: Handbook. Moscow: Medicine, 2000. 349 p. (In Russ)
4. Nabatnikova N. E. Are vitamins A and E useful for the skin? 2021. // GMS Clinic: website. Available at: <https://www.gmsclinic.ru/blog/polezny-li-vitaminy-a-i-e-dlya-kozhi> (Accessed: 17.02.2023)
5. Federal State Statistics Service Available at: <https://rosstat.gov.ru> (Accessed: 17.02.2023) (In Russ)

УДК 615.01

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА

Невоструева Д.Ю., ординатор 2 года обучения

Руководитель: Шигарова Л.В., канд. фарм. наук., доц. кафедры ТЛФ

Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: darya.nevostrueva@spcru.ru

Освещена проблема оценки зрелости систем качества на фармацевтических предприятиях. Предложен вариант возможного решения.

Ключевые слова: *фармацевтическая система качества, оценка зрелости системы качества.*

В последнее время актуальной является проблема исчезновения препаратов с полок аптек. Одной из причин этого может являться отсутствие на современных фармацевтических предприятиях гибкой и эффективной фармацевтической системы качества (ФСК), которая бы могла быстро адаптироваться под меняющиеся обстоятельства, и гарантировать получение качественной продукции независимо от внешних условий. Для совершенствования имеющейся ФСК компаниям необходимо провести оценку системы и определить уровень ее зрелости. Для этого требуется разработать соответствующую методологию.

Цель работы: освещение проблемы отсутствия методологии оценки зрелости ФСК фармацевтических предприятий. Рассмотрение существующих на сегодняшний день вариантов решения данной проблемы.

Фармацевтическая система качества – это система, элементы которой позволяют контролировать важнейшие параметры качества, регистрировать любые отклонения, корректировать и предупреждать их повторное возникновение. Создание такой системы на предприятии направлено на обеспечение выпуска продукции постоянного качества.

Главным требованием к ФСК является ее эффективность, потому что качество готового продукта закладывается на каждом этапе его жизненного цикла – от разработки до вывода продукта с рынка [1]. Модель эффективной системы качества представлена в руководстве ICH Q10 “Pharmaceutical quality system”, где приведены направления использования элементов ФСК для каждого этапа жизненного цикла препарата, что дополняет требования Правил надлежащей производственной практики (Правил GMP). Внедрение элементов руководства ICH Q10 позволяет построить надежную систему обеспечения качества лекарственных препаратов.

На основании анализа профессиональных источников [2, 3] можно говорить о том, что на большинстве предприятий ФСК соответствует минимальным требованиям нормативных документов, позволяющим проходить инспекции регуляторных органов и производить лекарственные препараты. Большинство производителей не заинтересованы в развитии на предприятии эффективной ФСК, отсутствует внешнее стимулирование данного процесса. В ходе инспекционных проверок оценке подвергается соответствие нормативной документации, что не отражает насколько ФСК превосходит минимальные требования Правил GMP. Как результат, малоэффективная ФСК может приводить к сбоям на разных этапах производства: нарушение цепи поставок, использование устаревших производственных мощностей, дефекты готовой продукции. И как следствие, продукт не доходит вовремя до потребителя, изымается из оборота и прочее. Страдают не только пациенты, убытки несет и компания – производитель, т.к. устранение неполадок отнимает время и может прервать процесс производства.

Установлено что в период с 2013 по 2017 годы в США 62% лекарственных средств пропали с рынка именно по причине проблем производства и качества продукции [2].

Создание на предприятиях зрелой системы качества гарантирует что качественный продукт будет присутствовать на рынке в течение всего жизненного цикла и быть доступным для пациентов.

Одним из решений проблемы перебоев поставок ЛП является создание и внедрение рейтинговой системы, которая бы стимулировала производителей вкладывать средства для достижения зрелой системы управления качеством (Quality Management Maturity, QMM) [2]. Зрелая система управления качеством – это результат внедрения последовательных, надежных бизнес-процессов для достижения целей в области качества. Результаты оценки зрелости системы качества определяют насколько хорошо и полно производитель внедрил требования Правил GMP и руководства ICH Q10.

В октябре 2022 года были опубликованы результаты исследования, о проведении бенчмаркинга среди фармацевтических производителей. Исследование было спонсировано FDA (Food and Drug Administration) и проводилось специалистами глобальной кампании по сбору и анализу данных – Dun and Bradstreet (D&B) совместно с сотрудниками Института технологий менеджмента университета Святого Галлена (Institute of Technology Management at the University of St. Gallen) [3, 4].

Специалистами была разработана анкета, в которой респондентам необходимо было ответить на вопросы, касающиеся основных показателей эффективности (Key Performance Indicators, KPI), и вопросы о факторах, способствующих повышению качества на предприятии. В анкетировании приняли участие 208 фармацевтических предприятий со всего мира.

Для оценки значений показателей KPI, разработчиками анкеты из множества показателей эффективности было выбрано 13 показателей, которые были разделены на 4 категории. Выбранные ключевые показатели эффективности приведены в таблице.

Таблица – Показатели KPI, использованные в исследовании

Техническое обслуживание оборудования и систем	Поставки продукции	Качество	Сотрудники
Доля незапланированного технического обслуживания	Выполнение заказа клиентом – процент поставки в срок/ нужного количества	Доля забракованных серий продукции (по отношению ко всем, произведенным сериям)	Уровень безопасности – количество зарегистрированных несчастных случаев
Отношение полной занятости по обслуживанию к общему эквиваленту полной занятости	Выполнение заказа поставщиком – процент полученных вовремя заказов/ нужного количества	Коэффициент повторяющихся отклонений	Процент больничных от общего рабочего времени
	Количество претензий и рекламаций	Отношение качественного эквивалента полной занятости персонала к общему эквиваленту полной занятости	
	Соблюдение стандартного времени выполнения заказа	Доля ложных результатов, не соответствующих спецификации Среднее время устранения отклонения	

Сравнение значений показателей KPI проводилось между предприятиями, производившими аналогичную продукцию. Всего было выделено 4 группы компаний в зависимости от производимой продукции:

- предприятия, производящие стерильную продукцию,

- предприятия, производящие нестерильную продукцию,
- предприятия, производящие лекарственные вещества малой молекулы,
- предприятие, производящие крупномолекулярные лекарственные вещества.

Полученные от респондентов значения КРІ подвергались обработке, в результате получали обобщённые значения КРІ по группе. В случае, когда полученные от респондентов значения КРІ нельзя было обработать, такие ответы преобразовывала в проценты, которые сравнивают каждое предприятие с другими предприятиями в группе аналогов.

Также анкета содержала вопросы о факторах, способствующих повышению качества. Эти вопросы измеряют степень, в которой предприятие придерживается наилучших практик обеспечения качества. Каждый вопрос оценивался самостоятельно по шкале Лайкерта от 1 до 5, где более высокие значения означали более полное внедрение элемента QMM.

В отличие от КРІ, данные показатели не собирались по группам аналогов, потому что значения сопоставимы для всей производимой продукции. Таким образом, каждое предприятие имело единое значение для каждого фактора, независимо от количества производимых на предприятии продуктов. Вопросы, касающиеся сфер влияния на систему качества, разделены на три категории: организационные факторы, социальные и факторы, влияющие на сотрудников и факторы, касающиеся технического обеспечения и инженерии.

Организационные факторы оценивают внедрение систем обратной связи и постоянное совершенствование. Социальные факторы и факторы, влияющие на сотрудников, измеряют обучение и вовлеченность сотрудников. Факторы, касающиеся технического обеспечения и инженерии, количественно оценивают степень внедрения технических методов и инструментов в деятельность.

В результате проведенного исследования была выявлена положительная корреляция между использованием определенных элементов QMM и показателями КРІ.

Это и другие обширные исследования, проводимые FDA в данной области, являются научным обоснованием для разработки и внедрения программы QMM на предприятиях.

Для того, чтобы успешно внедрить программу QMM необходимо решить ряд вопросов.

1. Обозначить область определения и значения показателей QMM: важно понимать, что положение в рейтинге не свидетельствует о качестве выпускаемой продукции. Рейтинг демонстрирует на сколько система качества предприятия превышает минимальные нормативные требования.

2. Определить важность использования рейтингов: для того, чтобы программа QMM была эффективной необходимо, чтобы заинтересованные стороны (поставщики, покупатели, аптеки, пациенты) использовали рейтинги при принятии решений, обращая внимание на уровень зрелости системы качества партнера.

3. Разграничить оценку зрелости системы качества и ее соответствия требованиям: оценка соответствия регуляторным стандартам проводится отдельно, ее объем должен быть отличным от объема и значения оценки QMM. Соответствие нормативным стандартам будет являться основным требованием для присвоения уровня QMM. Так, присвоение предприятию самого низкого уровня, будет означать соответствие минимальным нормативным стандартам.

4. Способствовать заинтересованности фармацевтического рынка в продукции предприятий с более высоким QMM: для того, чтобы программа была эффективной на практике, необходимо стимулировать производителей совершенствовать собственные системы качества в долгосрочной перспективе. Использование более совершенных элементов QMM, требует больших затрат. Однако это не должно приводить к уходу производителей с рынка в связи с увеличением расходов на производство, а наоборот привести к долгосрочной перспективе экономии затрат за счет производства продукции «с первого раза».

Для создания и внедрения программы рейтинговых показателей необходимо существование на предприятиях культуры качества. На основании опубликованных FDA данных [2], можно выделить ключевые элементы рейтинговых показателей QMM:

- наличие культуры качества;
- формирование и утверждение стандартного и универсального инструмента оценки системы качества, который будет подходить любому предприятию, независимо от типа производимой продукции;
- существование стимулирующих факторов для производителей.

На сегодняшний день вопрос оценки уровня зрелости систем качества актуален для фармацевтических компаний ЕАЭС. Опыт, полученный в результате проделанной FDA работы, можно и необходимо использовать для совершенствования систем качества отечественных предприятий. Важно понимать, что изменение подходов к качеству ЛП с помощью рейтинговых показателей QMM – это движение в сторону регулирования фармацевтической промышленности на основе результатов деятельности. И как результат – это формирование эффективного, гибкого производственного сектора, который занимается производством высококачественной продукции без строго надзора регуляторных органов. Внедрение рейтингов QMM будет способствовать более надежной системе поставок ЛП и большей приверженности качеству фармацевтического производства.

Мы проводим исследование в области определения рейтинговых показателей среди отечественных производителей лекарственных средств. Нами разрабатывается анкета с вопросами по регуляторному соответствию и функционированию ФСК. Анализ полученных при анкетировании данных позволит обобщить сведения о реальном состоянии зрелости систем качества на отечественных фармацевтических предприятиях, даст возможность оценить, насколько на сегодняшний день внедрены элементы, предложенные руководством ICH Q10 и дать рекомендации по улучшению ФСК.

Заключение. Освещена проблема отсутствия методологии оценки зрелости фармацевтической системы качества фармацевтических предприятий. Рассмотрен возможный вариант решения данной проблемы путем разработки методологии для оценки зрелости систем качества.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.11 Современное состояние и перспективы развития медицины и здравоохранения

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. URL: ICH: official website. URL: <http://www.ich.org> (дата обращения: 28.02.2023)
2. Quality Management Maturity: Essential for Stable U.S. Supply Chains of Quality Pharmaceuticals/ Center for drug evaluation and research (CDER) An Office of Pharmaceutical Quality (OPQ) // U.S. Food and Drug Administration, 2022. URL: <https://www.fda.gov/media/157432/download> (дата обращения: 27.02.2023)
3. Schniepp S. Regulatory Compliance Versus Real Compliance // Pharmaceutical Technology. 2022. N 46. P.65-66.
4. Fellows M., Friedli T., Li Y., Maguire J., Rakala N., Ritz J., Bernasconi M., Seiss M., Stiber N., Swatek M., Viehmann A. Benchmarking the Quality Practices of Global Pharmaceutical Manufacturing to Advance Supply Chain Resilience //The AAPS Journal. 2022. N 24(6). P.111-122. DOI: 10.1208/s12248-022-00761-7

SUMMARY

PROMISING APPROACHES TO THE EVALUATION OF A PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

Nevostrueva D.Yu., 2nd resident

Scientific supervisor: **Shigarova L.V.**, Cand. of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: darya.nevostrueva@spscpu.ru

The problem of assessing the maturity of quality systems in pharmaceutical enterprises is highlighted. A variant of a possible solution is offered.

Keywords: *pharmaceutical quality system, quality system maturity assessment, key performance indicators, benchmarking, process quality, pharmaceutical production.*

REFERENCES

1. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. URL: ICH: official website. URL: <http://www.ich.org> (дата обращения: 28.02.2023) (Accessed: 28.02.2023)
2. Quality Management Maturity: Essential for Stable U.S. Supply Chains of Quality Pharmaceuticals/ Center for drug evaluation and research (CDER) An Office of Pharmaceutical Quality (OPQ) // U.S. Food and Drug Administration, 2022. URL: <https://www.fda.gov/media/157432/download> (Accessed: 27.02.2023)
3. Schniepp S. Regulatory Compliance Versus Real Compliance // Pharmaceutical Technology. 2022. N 46. P.65-66.
4. Fellows M., Friedli T., Li Y., Maguire J., Rakala N., Ritz J., Bernasconi M., Seiss M., Stiber N., Swatek M., Viehmann A. Benchmarking the Quality Practices of Global Pharmaceutical Manufacturing to Advance Supply Chain Resilience //The AAPS Journal. 2022. N 24(6). P.111-122. DOI: 10.1208/s12248-022-00761-7

УДК 61:615:322

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕВЗЕИ САФЛОРОВИДНОЙ

Нечаев М.В., студ. 4 курса (ORCID ID: 0000-0003-4754-724), **Антохова И.А.**, студ. 4 курса

Руководитель: **Новикова Е.К.**, канд. фарм. наук, старший преподаватель (ORCID: 0000-0002-2602-0697)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14

E-mail: mihail.nechaev@spscpu.ru

Аргументирован выбор левзеи сафлоровидной в качестве перспективного растительного сырья. Рассмотрено фармакологическое действие растительного сырья для обоснования получения фитопрепарата. Предложена лекарственная форма на основании изучения российского фармацевтического рынка.

Ключевые слова: *левзея сафлоровидная, маралий корень, биомасса, дубильные вещества, инулин, каротин, заболевания цнс, адаптивные свойства, эдистероиды.*

В современных мегаполисах количество стрессов растёт, активность вирусных заболеваний повышается, хроническая усталость уже стала болезнью 21 века. В такой ситуации роль средств, оказывающих комплексное положительное влияние на организм человек, будет постоянно возрастать. Популярность фитотерапии, несмотря на значительные достижения в области синтеза химических лекарств, возрастает. Интерес к природным целительным веществам и препаратам,

создаваемым на их основе, увеличивается благодаря как уникальным свойствам фитопрепаратов, так и стремительно развивающимся технологиям исследований в биологии, медицине и производстве лекарственных препаратов.

В настоящее время у целого ряда различных лекарственных растений обнаружены вещества, обладающие широким спектром действия на организм животных и человека, способные повысить адаптационные возможности организма к условиям окружающей среды, укрепить естественную резистентность и иммунологическую реактивность. В первую очередь к таким веществам относятся фитостероиды, флавоноиды, витамины и другие метаболиты растений. Известно проявление экистероидами антиоксидантных, противомикробных, противовоспалительных ранозаживляющих свойств [1].

Вне официальной медицины в наибольшей степени распространено использование Левзеи сафлоровидной с экистероном в качестве адаптогенного средства. Общим свойством адаптогенов, объединяющих их в одну фармакотерапевтическую группу, является неспецифическое и универсальное действие, а именно повышение сопротивляемости организма к вредному воздействию различных факторов физической, химической и биологической природы. Положительное влияние на организм при их использовании возникает не только за счет стимуляции отдельных процессов, но и за счет оптимизации обменных реакций, защиты тканевых и клеточных структур от деструкции и окисления.

Адаптогены, наиболее эффективны при пограничных расстройствах, в качестве средств поддерживающей терапии, при перенапряжении и перенесенных заболеваниях, общем ослаблении организма. При различных патологиях они восстанавливают нарушенные функции организма до оптимальных уровней, устраняют беспорядки в обмене веществ и энергии, повышают эффективность функционирования внутренних регуляторов гомеостаза и оказывают предупреждающее действие на отклонения в организме от нормы. При отклонениях и сбоях в системе гомеостаза запускают в работу механизмы саморегуляции и восстановления жизненных функций до оптимальных значений, регулируют выработку, утилизацию и баланс специфических продуктов метаболизма. Адаптогенные средства значительно увеличивают выносливость человека в процессе физических и психических нагрузок, защищают организм, в том числе мозг, от вредных воздействий на клеточном уровне [2].

Адаптогены обладают свойствами, повышающими возбудимость и восстанавливающими функции ЦНС, находящейся в состоянии угнетения; стимулируют умственную и физическую работоспособность; улучшают настроение и самочувствие; способствуют преодолению стрессовых ситуаций и укреплению иммунитета [3].

В своем составе левзея сафлоровидная содержит обширный спектр биологически активных веществ, которые дают возможность разработки в перспективе лекарственных препаратов, которые будут способствовать улучшению кровотока и питания головного мозга, поддержанию нормального давления, метаболизма, позволят организму адаптироваться при резком изменении климата или характера нагрузок, позволять улучшить эректильную функцию, стабилизировать психологическое состояние при лечении алкогольной зависимости, табакокурения, нормализовать работу почек и печени, а также послужат профилактикой образования холестериновых отложений на стенках сосудов [4].

Всё вышесказанное аргументирует востребованность темы обзорной статьи перспективность левзеи сафлоровидной на основе литературных источников.

В рамках поставленной цели предполагается решение следующих **задач**:

1. Аргументировать выбор левзеи сафлоровидной в качестве перспективного растительного сырья.
2. Рассмотреть фармакологическое действие левзеи сафлоровидной для обоснования получения фитопрепарата.
3. Предложить лекарственную форму на основании изучения российского фармацевтического рынка.

Материалы и методы. В обзор включены статьи фундаментального и прикладного характера, опубликованные за последние 10 лет. Задействованы открытые ресурсы сети интернет: электронная библиотека eLIBRARY, научная библиотека «КиберЛенинка», поисковая система по научным публикациям «Google Scholar».

Результаты и обсуждение. **Левзея сафлоровидная** или **Маралий корень** (лат. *Rhaponticum carthamooides*) – многолетнее травянистое растение; вид рода Рапонтикум семейства Астровые. Произрастает в горах Алтая, в Западной и Восточной Сибири, в Средней Азии. В Сибири растение известно под названием «маралова трава», а корень – под названием «маралий корень». Левзея сафлоровидная включается в Госфармакопею СССР и РФ IX–XII изданий, начиная с 1961 года, а также в Госреестр лекарственных средств России. Основные действующие вещества (экистерон и его аналоги экистероиды) обладают обезболивающим эффектом [7]. В качестве лекарственного сырья левзею сафлоровидную используют корневище с корнями (лат. *Rhizoma cum radicibus Leuzeae*), которые изображены на рисунке.



Рисунок. Корневища с корнями левзеи сафлоровидной

В коре, корнях, корневище растения определены инулин, шавелекислый Са, соли фосфорной кислоты, витамины А, С, дубильные вещества, эфирное масло, алкалоиды, фитостероиды, тритерпеновые гликозиды, флавоноиды, антоци-

ановые гликозиды, соли Ag. Выделен флавоноид патулетин 3'-бета-ксилофуранозид, обладающий антиоксидантными свойствами [4]. Определяются также флавоноидные гликозиды – кверцетин 5-О-галактозид и изорамнетин 5-О-рамнозид [4]. Терапевтические свойства растения связаны с экистероидами [5]. В плодах растения определены дибензилбутиролактон тип лигнанные гликозиды (траachelозид и картамозид), их агликоны (траachelогенин и каратмогенин) [5].

Термин «экистероиды» происходит от греческого слова «экизис» (линька) и объединяет в себе группу липофильных полигидроксилированных стероидов, участвующих в жизнедеятельности практически всех живых организмов. Являясь у насекомых гормонами линьки, в организме млекопитающих они оказывают разнообразные эффекты (анаболический, актопротекторный, адаптогенный, антигипергликемический, гиполипидемический и др.) Единственным, в настоящее время источником экистероидов для человека является левзея. Механизм действия экистероидов на организм млекопитающих не известен. Предполагают, что экистероиды, вследствие липофильности встраиваются в билипидный мембранный слой клеток, тем самым изменяя структуры окружающих белков, и, их функционирования. Кроме этого, предполагают наличие специальных экистероидных рецепторов в организме человека. Другим возможным посредником, участвующим в реализации эффектов экистероидов может быть протеинкиназа В (Akt). Геном человека содержит семейство генов Akt1, Akt2, Akt3, которые кодируют синтез протеинкиназы В. Akt1 (протеинкиназа В1) ингибирует процессы апоптоза, принимая участие в клеточных циклах. Экистероиды активируют этот процесс [3].

В перспективе существует возможность разработки лекарственного препарата на основе корневищ с корнями левзеи сафлоровидной, который будет оказывать адаптогенное действие, проявлять тонизирующее и стимулирующее действие на ЦНС, снимать спазмы при мышечных, головных болях и болях в кишечнике и улучшать состава крови [10].

В ходе анонимного опроса проводимого АНО «Военно-спортивная лига» с 2019 по 2022 год, различными представителями профессий с высоким уровнем стресса (спасатели МЧС, врачи скорой помощи, пилоты военной и гражданской авиации, служащие специальных подразделений ССО, Витязь, Альфа, Вымпел, ополченцы ДНР и ЛНР, военные журналисты) были названы следующие эффекты, которые они почувствовали в результате личного опыта приёма различных адаптогенов:

- а) Повышение физической работоспособности и умственной продуктивности;
- б) Сокращение периода сна при улучшении его качества;
- в) Снижение частоты простудных заболеваний в межсезонные периоды;
- г) Быстрое восстановление от накопившейся физической и психологической усталости;
- д) Увеличение запаса энергии и периода активности на 2–3 часа в день
- е) Снижение чувствительности к факторам внешней среды (жара, холод, давление, смена часовых поясов, гипоксия).

По данным DSM Group рынок БАДов в России показывает уверенный рост. По оценочным данным, в марте 2021 году объем российского рынка БАД составлял 68,3 млрд руб. (в розничных ценах). А в марте 2022 года объем рынка составлял уже 127, 3 млрд рублей. Увеличившись за год более чем на 46, 4%!

На основании изучения годовых отчетов DSM Group за январь 2022-2023 г. можно заметить, что АТС-группа [N] «Препараты для лечения заболеваний нервной системы» входит в топ лидеров по стоимостному объему на розничном рынке лекарственных препаратов. Можно отметить, что доля АТС-группы N которых увеличилась на 0,4 %, и составила 11,7 % и составляет весомую часть лекарственных препаратов на рынке [7].

При изучении ассортимента фитопрепаратов на российском фармацевтическом рынке можно отметить, что фармакотерапевтическая группа [N] «Препараты для лечения заболеваний нервной системы» занимает лидирующее место среди других препаратов, уступая только АТС-группе [A] «Пищеварительная система».

В качестве перспективной формы для разработки фитопрепарата выбрана такая лекарственная форма как леденцы, которая представляет собой твердую дозированную лекарственную форму с распределенными в ней лекарственными веществами [9].

Разработка технологии и подбор состава леденцов особенно актуальны на данный момент. На основании изучения литературных данных наблюдается нехватка на российском фармацевтическом рынке среди лекарственных растительных препаратов обладающих адаптогенными свойствами и применяемых для лечения заболеваний ЦНС [8]. Также леденцы как ЛФ обладают рядом преимуществ: постепенным высвобождением действующих веществ из ЛП; поддержанием концентрации активного вещества на уровне терапевтической дозы, за счет чего достигается длительность воздействия на поверхность слизистой оболочки; удобством в применении (особенно в педиатрической и гериатрической практике); стабильностью лекарственных веществ в массиве газонепроницаемой карамели; постепенным высвобождением биологически активных соединений; эстетическим внешним видом; приятным вкусом, цветом и запахом; относительно невысокой стоимостью ЛП [9].

Заключение. Обоснован выбор корневищ и корней левзеи сафлоровидной в качестве перспективного растительного сырья. Рассмотрено фармакологическое действие растительного сырья для получения фитосубстанции. Предложена лекарственная форма на основании изучения российского фармацевтического рынка.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Экдистероиды и их роль в живой природе (обзор) / Ивановский А. А., Тимкина Е. Ю., Перминова З. К., Тимофеев Н. П. // *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. 2009. N 4 (15). С.57-61.
2. Плотников М. Б., Васильев А. С., Алиев О. И., Анищенко А. М., Краснов Е. А. Влияние экстракта левзеи сафлоровидной в сочетании с дозированной физической нагрузкой на гемореологические показатели крыс с инфарктом миокарда // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011. Т. 74. N 9. С.7-10
3. Володин В. В., Матаев С. И. Экдистероидсодержащие растения – источники новых адаптогенов // *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова*. 2011. Т. 7. N 2. С. 52-59
4. Кривошеева Е. М., Фелелова Е. В., Кохан С. Т. Спектр фармакологической активности растительных адаптогенов // *Фундам. исслед.* 2011. N 6. С.85–88.
5. Жигачева И. В., Бурлакова Е. Б., Генерозова И. П., Шугаев А. Г. Роль адаптогенов в регуляции биоэнергетических функций митохондрий в условиях стресса // *Биол. мембраны*. 2013. Т. 30. N 4. С.313.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. 2018: сайт. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/> (дата обращения 01.03.2023)
7. DSM Group: офиц. сайт URL: <https://dsm.ru/> (Дата обращения: 01.03.2023)
8. Государственный реестр лекарственных средств: сайт. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (Дата обращения: 01.03.2022)
9. Лапина Ю. С., Меркурьева Г. Ю., Камаева С. С. Кондитерские лекарственные формы, включённые в государственную фармакопею XIV издания впервые // *Проблемы эффективного использования научного потенциала общества : Сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции, Новосибирск, 09 июля 2022 года. Уфа: ООО «Агентство международных исследований», 2022. С. 22-25.*
10. Рудевич И. Адаптогены. Как они помогают повысить иммунитет и справиться со стрессом. // РБК Life URL: <https://www.rbc.ru/life/news/631aeb3e9a794777a828f037> (Дата обращения: 01.03.2023)

SUMMARY

PROSPECTS FOR THE USE OF ROOTS POLYGONATUM ODORATUM

Nechaev M.V., 4th year student (ORCID: 0000-0003-3484-5565), Antyukhova I.A., 4th year student

Scientific supervisor: Novikova E.K., Candidate of Pharmaceutical Sciences, senior lecturer (ORCID: 0000-0002-2602-0697)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: mihail.nechaev@spcpcu.ru

The choice of safflower levzea as a promising vegetable raw material is argued. The pharmacological effect of plant raw materials was considered to justify the production of a phytopreparation. A dosage form is proposed based on the study of the Russian pharmaceutical market.

Keywords: *saffloroid levzea, maralium root, biomass, tannins, inulin, carotene, cns diseases, adaptogenic properties, ecdysteroids.*

REFERENCES

1. Ecdysteroids and their role in wildlife (review) /Ivanovsky A. A., Timkina E. Y., Perminova Z. K., Timofeev N. P.// *Agrarian Science of the Euro-North-East*. 2009. N 4. P.57-61. (In Russ)
2. Plotnikov M. B., Vasiliev A. S., Aliyev O. I., Anishchenko A. M., Krasnov E. A. Effect of saffloroid levzea extract in combination with dosed exercise on hemorheological parameters of rats with myocardial infarction// *Experimental and clinical pharmacology*. 2011. Vol. 74. N 9. P.7-10. (In Russ)
3. Volodin V. V., Mataev S. I. Ecdysteroid-containing plants – sources of new adaptogens// *Vestnik biotekhnologii i fiziko-himicheskoy biologii im. YU.A. Ovchinnikova*. 2011. Vol. 7. N 2. P. 52-59. (In Russ)
4. Krivosheeva E. M., Fefelova E. V., Kokhan S. T. Spectrum of pharmacological activity of plant adaptogens// *Fundamental research*. 2011. N6. P.85-88. (In Russ)
5. Zhigacheva I. V., Burlakova E. B., Generozova I. P., Shugaev A. G. The role of adaptogens in the regulation of bioenergetic functions of mitochondria under stress//*Biol. membranes*. 2013. Vol. 30(4). P. 313. (In Russ)
6. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. 2018: website. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/> (In Russ) (Accessed: 01.03.2023)
7. DSM Group: website. URL: <https://dsm.ru/> (In Russ) (Accessed: 01.03.2023)
8. State Register of Medicines: website. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (In Russ) (accessed date: 01.03.2022)
9. Lapina Yu. S., Merkurieva G. Yu., Kamaeva S. S. Confectionery dosage forms included in the state pharmacopoeia of the XIV edition for the first time//*Problems of effective use of the scientific potential of society: A collection of articles based on the results of the International Scientific and Practical Conference, Novosibirsk, July 09, Ufa: ООО «Агентство mezhdunarodnyh issledovaniy», 2022. P. 22-25. (In Russ)*
10. Rudevich I. Adaptogens. How they help boost immunity and manage stress //RBC Life URL: <https://www.rbc.ru/life/news/631aeb3e9a794777a828f037> (In Russ) (Accessed date: 01.03.2023)

УДК 61:615.322

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ В ТЕХНОЛОГИИ ЭЛИКСИРА ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Парфенова И.А., студ. 4 курса

Руководитель: Легостева А.Б., доцент, канд. фарм. наук

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, Российская Федерация

E-mail: inna.parfenova@spsru.ru

В данной работе рассматривается применение лекарственного растительного сырья в технологии эликсира для комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Определены основные технологические свойства используемого сырья, необходимые для дальнейших этапов разработки технологии эликсира. В качестве экстрагента предложен 50% этиловый спирт, выбор которого был сделан на основе анализа литературы и результатов испытания на содержание экстрактивных веществ. Наличие в полученной вытяжке необходимых групп действующих веществ подтверждено качественными реакциями.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, листья гинкго билоба, побеги черники, трава пустырника, листья земляники, биологически активные вещества, технологические свойства, экстрагент.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из главных причин смертности и потери работоспособности как России, так и во всем мире [1]. Несмотря на большое номенклатурное разнообразие лекарственных средств, на постоянное совершенствование методов профилактики и лечения ССЗ острота данной проблемы не снижается. Более того, ССЗ давно перестали быть ассоциированы только с людьми пожилого возраста. В последнее время наблюдается тенденция к «омолаживанию» таких заболеваний, как инфаркт миокарда и инсульт [2]. Причинами появления подобных проблем у молодого поколения чаще всего выступают модифицируемые факторы, к которым относятся избыточная масса тела, низкая физическая активность, сахарный диабет, высокое артериальное давление, психосоциальные факторы и табакокурение. В связи с чем, разработка лекарственного средства для борьбы с этим тяжелым заболеванием является актуальной.

Целью данной работы является применение лекарственного растительного сырья в технологии эликсира для комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Задачи работы:

- 1) Определить технологические свойства используемого в составе эликсира лекарственного растительного сырья;
- 2) Осуществить выбор экстрагента для получения спиртоводных вытяжек из лекарственного растительного сырья;
- 3) Провести качественный анализ полученного извлечения.

Фитопрепараты достаточно широко используются в терапии ССЗ для профилактики, вспомогательной терапии при непосредственном лечении, а также при проведении реабилитационных мероприятий после перенесенного заболевания. Возможная причина такой популярности кроется в природном происхождении и связанных с этим преимуществах в виде низкой аллергической реакции (до полного её отсутствия), меньшей токсичности, а также комплексности действия на организм человека.

Лекарственной формой выбран эликсир, обладающий преимуществами, свойственными галеновым препаратам, а именно многосторонним и мягким терапевтическим действием, возможностью применения в течение длительного времени, немногочисленными противопоказаниями, относительной простотой производства и экономической доступностью для всех слоев населения. В качестве ЛРС для разрабатываемого эликсира выбраны листья гинкго билоба, трава пустырника, листья земляники и побеги черники. Рассмотрим состав эликсира относительно заявленного ЛРС.

Гинкго билоба (*Ginkgo biloba* L.) – единственный реликтовый вид типа гинкговых (семейства *Ginkgoaceae*), который сохранился до нашего времени с пермского периода палеозойской эры (286–245 млн лет назад). Препараты листьев этого растения обладают широким спектром действия и находят применение в области лечения ССЗ [3]. Например, в составе препарата «Гинкго Билоба» (ВЕРТЕКС), выпускаемого в виде капсул и используемого в качестве ангиопротекторного средства. Спектр действия и возможности применения в медицинской практике обусловлены химическим составом листьев растения, представленном в таблице 1.

Таблица 1 – Фармакологическое действие БАВ листьев гинкго билоба

Биологически активные вещества (БАВ)	Фармакологическое действие
Рутин, кверцетин. Анто-цианидины	Ангиопротекторное: укрепляет стенки вен и капилляров, защищает от перепадов артериального давления; Антиоксидантное: снижают уровень активных форм кислорода и останавливают цепную реакцию перекисного окисления липидов [4]; Кардиопротекторное: поддержание функции миокарда, улучшение реологии крови; повышение тонуса сосудов [4]; Противодиабетическое: снижение выработки кортизона и инсулина, защита секретирующих инсулин β -клеток поджелудочной железы, активизация окислительного метаболизма глюкозы [4]

Биологически активные вещества (БАВ)	Фармакологическое действие
Терпены: Гинкголаиды А, В, С, J, М (трициклические диптерпены)	Ангиопротекторное: повышение эластичности стенок кровеносных сосудов, расширение сосудов, препятствие выделению медиаторов, повышающих тонус артериол, предупреждение возникновения лейко- и тромбоцитопении, снижение уровня холестерина в крови [4]; Антиоксидантное: повышение резистентности клеточных мембран к свободнорадикальному и осмотическому повреждению [4]; Антитромботическое: сдерживание процесса агрегации тромбоцитов.
Билобалиды, биобаноны (сесквитерпены)	Противоишемическое: увеличение капиллярного кровообращения и кровоснабжения органов [4]; Антиоксидантное; Противодиабетическое; Седативное: активизация процессов адаптации в условиях стресса [4].

Как видно из таблицы 1, листья гинкго-билоба могут быть использованы как источник БАВ в составе эликсира, благодаря антиоксидантным, антитромботическим, противодиабетическим и ангиопротекторным свойствам.

Пустырник сердечный (*Leonurus cardiac L.*) – род многолетних, реже двулетних трав семейства губоцветных. В составе эликсира трава пустырника применяется в качестве седативного и гипотензивного средства, что отражено в таблице 2.

Таблица 2 – Фармакологическое действие БАВ травы пустырника

БАВ	Фармакологическое действие
Иридоиды – гарпарид, ацетилгарпарид, аягол и др. [5]	Седативное; Позволяют снизить дозировку гипотензивных средств [5]
Флавоноиды – производные кверцитина (кверцитрин, гиперозид, рутин) и апигенина (квинквелозид, космосин и др.) [5]	Гипотензивное: ослабление спазматического сокращения гладкой мускулатуры кровеносных сосудов; снижение артериального давления [5] Дуретическое
Стахидрин [5]	Замедляет сердечный ритм, ускоряет восстановление рефлексов [5]

Еще одним АРС для эликсира нами отобраны листья земляники. Земляника лесная (*Fragaria vesca L.*) – род многолетних травянистых растений семейства розовые (*Rosaceae*). Применительно к эликсиру используется в качестве диуретического средства, действие которого обуславливается наличием суммы фенольных соединений: флавоноиды – производные кемпферола и кверцетина (с преобладанием рутина), антоцианы, дубильные вещества, каротиноиды [6].

Для обеспечения гипогликемического эффекта в составе эликсира присутствуют побеги черники. Черника (*Vaccinium myrtillus L.*) – низкорослый кустарничек, вид рода *Вакциниум* семейства Вересковые. Побеги черники содержат дубильные вещества, фенольные соединения арбутин, гидрохинон, антациан – миртиллин, кверцетин и другие флавоноиды, обуславливающие их антиоксидантное действие и применение в качестве препарата для снижения сахара в крови при сахарном диабете [7].

В качестве коррегента вкуса в составе эликсира принято решение использовать яблочный сок, который рекомендован к применению в рационе больных ССЗ как источник витаминов А, Е и С.

Материалы и методы. Объектами исследования служат измельченные листья гинкго билобы и земляники, побеги черники и трава пустырника, а также их смесь в определенном соотношении.

Технологические свойства сырья и содержание экстрактивных веществ определены методами, прописанными в ГФ РФ XIV издания и Фармакопее ЕАЭС.

Сыпучесть. Тест на сыпучесть проведен в лабораторных условиях на установке ВЕР2. Результаты определения выражены в виде скорости протекания точной навески материала через отверстие воронки и угла естественного откоса.

Фракционный состав (средний диаметр частиц). Для определения использован метод ситового анализа на ситах с диаметром отверстий 5;3;2;1;0,5 мм. Просеивание определенной массы сырья проведено в течение 5 минут.

Насыпная плотность. Данная характеристика определена путем взвешивания определенного объема сырья, равного 100см³ и отмеренного при помощи мерного цилиндра.

Коэффициент поглощения сырья. Для определения коэффициента точную навеску сырья помещают в мерный цилиндр и заливают 1мл этилового спирта и 25мл воды, выдерживают сначала 1 час при постоянном встряхивании, затем в течение 3 часов с последующим измерением объема, занимаемого сырьем.

Содержание экстрактивных веществ. Точную навеску смеси АРС заливают экстрагентом и выдерживают в закрытой пробкой плоскодонной колбе в течение часа, после чего проводят двухчасовое кипячение полученной вытяжки с последующим фильтрованием через бумажный фильтр и выпариванием досуха. Сушка осуществлена в сушильном шкафу при температуре 100-105°С в течение 2 часов, далее чаши с высушенным извлечением охлаждают в эксикаторе с кальция хлоридом на 30мин.

В качестве реактивов для идентификации перешедших в вытяжку БАВ использован 30% раствор натрия хлорида, 10% раствор соляной кислоты, 40% раствор железомонийных квасцов, 10% раствор ацетата свинца и реактив Трим-Хилла.

Результаты и обсуждение. Немаловажным этапом при разработке технологии лекарственных препаратов на основе АРС является определение технологических свойств используемого измельченного растительного материала. Характеристика сырья в данном аспекте дает возможность для выбора оборудования соответствующей емкости, а также расчета

количества извлекателя для последующего экстрагирования и в целом оптимизации процесса производства препарата. Результаты определения технологических свойств сырья приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Технологические свойства ЛРС

Показатель	Листья гинкго билоба	Трава пустырника	Побеги черники	Листья земляники
Средний диаметр частиц, мм	1,46±0,20	2,34±0,20	1,96±0,20	2,00±0,20
Сыпучесть: Угол естественного откоса, град	58±1	57±1	-	-
Насыпная плотность, г/см ³	0,23±0,02	0,19±0,01	0,39±0,02	0,20±0,01
Коэффициент спиртопоглощения, мг/г	3,36±0,02	3,00±0,02	3,31±0,03	3,70±0,03

При оценке сыпучести как в выражения её величины через скорость высыпания, так и в случае определения угла естественного откоса использована лабораторная установка ВЕР2. В случае листьев земляники и побегов черники сыпучесть отсутствует, что затрудняет их загрузку и вынуждает прибегать к таким модификациям оборудования, как ворошители и дозаторы. Судя по углу естественного откоса, измельченные листья гинкго билоба и трава пустырника обладают плохой сыпучестью и для их загрузки также необходимо использовать устройства для дополнительного перемешивания и дозирования. Достаточно низкая насыпная плотность исследуемого сырья также может указывать на плохую сыпучесть. Кроме того, малые значения насыпной плотности должны быть учтены при выборе объема емкости экстрактора. Значения среднего диаметра частиц для травы пустырника, листьев гинкго билоба и земляники ниже рекомендованных значений, что может отрицательно сказаться на качестве вытяжки ввиду извлечения большего количества балластных веществ.

В качестве обоснования выбора экстрагента по критерию более полного извлечения БАВ из смеси ЛРС использована методика определения содержания экстрактивных веществ в смеси ЛРС, полученной согласно вышеописанному составу эликсира. Для проведения испытания и сравнения суммарного количества перешедших в вытяжку веществ выбраны 50% и 70% этанол. Все используемое сырье является флаваноидсодержащим. При извлечении флаваноидов из ЛРС одним из лучших экстрагентов являются спирты высоких концентраций (от 50% и выше). Результаты испытаний представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты определения содержания экстрактивных веществ в смеси ЛРС

Показатель	50% этиловый спирт	70% этиловый спирт
Содержание экстрактивных веществ, %	28,6±0,3	19,4±0,2

Как видно из таблицы 5, наибольший выход БАВ достигается при экстракции смеси ЛРС 50% этиловым спиртом, что показывает целесообразность использование такой водно-спиртовой смеси в качестве экстрагента при получении эликсира. Для обнаружения групп веществ, обладающих целевым терапевтическим эффектом, с помощью качественных реакций используется вытяжка, полученная при экстракции сырья 50% этанолом. Результаты проведения качественных реакций на флавоноиды, иридоиды и дубильные вещества приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты проведения качественных реакций на флавоноиды, иридоиды и дубильные вещества

Качественная реакция	Признак наличия	Флавоноиды	Иридоиды	Дубильные вещества	
				Конденсированные	Гидролизуемые
10% раствор Рb(CH ₃ COO) ₂	Хлопьевидный осадок	+	-	-	+
Раствор железоммонийных квасцов	Черно-синее окрашивание	-	-	-	+
	Черно-зеленое окрашивание	-	-	-	-
Раствор HCl	Оранжево-красное окрашивание	+	-	-	-
Раствор NaOH	Желтое окрашивание	+	-	-	-
Реактив Трим-Хилла	Красное окрашивание	-	+	-	-

Как следует из данных, представленных в таблице 6, в извлечении, полученном посредством 50% этилового спирта, обнаружено присутствие флаваноидов. Желто-оранжевый цвет осадка при добавлении к пробе 10% раствора ацетата свинца, желтое окрашивание при добавлении щелочи и оранжево-красное при приливании соляной кислоты говорит о присутствии в вытяжке таких групп соединений, как флавоны, флаваноны и флавонолы. Также, судя по положительной реакции с реактивом Трим-Хилла, в вытяжке присутствуют иридоиды, источником которых является трава пустырника. Появление черно-синего окрашивания в реакции с железоммонийными квасцами указывает на наличие гидролизуемых дубильных веществ, в основном содержащихся в побегах черники и листьях земляники.

Заключение. В ходе разработки технологии эликсира, в состав которого входит такое ЛРС, как листья гинкго билоба, трава пустырника, листья земляники, побеги черники, определены технологические свойства используемого сырья, на основе которых может быть осуществлен выбор оборудования и вариантов его модификации, а также произведен расчет количества экстрагента. В качестве экстрагента выбран 50 % этиловый спирт. Проведен качественный анализ полученной вытяжки, в результате которого в ней были обнаружены флавоноиды, иридоиды и гидролизуемые дубильные вещества.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств
61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Сердечно-сосудистые заболевания // Всемирная организация здравоохранения. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (Дата обращения 25.02.2023)
2. Омоложение инфарктов и инсультов: современные методы профилактики // Артериальная гипертензия. 2016. №4. С.48-53 DOI: 10.22141/2224-1485.4.48.2016.76997
3. Хренова П. П., Легостева А. Б. Сухой экстракт чаги, гинкго билоба и земляники лесной – новая фитосубстанция в производстве таблеток для лечения болезней сердца и сосудов // Инновации в здоровье нации: сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 07–08 ноября 2019 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2019. С.415-419
4. Ажикова А. К. Гинкго двулопастный (*ginkgo biloba* L.): перспективы использования в фармации // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2020. № 1. С.98-106. DOI 10.17021/2020.1.1.6.13
5. Датхаев У. М., Капсалямова Э. Н., Елеуова Э. И., Оразбеков Е. К. Наличие седативного свойства ЛР пустырник // Вестник КазНМУ. 2014. №1. С 67-75.
6. Гриневиц В. С., Корожан Н. В. Земляники лесной листья: компонентный состав и фармакологические свойства. Обзор литературы // Вестник фармации. 2018. № 1 (79). С.42-48
7. Джафарова Р. Э., Гараев Г. Ш., Джафаркулиева З. С. Действия экстракта листьев черники обыкновенной на течение патологического процесса аллоксан-индуцированного сахарного диабета // Фундаментальные исследования. 2010. № 4. С. 36-43
8. Огай М. А. Разработка и исследование фитоэкстрактов, содержащих флавоноиды // Научный результат. Медицина и фармация. 2018. Т. 4. №2. С.90-103. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-10
9. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т.2. 2018: сайт. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (дата обращения: 26.02.2023)
10. Фармакопея Евразийского экономического союза Т.1.2020 //ЕЭК. Евразийская экономическая комиссия: сайт. URL: https://docs.eacunion.org/docs/ru-ru/01226919/err_13082020_100 (дата обращения: 26.02.2023)

SUMMARY

APPLICATION OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS IN ELIXIR TECHNOLOGY FOR COMPLEX THERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Parfenova I.A., 4th year student

Scientific supervisor: **Legosteva A.B.**, Docent, Cand. of Pharmaceutical Sciences

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: inna.parfenova@spcpcu.ru

This paper discusses the use of medicinal plant materials in the technology of elixir for the complex therapy of cardiovascular diseases. The main technological properties of the raw materials used, which are necessary for the further stages of the development of the elixir technology, are determined. As an extractant, 50% ethyl alcohol was proposed, the choice of which was made on the basis of an analysis of the literature and the results of a test for the content of extractive substances. The presence of the necessary groups of active substances in the obtained extract was confirmed by qualitative reactions.

Keywords: *cardiovascular diseases, ginkgo biloba leaves, common blueberries shoots, Leonurus herb, Fragaria vesca leaves, biologically active substances, technological properties, extractant.*

REFERENCES

1. Cardiovascular diseases // World Health Organization (in Russ) Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (In Russ)(Accessed: 27.12.2022)
2. Rejuvenation of heart attacks and strokes: modern methods of prevention // Arterial'naya gipertenziya. 2016. № 4. P.48-53 DOI: 10.22141/2224-1485.4.48.2016.76997 (In Russ)
3. Hrenova P. P., Legosteva A. B. Suhoj jekstrakt chagi, ginkgo biloba i zemljaniki lesnoj – novaja fitosubstancija v proizvodstve tabletok dlja lechenija boleznej serdca i sosudov // Innovacii v zdorov'e nacii: sbornik materialov VII Vserossijskoj nauchno-

prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, Sankt-Peterburg, 07–08 noyabrya 2019 goda. Saint-Petersburg: SPHFU, 2019. P. 415-419 (In Russ)

4. Azhikova A. K. Ginkgo biloba (ginkgo biloba l.): prospects for use in pharmacy // Caspian Bulletin of Medicine and Pharmacy. 2020. N 1. С.98-106. DOI 10.17021/2020.1.1.6.13 (In Russ)

5. Datkhaev U. M., Kapsalyamova E. N., Eleuova E. I., Orazbekov E. K. The presence of sedative properties MP motherwort // Bulletin of KazNMU. 2014. N1. P.339-340. (In Russ)

6. Grinevich V. S., Korozhan N. V. Wild strawberry leaves: component composition and pharmacological properties. Literature review // Bulletin of Pharmacy. 2018. N 1(79). P. 87-94 (In Russ)

7. Dzhaforova R. E., Qarayev G. Sh., Dzhaforakulieva Z. S. Action of extract of Vaccinium myrtillus on the pathological process of diabetes mellitus modeling with alloxane // Basic Researches. 2010. N 4. P.36-43 (In Russ)

8. Ogay M. A. Development and investigation of phytoextracts containing flavonoids // Research Result. Medicine and Pharmacy. 2018. Vol. 4. N 2. P.90-103 (In Russ). DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-10

9. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2. 2018. Available at : <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (In Russ). (Accessed: 26.02.2023)

10. Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union. Vol. 1. 2020//EEC. Eurasian Economic Commission : website. Available at : https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01226919/err_13082020_100 (In Russ). (Accessed: 26.02.2023)

УДК 61:615.45

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПЛЕНКИ, КАК СОВРЕМЕННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Перова Д.И., студ. 3 курса

Руководитель: Пивоварова Н.С., к.фарм.н., ст. преподаватель

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: darya.perova@spspcu.ru

В ходе изучения различных источников, рассмотрены понятия, связанные с пленками лекарственными, проведен анализ рынка производства пленок на территории РФ.

Ключевые слова: *лекарственные пленки, фитопленки, государственная фармакопея, технология, материалы, рынок лекарственных пленок.*

Существует множество лекарственных форм (ЛФ) на фармацевтическом рынке нашей страны. Каждая имеет свою технологию, которая совершенствуется, как и сами ЛФ. В данной статье приведена информация о пленках, о технологии их изготовления, а также обзор рынка данной ЛФ в РФ.

Пленки твердая дозированная ЛФ, представляющая собой одно или многослойные тонкие пластинки подходящего для применения размера, содержащие одно или несколько действующих веществ и вспомогательные, в том числе пленкообразующие, вещества [1].

Говоря об области применения лекарственных пленок, можно выделить глазные лекарственные пленки, а также для наклеивания на десну, защечные, диспергируемые в области рта, периодонтальные, подъязычные.

Пленки глазные – стерильные пленки, предназначенные для помещения в конъюнктивальный мешок глаза.

Пленки для наклеивания на десну – пленки, предназначенные для наклеивания на десну.

Пленки защечные – пленки, предназначенные для помещения в щечный карман с целью оказания системного действия.

Пленки, диспергируемые в полости рта – пленки, предназначенные для помещения в полость рта, где они быстро диспергируются перед проглатыванием.

Пленки периодонтальные – пленки, предназначенные для помещения в карман между зубом и десной.

Пленки подъязычные – пленки, предназначенные для помещения под язык с целью оказания системного действия [1].

Впервые в нашей стране пленки как ЛФ появились в 60-х годах XX века, причем область их применения ограничивалась офтальмологической практикой [2]. На зарубежном фармацевтическом рынке пленки официально представлены в 1970 году в качестве замены быстрорастворимых таблеток [3]. В российской фармации официальное определение лекарственной формы «пленки» впервые появилось в Государственной фармакопее XIII издания в ОФС.1.4.1.0003.15, посвященной глазным ЛФ, где выделены «твердые глазные лекарственные формы для местного применения – пленки глазные» [3]. Однако уже в XIV издании Государственной фармакопее пленки выделены в отдельную ОФС.1.4.1.0035.18 как самостоятельная ЛФ.

Как уже было сказано, пленки различны по способу применения, при этом все они имеют следующие достоинства и недостатки (таблица 1).

Вспомогательные вещества, используемые для получения пленок, должны обеспечить при применении ЛФ запрограммированное высвобождение действующего вещества из полимерной основы в заданном интервале времени и другие оптимальные технологические характеристики. Вспомогательные вещества должны быть совместимы с другими компонентами ЛФ и материалом упаковки [1].

Таблица 1 – Достоинства и недостатки лекарственных пленок

Достоинства	Недостатки
Быстрое прилипание к поверхности нанесения	Частая смена пленки в некоторых случаях
Отсутствие токсических свойств	Сложная технология изготовления
Не требует наличие медицинских навыков	
Легкое удаление с поверхности нанесения	

При производстве пленок из биodeградируемых материалов в качестве пленкообразующей основы (матрицы) используют биорастворимые полимерные материалы синтетического и природного происхождения, которые способны образовывать полимерную основу, не связывающуюся химически и биологически с действующим веществом, обладающие склонностью к набуханию и постепенному высвобождению действующего вещества. Пленки могут быть получены на основе пищевых полимеров, таких как пуллулан, или водорастворимых полимеров, таких как модифицированная целлюлоза, пищевые камеди, а также сополимеров, примером которых может быть полимер биорастворимый для лекарственных пленок, получаемый путем совместной полимеризации акриламида, N- поливинилпирролидона и этилакрилата в водном растворе и др. [1].

В качестве вспомогательных веществ при производстве пленок используют также пластификаторы (глицерин), консерванты, стабилизаторы, пенетраторы (диметилсульфоксид), адгезивные (клеящие) вещества (поливинилпирролидон, поливинилловый спирт) и др. Для пленок, предназначенных для помещения в полость рта в качестве вспомогательных веществ, используют также корригенты вкуса, ароматизаторы [1].

Действующее вещество (вещества) в основу пленки может быть введено в виде раствора, эмульсии или суспензии. Отдельные слои многослойных пленок могут содержать различные концентрации и модификации действующего вещества [1].

Существует несколько способов производства пленок, но наиболее широкое применение получили следующие два способа:

1. Отливание пленок в виде растворов – основной принцип этого метода состоит в формировании вязкого раствора водорастворимых веществ с добавлением растворенных основных компонентов. Смесь тщательно перемешивают, излишки воздуха удаляют под вакуумом. Из полученного раствора формируют пленку, сушат и затем нарезают на пластины необходимого размера (получение пленки левоцитеризина на основе полимера пуллулана основано на этой технологии). Пленки, полученные таким способом, обладают рядом преимуществ: они однородны, прозрачны, эластичны, пленки достаточно тонкие (12-100 мкм) [16]. При использовании данной технологии необходимо учитывать свойства полимера (растворимость в летучих растворителях или воде), а также оптимизировать вязкость раствора.

2. Отливание пленок в виде суспензии – в данном методе действующие вещества вводят по типу суспензии, а в качестве основы используют смесь водорастворимых полимеров с раствором кислот нерастворимых полимеров (в соотношении 4:1). Полученную суспензию обрабатывают ультразвуком, затем формируют пленку, сушат и затем нарезают на пластины необходимого размера. Толщина готовой пленки составляет около 0,381 – 1,270 мм [16].

В технологии пленок может использоваться лекарственное растительное сырье. Фитопленки – аппликационные лекарственные формы, содержащие очищенные комплексные извлечения из лекарственного растительного сырья с широкими показаниями к применению [4].

Фитопленки представляют собой гидрофильные системы, при контакте которых с биологической жидкостью, поглощают ее в определенном количестве, что приводит к высвобождению БАВ. От характера влагопоглощения зависит и диффузный перенос БАВ в месте нанесения. Адгезия (сила сцепления пленки с субстратом) определяет длительность и эффективность воздействия на патологический очаг, так как в случае «сползания» пленки терапевтический эффект либо уменьшается, либо полностью прекращается [5].

Данные системы с пролонгированным эффектом можно использовать как для лечения, так и профилактики заболеваний. К настоящему времени, разработка и изучение таких лекарственных форм сложилось в самостоятельное научное направление [6].

Стоматологические фитопластины «Тонзинал», «Пластины-ЦМ-1», «Пластины-ЦМ-2», «Фарингал», «Алкогал», «Меглизал», «Кардиал» обладают многосторонним фармакологическим действием: противовоспалительным, противомикробным, дезинфицирующим, дубящим; улучшают регенеративные и обменные процессы в пораженных тканях, а также стимулируют местный иммунитет, укрепляют сосуды, восстанавливают нормофлору в ротовой полости. В состав оригинальных стоматологических фитопрепаратов входят сухие водорастворимые лиофилизированные экстракты лекарственных растений (зверобой, тысячелистник, шалфей и др.) витамины С, В1, комплекс природных минеральных веществ и желатин [6].

Применение полимерных пленочных форм лимонидина лекарственной пленки с экстрактом Кермека – Гмелина (*Limonium gmelinii*) у больных с патологией пародонта воспалительного и воспалительно-деструктивного характера показали выраженную клиническую эффективность, которая подтверждена статистически значимым сокращением сроков лечения больных генерализованным пародонтитом, улучшением показателей пробы Кулаженко, десневого индекса Лоз, гигиенического состояния полости рта, более высоким процентом ремиссии заболевания в ближайшие и отдаленные сроки [6].

Несмотря на то, что пленки относительно новая лекарственная форма, они производятся на различных предприятиях, приведенных в таблице ниже [15].

Таблица 2 – Производители лекарственных пленок на территории РФ

Торговое наименование	МНН	Форма выпуска	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Страна держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Примечание
Таурин	Таурин	Пленки глазные	ФГУП «ГНПРКЦ «ЦСКБ-Прогресс»	Россия	
Тринитролонг	Нитроглицерин	Пленки для наклеивания на десну	ЗАО «ЯФФ»	Россия	Наличие ЛП вперечне ЖНВЛП
Рабесторм	Силденафил	Пленки, диспергируемые в полости рта	АО «ИБСА Биохимический институт»	Швейцария	
Динамико Форвард	Силденафил	Пленки, диспергируемые в полости рта	Тева	Израиль	

Заключение. Производство лекарственных пленок находит себя в РФ. Происходит разработка новых технологий, форм выпуска, внедрение различных вспомогательных веществ в пленки, для достижения нужного эффекта

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

1.1.00 Медицина и здравоохранение

ЛИТЕРАТУРА

- ОФС.1.4.1.0035.18 Пленки // Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Том II. Москва, 2018. С. 2046-2048. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/229/> (Дата обращения: 19.02.2023)
- Ерофеева Л. Н. Лекарственные пленки. История и современность // Университетская наука: взгляд в будущее: сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета. Курск, 02 февраля 2018 года / под редакцией В. А. Лазаренко. В 2-х томах: Том 2. Курск: Курский государственный медицинский университет, 2018. С. 52-57.
- Кищенко В. М., Верниковский В. В., Привалов И. М., Шевченко, А. М. Пленки в российской медицине и косметологии: история развития, классификация, технология // Фармация и фармакология. 2020. Т. 8. N 2. С.124-130.
- Мизина П. Г. Фито пленки в фармации и медицина // Фармация. 2000. N 5-6. С.38-40.
- Мизина П. Г., Куркин В. А., Быков В. А., Авдеева О. И. Влияние вспомогательных веществ на влагопоглощение и адгезию фито пленок // Фармация. 2000. N 2. С.12-14.
- Касенов К. Ж.. Фито пленки – достижения и перспективы применения в современной медицине // Клиническая медицина Казахстана. 2012. N 1(24). С.104-105.
- Ананьев В. Н. Лекарственные желатиновые пленки в медицине // Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2010. Т. 12. N 1. С.100-102.
- Сысуев Б. Б. Современное состояние исследований разработок в области инновационных лекарственных форм и их модификаций / Б. Б. Сысуев, И. В. Плетнева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2014. N 4(52). С.7–12.
- Латинова А. Д. Разработка состава лекарственных пленок для стоматологии / А. Д. Латинова, Е. В. Сысоева, М. А. Сысоева // Вестник Казанского технологического университета. 2016. Т. 19. N 22. С.168–171.
- Аверьянов С. В. Применение стоматологической пленки для лечения поражений слизистой оболочки полости рта / С. В. Аверьянов, К. А. Хайрзаманова // DentalForum. 2018. N 4. С.11.
- Беспалова А. В. Разработка технологической схемы получения детских стоматологических пленок анестезирующего и противовоспалительного // Applied and Fundamental Studies: proceedings of the 11-th International Academic Conference, St. Louis, Missouri, USA, 20-21 мая 2017. St. Louis, Missouri, USA: Publishing House Science and Innovation Center, Ltd., 2017. С. 118–125.
- Сампиев А. М. Разработка состава и технологии детских стоматологических пленок анестезирующего и противовоспалительного действия / А. М. Сампиев, А. В. Беспалова, А. В. Никифорова // Запорожский медицинский журнал. 2017. Т. 19. N 5(104). С. 668–674.
- Шикова Ю. В. и др. Разработка состава и технологии глазных лекарственных пленок с экстрактом алоэ // Фармация и фармакология. 2016. Т. 4. N 4. С. 48–54.
- Сампиев А. М. Современное состояние исследований в области создания стоматологических пленок / А. М. Сампиев, Е. Б. Никифорова, А. В. Соповская // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. N 3–2. С. 293–297.
- Государственный реестр лекарственных средств: сайт URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (Дата обращения: 14.02.2023)

16. Егорова А. С., Сапожкова М. Б., Обидченко Ю. А. Быстрорастворимые пленки – инновационный способ доставки лекарственных средств / А. С. Егорова, М. Б. Сапожкова, Ю. А. Обидченко // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2013. N 3. С. 100-105.

SUMMARY

MEDICINAL FILMS AS A MODERN DOSAGE FORM. OVERVIEW OF THE MARKET OF MEDICINAL FILMS

Perova D.I., 3rd year student, undergraduate

Scientific supervisor: **Pivovarova N.S.**, Ph.D., Art. teacher

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

197376, St. Petersburg, st. prof. Popova, 14, Russian Federation

E-mail: darya.perova@spcpcu.ru

In the course of studying various sources, concepts related to medicinal films were studied, an analysis was made of the market for the production of films on the territory of the Russian Federation.

Keywords: *medicinal films, phytofilms, state pharmacopoeia, technology, materials, market of medicinal films.*

REFERENCES

1. OFS.1.4.1.0035.18 Films // State Pharmacopoeia of the Russian Federation / Ministry of Health of the Russian Federation. XIV ed. Vol. II. Moscow, 2018. P. 2046-2048. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/229/> (Accessed: 02/19/2023) (In Russ)
2. Erofeeva L. N. Medicinal films. History and modernity. // University science: a look into the future: materials of the Intern. scientific conf., dedicated 83rd Anniversary of Kursk State Medical University . Kursk, February 2, 2018 / Ed. rector V.A. Lazarenko. In 2 volumes: Vol. II. Kursk: FSBEI HE KSMU of the Ministry of Health of Russia. 2018. P. 52–27. (In Russ)
3. Kishchenko V. M., Vernikovskiy V. V., Privalov I. M., Shevchenko A. M. Films in russian medicine and cosmetology: history of development, classification // Pharmacy and Pharmacology. 2020. P. 124-130. (In Russ)
4. Mizina P. G. Phytofilms in pharmacy and medicine//Pharmacy. 2000 N 5-6. P.38-40. (In Russ)
5. Mizina P. G., Kurkin V. A., Bykov V. A., Avdeeva O. I. Influence of excipients on moisture absorption and adhesion of phytofilms//Pharmacy. 2000. N 2. P.12-14. (In Russ)
6. Kasenov K. Zh. Phytofilm – achievements and prospects of application in modern medicine // Clinical medicine of Kazakhstan. 2012. N 1(24). P. 104-105. (In Russ)
7. Ananiev, V. N. Medicinal gelatin films in medicine // Collection of scientific materials and articles «Health and education in the XXI century». 2010. Vol. 12. N 1. P. 100-102. (In Russ)
8. Sysuev B. B. The current state of research developments in the field of innovative dosage forms and their modifications / B. B. Sysuev, I. V. Pletnev // Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2014. N 4 (52) P. 7–12. (In Russ)
9. Latipova A. D. Development of the composition of medicinal films for dentistry / A. D. Latipova, E. V. Sysoeva, M. A. Sysoeva // Bulletin of the Kazan technological university. 2016. Vol. 19, N 22. P. 168–171. (In Russ)
10. Averyanov S. V. The use of dental film for the treatment of lesions of the oral mucosa /S. V. Averyanov, K. A. Khairzamanova // DentalForum. 2018. N 4. P. 11. (In Russ)
11. Bespalova A. V. Development of a technological scheme for obtaining children’s dental films of anesthetic and anti-inflammatory action // Applied and Fundamental Studies: proceedings of the 11-th International Academic Conference, St. Louis, Missouri, USA, 20-21 мая 2017. St. Louis, Missouri, USA: Publishing House Science and Innovation Center, Ltd., 2017. P. 118–125. (In Russ)
12. Sampiev A. M. Development of the composition and technology of children’s dental films of anesthetic and anti-inflammatory action / A. M. Sampiev, A.V. Bespalova, A.V. Nikiforova // Zaporozhye Medical Journal. 2017. Vol. 19. N 5 (104). P. 668-674. (In Russ)
13. Shikova Yu. V. Development of the composition and technology of eye medicinal films with aloe extract // Pharmacy and pharmacology. 2016 Vol. 4. N 4. P. 48-54. (In Russ)
14. Sampiev A. M. The current state of research in the field of creating dental films / A. M. Sampiev, E. B. Nikiforova, A. V. Sopovskaya // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2016. N 3–2. P. 293-297. (In Russ)
15. State Register of Medicines: website. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.asp> (Accessed: 14.02.2023)
16. Egorova A. S., Sapozhkova M. B., Obidchenko Yu. A. Instant films — an innovative method of drug delivery / A. S. Egorova, M. B. Sapozhkova, Yu. A. Obidchenko // Bulletin of the Peoples’ Friendship University of Russia. Series: Medicine. 2013. N 3. P. 100-105.

ЭКСТРАКЦИЯ ТРИТЕРПЕНОВЫХ САПОНИНОВ С ПОМОЩЬЮ ПРИРОДНЫХ ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ИЗ АРАЛИИ МАНЬЧЖУРСКОЙ (*ARALIA MANDSHURICA*)

Петроченко А.А., асп. 2 курса обучения

Руководитель: **Шиков А.Н.**, докт. фарм. наук, проф. кафедры ТЛФ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: petrochenko.alyona@pharminnotech.com

Целью настоящего исследования является оценка эффективности природных глубоких эвтектических растворителей в экстракции тритерпеновых сапонинов аралии маньчжурской. Были впервые применены 7 различных составов природных глубоких эвтектических растворителей для экстракции тритерпеновых сапонинов из аралии маньчжурской. В процессе работы проводился качественный и количественный анализ тритерпеновых сапонинов, которые удалось извлечь с помощью традиционных растворителей (вода очищенная, спирт этиловый) и природных глубоких эвтектических растворителей. В качестве метода анализа использовалась ультравысокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией. Данные соединения обнаружены в трех различных видах корня. 9 соединений были впервые обнаружены в корнях аралии. Все 20 соединений были обнаружены в растворителях с холин хлоридом и яблочной кислотой (1:1) и холин хлоридом и молочной кислотой (1:3). Причем относительное содержание метаболитов оказалось выше в НД1, чем в НД3. По сравнению с водой и этанолом для 13 соединений природные глубокие эвтектические растворители оказались более эффективными.

Полученные результаты доказывают способность природных глубоких эвтектических растворителей извлекать тритерпеновые сапонины из корней аралии.

Ключевые слова: *природные глубокие эвтектические растворители, аралия маньчжурская, идентификация, ультравысокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (УВЭЖХ-МС).*

С 2010 года в области разработки безопасных растворителей и вспомогательных веществ для целей производства появилось новое направление – использование природных глубоких эвтектических растворителей в экстракции биологически активных веществ из растительных источников [1]. Данные растворители характеризуются тем, что при сплавлении различных компонентов температура их плавления снижается и образуются жидкости при нормальных условиях. Компоненты, которые используют для синтеза, найдены в живых клетках и являются первичными метаболитами. Поскольку внутренняя среда растительных клеток содержит сахара, низкомолекулярные органические кислоты, аминокислоты, логично предположить, что для извлечения биологически активных соединений из растительных клеток (по принципу подобное растворяется в подобном) можно применять растворители аналогичные по составу внутриклеточной среде. Такими растворителями и являются природные глубокие эвтектические растворители. Данные растворители образуются посредством образования межмолекулярных водородных связей между донорами и акцепторами, которые выбирают из числа первичных метаболитов (сахаров, низкомолекулярных органических кислот, аминокислот). Чаще всего в качестве доноров водородных связей используют карбоновые кислоты (молочная кислота, яблочная кислота, щавелевая кислота и др.) и сахара (сорбит, глюкоза и др.), а в качестве акцепторов водородных связей используют четвертично-аммонийные соли (холина хлорид), аминокислоты (пролин, бетаин и др.). Природные глубокие эвтектические растворители считаются экологичными растворителями, так как их легко синтезировать, они биоразлагаемы, низкотоксичны. Компоненты являются доступными и имеют относительно низкую стоимость [1].

С 1960-х годов в СССР изучался состав и свойства растения аралии маньчжурской (*Aralia elata var. mandshurica* (Rupr. & Maxim.) J. Wen (1994)) для производства лекарственных растительных препаратов [2]. Аралия маньчжурская содержит около 200 различных соединений. Ключевыми компонентами считаются тритерпеновые соединения и терпеновые кислоты, которые определяют фармакологическое действие [3]. В настоящее время в Российской Федерации в Государственной Фармакопее Российской Федерации XIV издания в качестве существует фармакопейная статья на лекарственное растительное сырье – аралии маньчжурской корня (ФС.2.5.0058.18) [4], а в государственном реестре лекарственных средств зарегистрирована настойка корней аралии маньчжурской [5]. В технологии данного экстракта используется 70% этиловый спирт. Данный растворитель имеет существенные недостатки в виде влияния не только на рабочий персонал, но и на окружающую среду. Он является фармакологически неиндифферентным, пожаро-, взрывоопасным веществом. Для его реализации на производстве необходимо вести строгий учет.

Необходимостью является изучение возможности замены этилового спирта на природные глубокие эвтектические растворители. Для того, чтобы понять возможность такой замены **целью настоящего исследования** является оценка эффективности природных глубоких эвтектических растворителей в экстракции тритерпеновых сапонинов аралии маньчжурской. На сегодняшний день в доступном нам литературе не описана экстракция тритерпеновых сапонинов аралии маньчжурской с помощью природных глубоких эвтектических растворителей, есть исследования по извлечению различных сапонинов из другого растительного сырья [6, 7]. В процессе работы проводился качественный и количественный анализ тритерпеновых сапонинов, которые удалось извлечь с помощью традиционных растворителей (вода очищенная, спирт этиловый) и природных глубоких эвтектических растворителей. В качестве метода анализа использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией.

Материалы и методы. Растительным сырьем являются корни аралии маньчжурской, которые получены с питомника в Хабаровском крае Российской Федерации. Очищенные и измельченные корни аралии маньчжурской были разделены на три части – цельные корни, кора корней и сердцевина корней.

Реактивы: вода очищенная, спирт этиловый (96%), холин хлорид, яблочная кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, сорбит. Все реагенты являлись химически чистыми.

Приготовление растворителей

Природные глубокие эвтектические растворители готовили методом нагревания и перемешивания, который описан исследователями Dai et al. [1] Компоненты сплавливали в определенном молярном соотношении при температуре 80 градусов до образования прозрачной жидкости (таблица 1). Полученные растворители оставляли на 24 часа при комнатной температуре для подтверждения отсутствия затвердевания смесей.

Таблица 1 – Соотношение компонентов природных глубоких эвтектических растворителей и соотношение сырье:экстракт

ШИФР	Компонент 1	Компонент 2	Молярное соотношение [1]	Количество воды (%(о/о)) [1]	Соотношение сырье:экстракт
НД1	Холин хлорид	Яблочная кислота	1:1	-	1:40
НД2	Холин хлорид	Яблочная кислота	1:2	-	
НД3	Холин хлорид	Молочная кислота	1:3	-	
НД4	Холин хлорид	Молочная кислота	1:3	30	
НД5	Холин хлорид	Щавелевая кислота	1:1	15	
НД6	Сорбит	Яблочная кислота	1:1	10	
НД7	Сорбит	Яблочная кислота	1:2	20	

Экстракция и пробоподготовка

Получение водного экстракта проводилось с помощью мацерации с нагреванием. Сырье (1,0 г) нагревали в круглодонной колбе с водой очищенной (100 мл) на водяной бане с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем полученные экстракты концентрировали с помощью роторно-выпарительного аппарата до 20,0 г, затем подвергали лиофильной сушке.

Спиртовой экстракт получали в аппарате Сокслета. Сырье (1,0 г) помещали в марлю, заливали спиртом этиловым 96% (100 мл). Экстрагировали в круглодонной колбе, которая присоединялась к аппарату Сокслета. Нагревание происходило на водяной бане с обратным холодильником. Циклы экстракции (3-4) продолжались до обесцвечивания экстракта. Затем полученные образцы также концентрировали и подвергали лиофильной сушке.

Дальнейшая пробоподготовка водных и спиртовых экстрактов заключалась в следующем: отвешивали 10 мг (точная навеска) каждого лиофилизата. Растворяли в метаноле в микропробирке типа Эппендорф (1 мл). Центрифугировали в течение 10 мин при 4°C. Скорость – 10 000 об/мин. Затем анализировали с помощью ВЭЖХ-МС. Затем получившиеся образцы переносили в вials для хроматографирования микропинеткой (180 мкл).

Получение экстрактов с природными глубокими эвтектическими растворителями: Измельчённые виды сырья помещали в сосуд с природным глубоким эвтектическим растворителем в соотношении (таблица 2). Данную смесь нагревали в сосуде с магнитной мешалкой в течение 1 часа. Температура процесса – 50 градусов. Затем сырье отфильтровывали с помощью стеклянной воронки и ваты, завернутой в марлю. Дальнейшее хранение осуществляли при комнатной температуре. Затем образцы помещали в ультразвуковую ванну на 15 мин. Частота – 35 кГц. Затем переносили в микропробирки типа Эппендорф по 200 мкл, помещали в центрифугу. Центрифугировали в течение 10 мин при 4°C. Скорость – 10 000 об/мин. Затем все полученные образцы переносили в вials для хроматографирования.

Образцы анализировали с помощью обращенно-фазовой ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с квадрупольным времяпролетным масс-анализатором с ионизацией электрораспылением (далее УВЭЖХ-МС). Прибор – SHIMADZU LCMS-9030 System (SHIMADZU Corporation, Kyoto, Japan) и TripleTOF 6600 mass spectrometer (AB Sciex, Darmstadt, Germany). Параметры хроматографирования приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Параметры хроматографирования

Параметр	Значение параметра
Объем пробы	5 мкл
Колонка	Phenomenex Kinetex C18 Column
Элюент А	Вода (с 0,1 муравьиной кислоты)
Элюент Б	Ацетонитрил (с 0,1% муравьиной кислоты)
Скорость потока	0,5 мл/мин
Режим элюирования	Градиентный режим до 100% элюента Б – 10 мин Изократический режим 100% элюент Б – 2 мин Градиентный режим до 5% элюента Б – 0,1 мин Изократический режим 5% элюент Б – 0,9 мин
Режим работы	Положительная, негативная ионизация

После проведения хроматографии полученные данные подвергались обработке в программе LabSolution (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan). Проводился метаболомный анализ для оценки качественного и количественного содержания. Для обработки и статистической интерпретации использовалась программа MetaboAnalyst 4.0. На основании интенсивностей были рассчитаны так называемые кратные изменения (fold changes) при сравнении интенсивностей в водных и этанольных экстрактах. Визуализация данных проводилась с помощью Microsoft Excel 2016. Результаты анализа представлены на рисунке 2.

Результаты. В результате метаболомного анализа идентифицировано 20 тритерпеновых сапонинов и их метаболитов (таблица 3). Данные соединения принадлежат к производным олеаноловой кислоты (рис. 1).

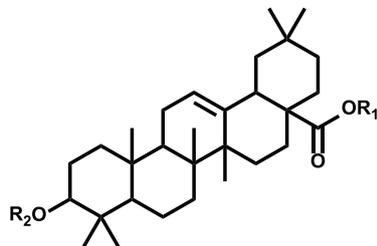


Рисунок 1. Структура производных олеаноловой кислоты

Таблица 3 – Идентифицированные соединения из Аралии маньчжурской

№ п/п	Идентифицированное соединение	Время удерживания	M/z практическое	Ссылка
1	Гуанацин Б изомер 1	3.8	911.4993	[8]
2	Олеаноловая кислота-3-О-(триглюкопиранозил-1-3-арабинопиранозил)-28-1-глюкопиранозил	3.8	1235.6107	
3	Калопанакс-Сапонин Ф изомер 1	3.9	1087.5317	[9]
4	Календулагликозид А	3.9	1117.5390	[10]
5	Аралияармозид	4.0	1249.5869	[11]
6	Калопанакс-Сапонин Ф изомер 2	4.3	1087.5336	[9]
7	Календулагликозид С изомер 1	4.3	955.4859	[10]
8	Эфир олеаноловой кислоты-3-О-(диглюкопиранозил-1-3-арабинопиранозил)-28-1-глюкопиранозила	4.3	1073.5538	
9	Эфир олеаноловой кислоты-3-О-(метилдиокситригексопиранозил)-28-1-гексопиранозила	4.3	1119.5606	
10	Аралозид Б	4.4	1057.5249	[12]
11	Аралиясапонин III	4.5	1089.5493	[13]
12	Эфир олеаноловой кислоты-3-о-(гексозил)-28-1-гексоуронида изомер 1	4.6	793.4312	
13	Календулагликозид С изомер 2	5.1	955.4899	[10]
14	Аралозид А изомер 1	5.3	925.4805	[12]
15	Гуанацин Б изомер 2	5.4	911.5016	[8]
16	Аралозид А изомер 2	5.5	925.4807	[10]
17	Неизвестное производное олеаноловой кислоты	5.6	895.4696	
18	Эфир олеаноловой кислоты-3-о-(гексозил)-28-1-гексоуронида изомер 2	5.6	793.4360	
19	Олеаноловая кислота 3-О-(гексуронида)-(1-3-пентафуранозид)	5.7	763.4260	
20	Гуанацин Б изомер 3	5.8	911.4949	[8]

При сравнении между наличием данных соединений в различных видах сырья было обнаружено, что соединения 1,2,6,15 доминируют в коре корней, а соединения 2-5, 7-12, 14, 16-19, 20 – в сердцевине (номер соединений указываются в соответствии с таблицей). Соединения 1, 3-7, 13, 15, 20 были найдены в корнях аралии впервые. Ранее данные соединения были найдены в листьях и/или стеблях.

Количественная оценка с помощью оценки кратных изменений

Впервые природные глубоких эвтектические растворители были применены для экстракции тритерпеновых сапонинов из сырья аралии маньчжурской. Идентифицированные тритерпеновые сапонины были обнаружены в той или иной степени во всех природных глубоких эвтектических растворителях. Все 20 соединений были обнаружены в растворителе НД1 (холин хлорид и яблочная кислота 1:1) и НД3 (холин хлорид и молочная кислота 1:3). Причем относительное содержание метаболитов оказалось выше в НД1, чем в НД3.

Сравнение относительного содержания оценивалось с помощью нормализации с использованием кратного изменения (во сколько раз содержание было выше, чем в воде или спирте). Таким образом, тот параметр, которые превышает единицу, указывает на лучшую экстракционную эффективность природных глубоких эвтектических растворителей.

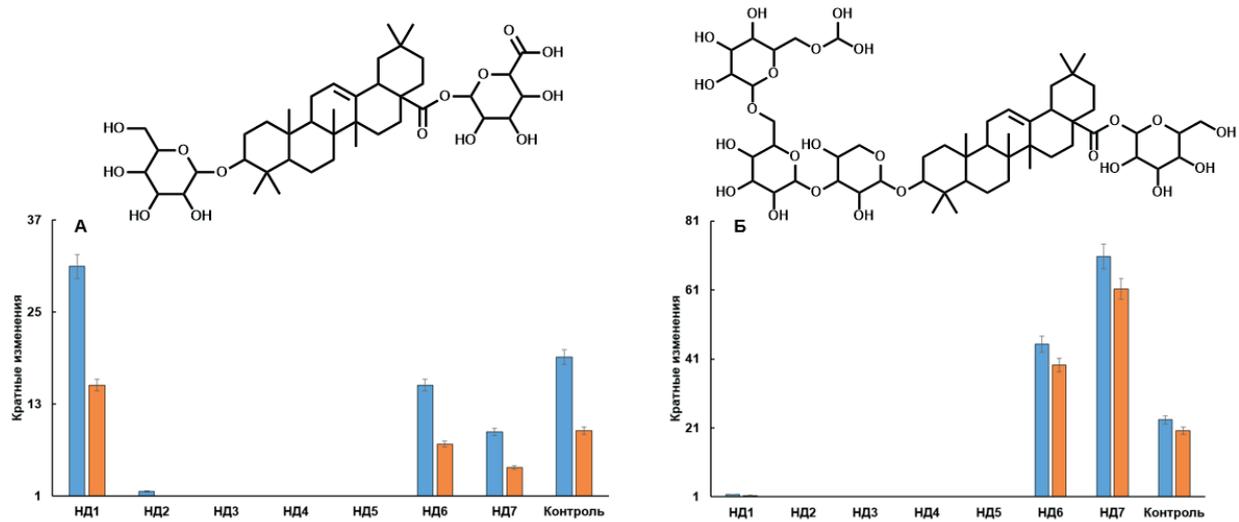


Рисунок 2. Структуры и показатели кратных изменений в зависимости от растворителя по сравнению с водой (синие), по сравнению со спиртом (оранжевые) для Календулагликозида С (А) и эфира олеаноловой кислоты-3-О-(метилдиоокси-тригексопиранозил)-28-1-гексопиранозила (Б)

На рисунке 2 видно, что относительное количество соединения Календулагликозид С изомер 2 (А) превышает количество в водном экстракте в 30 раз и в 15 раз по сравнению со спиртовым экстрактом. А содержание соединения Эфир олеаноловой кислоты-3-О-(метилдиоокси-тригексопиранозил)-28-1-гексопиранозила (Б) превышает количество в 70 и 60 раз соответственно.

Необходимо отметить, что состав природного глубокого эвтектического растворителя влияет на эффективность экстракции тритерпеновых сапонинов из аралии маньчжурской. Было обнаружено, что эффективность экстракции в зависимости от состава растворителя находится в следующем порядке: четвертично-аммонийная соль:дикарбоновая кислота (НД1) > сахар:дикарбоновая кислота (+20% воды – НД7) > сахар:дикарбоновая кислота (+10% воды – НД6) > четвертично-аммонийное соединение:монокрбоновая кислота (+30% воды – НД4). Возможное объяснение заключается в том, что данные составы имеют близкие значения рН (2,26 – НД1, 3,84 – НД4) к рКа (4,74) производных олеаноловой кислоты. Также на такой порядок может влиять вязкость природного глубокого эвтектического растворителя (более вязкие смеси затрудняют переход биологически активных веществ из сырья). Данные результаты соотносятся с результатами исследования экстракции сапонинов из солодки голой, диоскореи японской, женьшеня с помощью природных глубоких эвтектических растворителей [6, 7, 14].

Выводы. Были впервые применены 7 различных составов природных глубоких эвтектических растворителей для экстракции тритерпеновых сапонинов из аралии маньчжурской. Данные соединения обнаружены в трех различных видах корня. Соединения 1, 3-7, 13, 15, 20 были впервые обнаружены в корнях аралии. Все 20 соединений были обнаружены в растворителях с холин хлоридом и яблочной кислотой (1:1) и холин хлоридом и молочной кислотой (1:3). Причем относительное содержание метаболитов оказалось выше в НД1, чем в НД3. По сравнению с водой и этанолом для 13 соединений природные глубокие эвтектические растворители оказались более эффективными.

Полученные результаты доказывают способность природных глубоких эвтектических растворителей извлекать тритерпеновые сапонины из корней аралии.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.31 Фармакогнозия

31.23.99 Природные органические соединения и их синтетические аналоги. Прочие природные соединения

ЛИТЕРАТУРА

1. Dai Y., Van Spronsen J., Witkamp G.-J., Verpoorte R., Choi Y. H. Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology // *Analytica Chimica Acta*. 2013. Vol. 766. P. 61-68.
2. Shikov A. N., Pozharitskaya O. N., Makarov V. G. *Aralia elata* var. *mandshurica* (Rupr. & Maxim.) J.Wen: An overview of pharmacological studies // *Phytomedicine*. 2016. Vol. 23. N 12. P. 1409-1421.
3. Xu Y., Liu J., Zeng Y., Jin S., Liu W., Li Z., Qin X., Bai Y. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicity and quality control of medicinal genus *Aralia*: A review // *Journal of Ethnopharmacology*. 2022. Vol. 284. P. 114671.
4. Государственная фармакопея РФ. XIV изд. 2018. URL: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/> (дата обращения: 01.03.2023).

5. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (Дата обращения: 01.03.2023).
6. Lanjekar K. J., Rathod V. K. Green extraction of Glycyrrhizic acid from *Glycyrrhiza glabra* using choline chloride based natural deep eutectic solvents (NADESs) // *Process Biochemistry*. 2021. Vol. 102. P. 22-32.
7. Yang G.-Y., Song J.-N., Chang Y.-Q., Wang L., Zheng Y.-G., Zhang D., Guo L. Natural Deep Eutectic Solvents for the Extraction of Bioactive Steroidal Saponins from *Dioscoreae Nipponicae Rhizoma* // *Molecules*. 2021. Vol. 26. N 7. P. 2079.
8. Ahmad V. U., Perveen S., Bano S. Guaiacin A and B from the Leaves of *Guaiacum officinale* // *Planta Medica*. 1989. Vol. 55. N 3. P.307-308.
9. Shao C. J., Kasai R., Xu J. D., Tanaka O. Saponins from Roots of *Kalopanax septemlobus* (THUNB.) KOIDZ., Ciqiu : Structures of Kalopanax-saponins C, D, E and F // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 1989. Vol. 37. N 2. P. 311-314.
10. Kasprzyk Z., Wojciechowski Z. The structure of triterpenic glycosides from the flowers of *Calendula officinalis* L. // *Phytochemistry*. 1967. Vol. 6. N 1. P. 69-75.
11. Yen P. H., Cuc N. T., Huong P. T. T., Nhiem N. X., Hong Chuong N. T., Lien G. T. K., Huu Tai B., Tuyen N. V., Van Minh C., Van Kiem P. Araliaarinoside: A New Triterpene Glycoside Isolated From the Leaves of *Aralia armata* // *Natural Product Communications*. 2020. Vol. 15. N 9. P.1934578X20953300.
12. Kochetkov N. K., Khorlin A. J., Vaskovsky V. E. The structures of aralosides A and B // *Tetrahedron Letters*. 1962. Vol. 3. N 16. P. 713-716.
13. Song S., Nakamura N., Ma C., Hattori M., Xu S. Four New Saponins from the Root Bark of *Aralia elata* // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 2000. Vol. 48. N 6. P. 838-842.
14. Liu X., Ahlgren S., Korthout H. A. A. J., Salomé-Abarca L. F., Bayona L. M., Verpoorte R., Choi Y. H. Broad range chemical profiling of natural deep eutectic solvent extracts using a high performance thin layer chromatography–based method // *Journal of Chromatography A*. 2018. Vol. 1532. P. 198-207.

SUMMARY

EXTRACTION OF TRITERPENE SAPONINS WITH NATURAL DEEP EUTECTIC SOLVENTS FROM *ARALIA MANDSHURICA*

Petrochenko A.A., 2nd year post-graduate student

Scientific supervisor: **Shikov A.N.**, Doctor of pharmacy,
Professor of department of technology of pharmaceutical formulations
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: petrochenko.alyona@pharminnotech.com

The purpose of this study is to assess the effectiveness of natural deep eutectic solvents in the extraction of triterpene saponins of *Aralia mandshurica*. Seven different formulations of natural deep eutectic solvents were first used for extraction of triterpene saponins from *Aralia mandshurica*. In the course of the work, a qualitative and quantitative analysis of triterpene saponins was carried out, which could be extracted using traditional solvents (purified water, ethyl alcohol) and natural deep eutectic solvents. High-performance liquid chromatography with mass spectrometry was used as the method of analysis. These compounds are found in three different types of roots. Nine compounds were first found in aralia roots. All twenty compounds were found in solvents with choline chloride and apple acid (1:1) and choline chloride and lactic acid (1:3). The relative metabolite content was higher in ND1 than in ND3. Compared to water and ethanol for thirteen compounds, natural deep eutectic solvents have proven more effective.

The obtained results prove the ability of natural deep eutectic solvents to extract triterpene saponins from *Aralia* roots.

Keywords: *natural deep eutectic solvents (NADES), aralia mandshurica, identification, ultra-high performance liquid chromatography with mass-spectrometer (UHPLC-MS).*

REFERENCES

1. Dai Y., Van Spronsen J., Witkamp G.-J., Verpoorte R., Choi Y. H. Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology // *Analytica Chimica Acta*. 2013. Vol. 766. P. 61-68.
2. Shikov A. N., Pozharitskaya O. N., Makarov V. G. *Aralia elata* var. *mandshurica* (Rupr. & Maxim.) J.Wen: An overview of pharmacological studies // *Phytomedicine*. 2016. Vol. 23. N 12. P. 1409-1421.
3. Xu Y., Liu J., Zeng Y., Jin S., Liu W., Li Z., Qin X., Bai Y. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicity and quality control of medicinal genus *Aralia*: A review // *Journal of Ethnopharmacology*. 2022. Vol. 284. P. 114671.
4. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/> (Accessed 01.03.2023)
5. State register of medicines. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (date of access: 01.03.2023)
6. Lanjekar K. J., Rathod V. K. Green extraction of Glycyrrhizic acid from *Glycyrrhiza glabra* using choline chloride based natural deep eutectic solvents (NADESs) // *Process Biochemistry*. 2021. Vol. 102. P.22-32.
7. Yang G. Y., Song J.-N., Chang Y. Q., Wang L., Zheng Y. G., Zhang D., Guo L. Natural Deep Eutectic Solvents for the Extraction of Bioactive Steroidal Saponins from *Dioscoreae Nipponicae Rhizoma* // *Molecules*. 2021. Vol. 26. N 7. P. 2079.

8. Ahmad V. U., Perveen S., Bano S. Guaiacin A and B from the Leaves of Guaiacum officinale // Planta Medica. 1989. Vol. 55. N 3. P. 307-308.
9. Shao C. -J., Kasai R., Xu J. D., Tanaka O. Saponins from Roots of Kalopanax septemlobus (THUNB.) KOIDZ., Ciqiu : Structures of Kalopanax-saponins C, D, E and F//Chemical & Pharmaceutical Bulletin. 1989. Vol. 37. N 2. P. 311-314.
10. Kasprzyk Z., Wojciechowski Z. The structure of triterpenic glycosides from the flowers of Calendula officinalis L. // Phytochemistry. 1967. Vo l.6. N 1. P. 69-75.
11. Yen P. H., Cuc N. T., Huong P. T. T., Nhiem N. X., Hong Chuong N. T., Lien G. T. K., Huu Tai B., Tuyen N. V., Van Minh C., Van Kiem P. Araliaarimoside: A New Triterpene Glycoside Isolated From the Leaves of Aralia armata // Natural Product Communications. 2020. Vol. 15. N 9. P.1934578X20953300.
12. Kochetkov N. K., Khorlin A. J., Vaskovsky V. E. The structures of aralosides A and B // Tetrahedron Letters. 1962. Vol. 3. N 16. P. 713-716.
13. Song S., Nakamura N., Ma C., Hattori M., Xu S. Four New Saponins from the Root Bark of Aralia elata // Chemical & Pharmaceutical Bulletin. 2000. Vol. 48. N 6. P. 838-842.
14. Liu X., Ahlgren S., Korthout H. A. A. J., Salomé-Abarca L. F., Bayona L. M., Verpoorte R., Choi Y. H. Broad range chemical profiling of natural deep eutectic solvent extracts using a high performance thin layer chromatography–based method// Journal of Chromatography A. 2018. Vol. 1532. P. 198-207.

УДК 004.94

МОДЕЛИРОВАНИЕ И АНАЛИЗ ГИДРОГАЗОДИНАМИКИ АППАРАТА ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ В КОМПАС

Поклонский И.А., студ. 2 года курса

Руководитель: Недосекова Т.С., канд. техн. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: igor.poklonskij@spcpcu.ru

В данной статье затрагивается вопрос об актуальности изучения оборудования, используемом в фармацевтической промышленности, рассматривается пневмокамерный насос – монжус, его устройство, принцип работы, составляется модель данного аппарата, его чертеж, а также производится анализ гидродинамики процесса течения жидкости.

Ключевые слова: постановление правительства РФ № 2544, вертикальный монжус, КОМПАС-3D, программное обеспечение FLOW.

31 декабря 2021 года Правительство Российской Федерации опубликовало постановление от 29.12.2021 № 2544 о внесении изменений в государственную программу «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности», где была утверждена стратегия по развитию фармацевтической отрасли до 2030 года.

Основной целью данного постановления является двукратное увеличение объемов производства отечественных лекарственных средств и медицинских изделий в денежном выражении к 2030 году по сравнению с 2021 годом [1]. В следствии чего доля стратегически значимых лекарственных средств, которые производятся в России по полному циклу, к концу этого десятилетия должна будет вырасти на 90 процентов.

Для реализации поставленной государством задачи необходимо увеличение технологического и производственного потенциала фармпромышленности, вследствие чего изучение аппаратов, применяемых в производстве лекарственных средств, приобретают особую важность.

В химико-фармацевтической промышленности используются разные типы оборудования, но наиболее широкое применение получили ёмкостные аппараты: мешалки, резервуары, приемники, сборники и напорные баки, и разделительные сосуды.

Объектом данного исследования является пневмокамерный насос для загрузки ксилола – вертикальный монжус, который должен обладать следующими техническими характеристиками.

Таблица 1 – Технические характеристики монжуса

Параметры аппарата	Единицы измерения	Значение
Рабочее давление в системе	МПа	0,4
Температура ксилола в монжусе	°С	20
Внутренний диаметр	мм	1200
Высота обечайки	мм	1600

Данный аппарат и его чертеж были созданы при помощи цифровых технологий, используя систему автоматизированного проектирования «КОМПАС-3D» (20 версия).

Продланную работу можно разделить на нескольких основных этапов:

- Во-первых, весь будущий монжус был разбит на основные сборочные единицы;
- Во-вторых, произведя все необходимые расчеты на прочность, учитывая условия эксплуатации, и используя методическое пособие «Выполнение чертежей химико-фармацевтического оборудования», в «КОМПАС-3D» была создана каждая отдельная деталь аппарата;
- В-третьих, из созданных деталей была собрана модель монжуса в программной среде;
- В-четвертых, был сделан чертеж аппарата, где основная его часть: главный вид с местными разрезами, вид снизу и сверху, была создана автоматически через построенную модель, а оставшаяся – доработана самостоятельно.

Таким образом, использование цифровых технологий значительно упрощает моделирование и облегчает представление результатов работы. Итоги создания объемной модели вертикального монжуса и его чертеж представлены соответственно на рисунках 1 и 2.

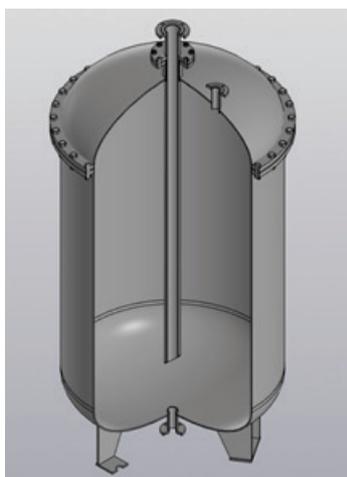


Рисунок 1. Аксонометрия вертикального монжуса

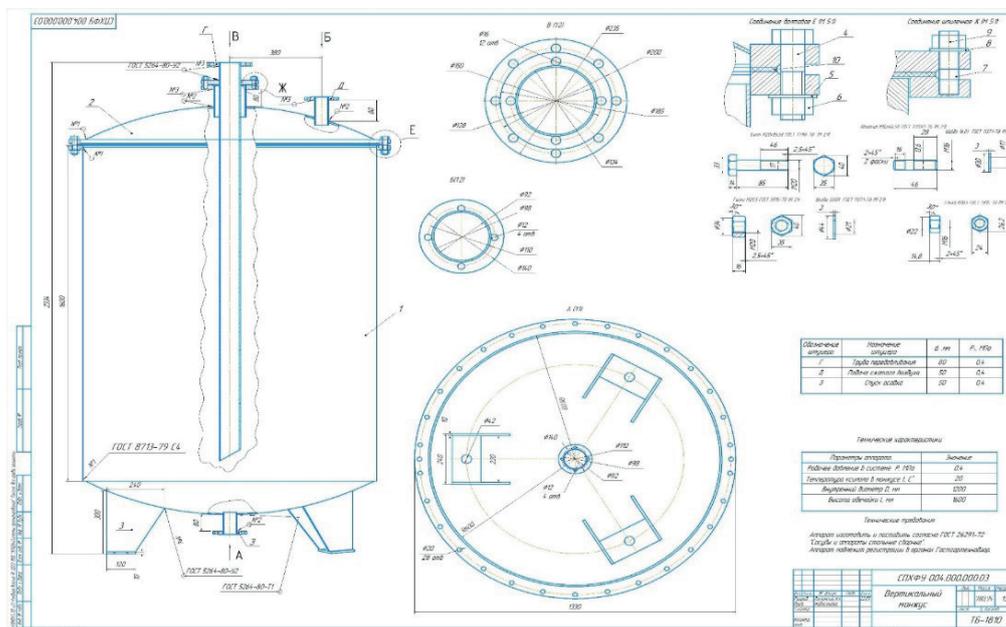


Рисунок 2. Чертеж вертикального монжуса

Монжус используется на производстве для перемещение различных видов жидкости из одной ёмкости в другую. За счет простой конструкции и универсальности данный вид оборудования имеет высокий уровень надёжности и безопасности, поэтому он зачастую применяется во многих видах производства.

Обращаясь к устройству монжуса, видим, что он представляет собой большой резервуар, корпус, которого оснащён двумя устройствами: штуцером для загрузки вещества в аппарат и трубой перекачки. Эллиптическая крышка данного вертикального монжуса соединяется к обечайке при помощи фланцев, между которыми находится уплотнительное кольцо из резины, для герметичности аппарата. Фланцы закрепляются друг с другом при помощи болтового соединения, где количество болтов напрямую зависит от диаметра фланца, в данном случае их используется 32 штуки. Таким же образом присоединяется и труба перекачки к центральному штуцеру, но эти фланцы закреплены между собой шпильчатым соединением. Корпус установлен на три лапы-опоры, которые плотно закрепляются в фундамент

или перекрытие, при помощи фундаментных болтов. Остальные детали аппарата соединяются сваркой для обеспечения герметичности.

Цикл работы монжуса состоит из следующих этапов [2]:

1. Через штуцер в аппарат загружается часть жидкость, в основном этот процесс осуществляется самотеком;
2. Камера плотно закрывается и запускается насос, который нагнетает воздух внутри аппарата;
3. После достижения определённого давления, которое измеряется при помощи манометра, открывается клапан трубы перекачивания и жидкость перемещается в другую ёмкость;
4. После того, как объём жидкости опускается на определённый уровень, срабатывает датчик, который отключает насос, и опять загружается порция вещества, а рабочий цикл повторяется;
5. После окончания всей работы, часть жидкости, оставшаяся на дне, убирается при помощи штуцера для слива.

Исходя из этого, монжус выполняет довольно несложную работу, но для его безопасной эксплуатации и продолжительного срока службы необходимо знать слабые места аппарата. Поэтому для того, чтобы понять какие детали подвергаются большой нагрузке, надо учитывать движение потока и оказываемое им давление.

Исследования течения жидкости и все гидродинамические расчеты были проведены в программном обеспечении «КОМПАС-3D» с помощью приложения FLOW.

Сущность работы заключалась в следующем:

- В начале была построена единая цифровая модель, описывающая пространство движения ксилола;
- Затем после запуска системы FLOW, были заданы глобальные параметры и свойства жидкости, граничные и начальные условия, визуальные слои и расчетная сетка;
- После определения всех необходимых составляющих для получения результатов расчетов, была запущена программа.

Заключение. Таким образом, в течение небольшого промежутка времени без углубления в высшую математику и гидродинамику, была получена картина движения ксилола, изменение скорости его потока внутри аппарата (рис. 3) и график давления жидкости на стенки трубы перекачивания (рис. 4).

Изучив результаты данных расчетов, было выяснено, что максимальная скорость движения потока жидкости достигается в трубе перекачивания и в начале рабочего цикла давление ксилола на её стенки растет очень быстро. Исходя из этого, можно сделать вывод, что труба перекачивания, относительно других частей аппарата, испытывает на себя наибольшую нагрузку, поэтому при её изготовлении и эксплуатации необходимо учитывать данное условие.

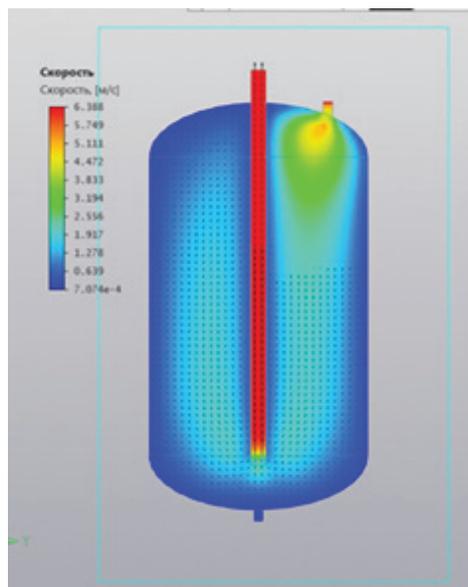


Рисунок 3. Скорость движения жидкости

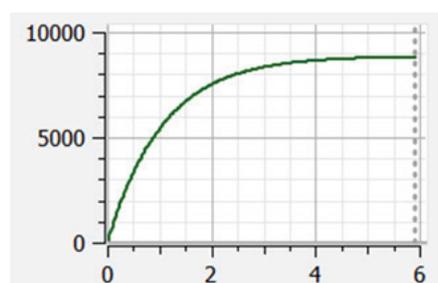


Рисунок 4. График зависимости давления жидкости на стенки трубы перекачивания

Таким образом, было проведено исследование поведения жидкостного вещества в химическом аппарате при заданных условиях. Также было показано, что использование различных цифровых технологий значительно облегчает

процесс моделирования, позволяет значительно сэкономить время, необходимое для проведения различных гидрогазо-динамических расчетов, результаты сохраняются в удобном и наглядном формате, что упрощает их предоставление и использование в дальнейших исследованиях.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

81.14.13 Методы проектирования и конструирования

ЛИТЕРАТУРА

1. О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности»: постановление Правительства Российской Федерации от 29.12.2021 № 2544 // Официальный интернет-портал правовой информации. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112310036> (дата обращения: 21.02.2023).
2. Конструктивные особенности и принцип работы пневмокамерных насосов // Kompasstech: сайт. URL: <https://kompasstech.ru/company/articles/konstruktivnye-osobennosti-i-printsip-raboty-pnevموkamernykh-nasosov> (дата обращения: 22.02.2023).
3. ГОСТ 2.052-2021 Электронная модель изделия. Общие положения // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200179217> (Дата обращения: 25.02.2023)
4. Результаты экспериментального исследования камерных насосов // Теплофизические основы энергетических технологий : сборник научных трудов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Томск, 2014. С.71-72.
5. Система трехмерного моделирования КОМПАС-3D // АСКОН : сайт. URL: <https://ascon.ru/products/7/applications/> (дата обращения: 25.02.2023).
6. Архипов В. А., Березиков А. П. Основы теории инженерно-физического эксперимента : учебное пособие. Томск: Издательство Томского политехнического университета, 2008. 206 с.

SUMMARY

MODELING AND ANALYSIS OF HYDRO-GAS DYNAMICS THE DEVICE OF CHEMICAL TECHNOLOGY IN COMPASS

Poklonskiy I.A., 2nd year student

Scientific supervisor: **Nedosekova T.S.**, cand. of Technical Sciences, docent

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: igor.poklonskij@spcpcu.ru

This article deals with the relevance of the study of equipment used in pharmaceutical production, considered pneumatic chamber pump – mon-jus, its device, the principle of operation, is a model of the apparatus, its drawing, as well as an analysis of the hydrodynamics of the process of flow of fluid.

Keywords: *decree of the government of the Russian Federation №2544, vertical monjus, KOMPAS-3D, FLOW software.*

REFERENCES

1. On amendments to the state program of the Russian Federation «Development of the pharmaceutical and medical industry»: Government Decree of the Russian Federation from 29.12.2021 № 2544 // Official Internet portal of legal information. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112310036> (Accessed: 21.02.2023). (In Russ)
2. Design features and principle of operation of pneumatic chamber pumps // Kompasstech: website. URL: <https://kompasstech.ru/company/articles/konstruktivnye-osobennosti-i-printsip-raboty-pnevموkamernykh-nasosov> (In Russ) (Accessed: 22.02.2023).
3. GOST 2.052-2021 Electronic product model. General principles // Electronic Collection of Legal and Regulatory and Technical Documents. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200179217> (Accessed: 25.02.2023) (In Russ)
4. The results of the experimental study of chamber pumps // Thermophysical foundations of energy technologies : Collection of materials of the V All-Russian Scientific Conference with international participation. Tomsk, 2014 P.71-72. (In Russ)
5. Three-dimensional modeling system KOMPAS-3D // ASCON: website. URL: <https://ascon.ru/products/7/applications/> (In Russ) (Accessed: 28.02.2023).
6. Arkhipov V. A., Berezikov A. P. Fundamentals of the theory of engineering-physical experiment : study guide. Tomsk: Tomsk Polytechnic University Press, 2008. 206 p. (In Russ)

УДК615.214.24

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ АРОМАТИЧЕСКИХ СВЕЧЕЙ УСПОКАИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Полевая Е.В., студ. 4 курса

Руководитель: Тимошенко Е.Ю., ст. преподаватель

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

308015, Белгород, ул.Победы, д.85, Российская Федерация

E-mail: timoshenko@bsu.edu.ru, 1378764@bsu.edu.ru

Лекарственные средства на основе эфирных масел широко применяются в качестве средств коррекции функциональных расстройств центральной нервной системы. Для борьбы со стрессами, тревожными расстройствами, нервным напряжением, проблемами со сном могут использоваться ароматические свечи на основе эфирных масел успокаивающего действия. В статье рассмотрены польза и вред, которые могут принести людям ароматические свечи, способы влияния эфирных масел на организм человека, положительные и отрицательные свойства разных видов основ природного и синтетического происхождения для изготовления свечей, а также представлены композиции эфирных масел успокаивающего действия. В результате проведенных исследований были разработаны три модельные смеси, обладающие фармакологическим эффектом – ароматические свечи на основе эфирных масел пачули, жасмина, сосны.

Ключевые слова: ароматические свечи, эфирные масла, успокаивающее действие, ароматерапия, кокосовый воск, пчелиный воск, соевый воск.

В современных условиях все более распространенной становится проблема повышенной утомляемости, стресса, невротических расстройств, проблем со сном, тревожных состояний, вызванные ускоренным темпом жизни, повышенными нагрузками и недостаточным количеством отдыха. От неврозов страдает 10-20% всего населения в развитых странах. Показатель ежегодного прироста их распространенности в мире превышает 10% [1].

Факторами, увеличивающими количество лиц, жалующихся на повышенный стресс, невротические расстройства являются постоянно тревожный информационный фон, ограничительные меры, вводимые для борьбы с пандемией, ухудшение экономической ситуации.

Не смотря на большую распространенность синтетических лекарственных средств, популярность приобретает использование продуктов природного происхождения в качестве лечения и профилактики.

Современная ароматерапия является эффективным методом лечения с применением натуральных эфирных масел, в качестве немедикаментозных средств коррекции нарушений физиологических функций организма человека и повышения его функциональных возможностей.

Использование ароматических свечей является одним из видов ароматерапии. Они удобны в использовании, эффективны, компактны, а также не последнее место при выборе данного вида терапии принадлежит эстетичному виду. В состав ароматических свечей входят эфирные масла различного типа действия. Так для уменьшения утомляемости, тревожных расстройств, проблем со сном, а также для расслабления, используют комбинации масел, действие которых направлено на устранение этих симптомов.

Цель. Разработка состава и технологии ароматических свечей успокаивающего действия на основе эфирных масел.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи:**

1. На основании литературных источников обосновать целесообразность введения эфирных масел в состав ароматических свечей для обеспечения успокаивающего действия.
2. Охарактеризовать и выбрать основу, для изготовления ароматических свечей.
3. Разработать технологическую схему изготовления ароматических свечей и приготовить ароматические свечи, обладающие успокаивающим действием на основе эфирных масел.
4. Провести сравнение эффективности различных составов.

Материалы и методы. Для написания данной работы использованы следующие методы исследования:

- 1) изучение и анализ научной, справочной литературы,
- 2) проведение опроса фокус-группы
- 3) эксперимент и исследование для достижения поставленной цели.

Нельзя недооценивать привычные ароматические свечи. В зависимости от состава, они могут повлиять на организм человека как с положительной стороны, так и с отрицательной. Лишь свечи, изготовленные из качественных материалов, могут благотворно воздействовать на здоровье человека.

Польза от ароматических свечей, изготовленных из натуральных компонентов, может заключаться в следующем:

1. При горении свечи очищают воздух, обладают противомикробным эффектом.
2. Эфирные масла, входящие в их состав, влияют положительно на нервную систему человека.
3. Пламя свечи может успокоить человека, привести его мысли в порядок, помочь сконцентрироваться.
4. Даже как предмет декора они будут радовать хозяев своим внешним видом и приятным ароматом.

Вред могут нанести свечи, изготовленные из дешевых, некачественных материалов. При горении они будут выделять вредные компоненты, такие как бензол, толуол, диэтилфталат. При длительном их использовании вместо желаемого эффекта, человек получает ухудшение состояния здоровья.

Существует большое разнообразие основ, применяемых для изготовления свечей. Могут быть использованы основы природного происхождения (пчелиный воск, соевый воск, кокосовый воск, стеарин) и основы синтетического происхождения (парафин, свечечный гель, полиэтиленовый воск). Для каждой из них можно выделить свои достоинства и недостатки.

Таблица – Сравнение основ, используемых при изготовлении ароматических свечей

Вид	Плюсы	Минусы
Пчелиный воск	1) обладает противомикробным эффектом; 2) целебный аромат меда; 4) безопасен при горении; 5) длительно хранится	1) возможно возникновение аллергической реакции
Соевый воск	1) безопасен при горении; 2) горит долго и равномерно; 3) очень хорошо смешивается с красителями и ароматизаторами, долго сохраняет аромат	1) дорогостоящий
Кокосовый воск	1) безопасен при горении; 2) длительное и ровное горение; 3) равномерное застывание; 4) хорошая способность принимать красители и ароматизаторы	1) низкая температура плавления; 2) дорогостоящий
Стеарин	1) горит долго; 2) минимальное выделение вредных веществ при горении; 3) хорошо принимает краситель	1) кроме стеарина в состав входит парафин
Парафин	1) дешёвый материал; 2) легко приобретает форму; 3) хорошо смешивается с красителями и ароматизаторами	1) короткое время горения; 2) могут выделяться токсические вещества
Гелевый воск	1) безопасно и долго горит; 2) не дает усадки; 3) возможность создания дизайна	1) без дизайна свечи выглядят не очень эстетично
Полиэтиленовый воск	1) высокая прочность; 2) длительное время горения и срок годности	1) применяют только как вспомогательный компонент

Исходя из вышеизложенных данных, можно сделать вывод, что при изготовлении контейнерных ароматических свечей лучше отдать предпочтение основам натурального происхождения. Не смотря на ряд недостатков, пчелиный, соевый и кокосовый воски имеют наиболее выраженные преимущества.

В качестве ароматических веществ используют эфирные масла, обладающие широким спектром фармакологической активности. Эфирные масла – это летучие жидкие смеси летучих терпеновых соединений, обладающие характерным ароматом, вырабатываемые растениями и обуславливающие их запах. Они могут оказывать седативное, бактериостатическое, антисептическое, гипотензивное, отхаркивающее, противовирусное, болеутоляющее, мочегонное, дезинфицирующее действие, улучшают деятельность желудочно-кишечного тракта [4].

Ученые выдвигают две основные теории о механизме их действия.

Первая из них заключается в воздействии эфирных масел, за счет их яркого запаха на обонятельные рецепторы, которые передают сигнал на определенные зоны мозга, опосредованно вызывая химический отклик в гипоталамусе и гипофизе, тем самым оказывая психоэмоциональное воздействие на человека.

Вторая гипотеза состоит в том, что эфирные масла способны непосредственно влиять на органы человека посредством попадания в кровоток через кожу [3].

В качестве эфирных масел успокаивающего действия используют: эфирное масло лаванды, мелисы, шалфея, пачули, сосны, маты, шалфея, бергамота, мандарина, нероли, ладана, иланг-иланга и т.д.

Результаты и обсуждение. Выбор композиций эфирных масел, которые могут быть использованы для создания ароматических свечей, заключается в подборе сочетающихся между собой ароматических веществ. Для достижения наилучшего звучания аромата необходимо установить опытным путем в каком процентном соотношении должны находиться между собой эфирные масла. С этой целью необходимо взять по 5 капель каждого масла и произвести проверку качества аромата, по результатам которой принимается решение о необходимости добавления к композиции дополнительных порций эфирных масел.

В качестве ароматизаторов могут быть использованы следующие сочетания эфирных масел (ЭМ):

1. ЭМ мяты + ЭМ мелисы + ЭМ жасмина;
2. ЭМ бергамота + ЭМ мандарина + ЭМ лаванды;
3. ЭМ лаванды + ЭМ сосны + ЭМ бергамота;
4. ЭМ пачули + ЭМ жасмина + ЭМ сосны;
5. ЭМ нероли + ЭМ бергамота + ЭМ жасмина;
6. ЭМ лаванды + ЭМ пачули + ЭМ шалфея.

Для выбора ведущей смеси был проведен опрос, результаты которого показали, что максимальное количество баллов принадлежит композиции эфирных масел под номером 4.

Таким образом, в качестве лекарственной формы мы предлагаем три модельные смеси – ароматические свечи успокаивающего действия на основе эфирных масел. Основными активными ингредиентами разработанных модельных смесей

являются: эфирное масло пачули, эфирное масло жасмина, эфирное масло сосны, которые благотворно влияют на психоэмоциональное состояние человека, успокаивают, дарят чувство спокойствия, улучшают настроение и сон. В качестве основы для ароматических свечей выступают соевый воск (модельная смесь №1), кокосовый воск (модельная смесь №2), пчелиный воск (модельная смесь №3).

Свечи с эфирными маслами следует использовать как вспомогательный компонент лечения при стрессах, повышенной тревожности, трудностях в засыпании, депрессивных расстройствах, неврозах. Их зажигают вечером на один максимум два часа, после чего свечу следует закрыть крышкой. При повторном использовании свечи чтобы пламя было ровным и ярким нужно срезать фитиль до 5 мм.

Для того, чтобы ароматерапия с помощью ароматических свечей приносила только пользу необходимо ознакомиться с противопоказаниями. Основные из них это: индивидуальная непереносимость запаха, аллергия на цветущее растение, бронхиальная астма [2]. Не рекомендуется использовать свечи детям, женщинам в период беременности и кормления грудью, людям, страдающим эпилепсией [2].

Заключение. В ходе проведения работы была достигнута цель – разработка состава и технологии ароматических свечей успокаивающего действия на основе эфирных масел.

Эфирные масла способны влиять на организм человека, а в частности на его нервную систему и психическое состояние, благодаря чему помогают успокоиться, уменьшить тревожность, а также улучшить сон.

Ароматические свечи успокаивающего действия на основе эфирных масел могут считаться альтернативным методом, позволяющим добиться седативного эффекта, снять напряжение, тревогу. Данный способ терапии может найти применение при непереносимости или толерантности к традиционным лекарственным средствам, а также может использоваться в комплексной терапии лечения и профилактики неврозов. Такие лекарственные формы достаточно удобны и практичны в применении.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М. А. Проблемы эпидемиологических исследований и распространенность психических расстройств в современном мире // Вести. неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2017. № 8. С. 9-16.
2. Буренина И. А. Основные методологические принципы применения ароматерапии в восстановительном лечении // Вестник современной клинической медицины. 2009. № 2. С. 47-50.
3. Костанова А. В., Дергачев Д. С., Суботьялов М. А. Терапевтический потенциал ароматерапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 18. С. 50–55.
4. Шутова С. В. Ароматерапия: физиологические эффекты и возможные механизмы // Вестник ТГУ. 2013. Т. 18(4). С. 1330-1336.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF AROMATIC CANDLES WITH SOOTHING EFFECT BASED ON ESSENTIAL OILS

Polevaya E.V., 4th year student

Scientific supervisor: **Timoshenko E.Yu.**, Senior Lecturer

Belgorod National Research University

308015, Belgorod, Pobedy str., 85, Russian Federation

E-mail: timoshenko@bsu.edu.ru, 1378764@bsu.edu.ru

Nowadays, the use of drugs of natural origin as a non-medicinal treatment is becoming more and more popular. Medicines based on essential oils are now widely used as a means of correcting functional disorders of the central nervous system. To combat stress, anxiety disorders, nervous tension, sleep problems, aromatic candles based on essential oils with calming effect can be used. This type of aromatherapy allows patients to achieve the desired results, while enjoying the pleasant aroma, the crackling of the wick and the flame of a burning candle. This article discusses the benefits and harm that can bring people aromatic candles, how this type of drug form through the effects of essential oils on the human body, the positive and negative properties of different types of bases of natural and synthetic origin for the manufacture of candles, as well as presents compositions of essential oils with a soothing effect. As a result of the conducted research three model mixtures with pharmacological effect – aromatic candles based on essential oils of patchouli, jasmine, pine have been developed.

Keywords: *aromatic candles, essential oils, soothing effect, aromatherapy, coconut wax, beeswax, soy wax.*

REFERENCES

1. Aliev M. A. Problemy epidemiologicheskikh issledovaniy i rasprostranennost' psikhicheskikh rasstroystv v sovremennom mire // Vesti. neurologii, psikiatrii i neurokhirurgii. – 2017. № 8. P. 9-16. (in Russ)

2. Burenina, I. A. Osnovnye metodologicheskie printsipy primeneniya aromaterapii v vosstanovitel'nom lechenii // Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny. 2009. N 2. P. 47-50. (in Russ)
3. Kostanova A. V., Dergachev D. S., Subotyalov M. A. Terapevticheskii potentsial aromaterapii // Effektivnaya farmakoterapiya. 2021. T. 17. N 18. P. 50–55. (in Russ)
4. Shutova S. V. Aromaterapiya: fiziologicheskie efekty i vozmozhnye mekhanizmy // Vestnik TGU. 2013. Vol. 18(4). P. 1330-1336. (in Russ)

УДК 66.011

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ РОССИЙСКИХ ОФИСНЫХ ПАКЕТОВ ДЛЯ АНАЛИЗА ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ДАННЫХ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

Полещук А.А., студ. 3 курса

Руководитель: **Сорокин В.В.**, канд. фарм. наук, доц., зав. кафедрой процессов и аппаратов химической технологии
(ORCID: 0000-0002-7262-0941, ResearcherID: HKN-8151-2023)Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: anastasiya.poleshchuk@spcru.ru

В статье показана возможность перехода российских фармацевтических предприятий на офисное программное обеспечение отечественной разработки для его использования в области контроля качества. Приведена методика построения контрольных карт с помощью программы «P7-Офис», способной составить конкуренцию зарубежным аналогам, прочно обосновавшимся не только в фармацевтической, но в ряде иных стратегически важных для государства отраслях промышленности. Являясь важным статистическим инструментом для мониторинга процессов и качества лекарственных средств, контрольные карты обеспечивают выполнение производителем правил GMP, что служит обязательным условием осуществления предприятием деятельности, направленной на удовлетворение национальных интересов Российской Федерации в сфере обеспечения населения необходимыми медикаментами.

Ключевые слова: программное обеспечение, импортозамещение, «P7-Офис», контрольные карты, управление технологическими процессами, статистический анализ.

На фармацевтическом производстве высокой востребованностью обладают различные программы, необходимые, например, для анализа технологических процессов или контроля качества готовой продукции. Большинство предприятий используют в своей деятельности программное обеспечение преимущественно зарубежной разработки. Данное обстоятельство не может гарантировать абсолютной защищенности данных и автономности предприятия в целом. Более того, актуальность перехода на отечественного производителя значительно возросла за последние годы в связи со сложившейся геополитической ситуацией.

В фармацевтическом производстве используется большое количество разнообразных статистических методов, направленных на обеспечение качества выпускаемых лекарственных препаратов. Важную роль играет программное обеспечение, на основании которого может быть проведен анализ полученных в результате различных исследований результатов. Поэтому необходимо обеспечить предприятие достаточным и защищенным с точки зрения информационной безопасности набором инструментов для работы с данными.

В связи с принятым курсом на импортозамещение в сфере информационных технологий создан «Единый реестр российских программ для электронных и вычислительных машин и баз данных». Среди прочих программ в реестре значится и офисный пакет «P7-Офис», представляющий собой многофункциональный инструмент, который содержит редакторы документов, почту, систему корпоративных, текстовых, телефонных и видеокommunikаций и другое. Существенным преимуществом пакета офисных приложений является совместимость со всеми популярными форматами.

Целью работы является оценка возможности и разработка методики построения контрольных карт, как неотъемлемого элемента функционирования системы обеспечения качества фармацевтического предприятия, в программе «P7-Офис» и как следствие, подтверждение соответствия программного обеспечения отечественной разработки потребностям промышленности в области качества.

Для достижения цели поставлены **задачи**: построить контрольные карты средних и размахов для оценки нахождения процесса наполнения ампул в состоянии статистической управляемости с помощью программы «P7-Офис».

Контрольная карта представляет собой график, содержащий значения статистических показателей последовательных выборок с установленными на основании присущей процессу внутренней изменчивости границами, необходимый для поддержания процесса в управляемом состоянии.

Использование контрольных карт на производстве помогает предотвратить выпуск не отвечающей требованиям качества продукции. Благодаря своевременному сигналу о возникших во время проведения процесса проблемах становится возможным оперативное устранение неисправностей. Для повышения эффективности использования контроль-

ных карт в большинстве случаев их применяют и анализируют парами. Одна карта дает представление о положении процесса, а другая об изменчивости.

Контрольные карты могут строиться для альтернативных и количественных данных. Однако среди различных типов карт наибольшее распространение получили карты средних и размахов для количественных данных. Отдавать им предпочтение рекомендуют в случае, когда объем выборки является небольшим или умеренным.

Рассмотрим методику построения контрольных карт средних и размахов в «Р7-Офисе» на процессе определения стабильности наполнения ампул. Исходные данные содержат информацию об объеме наполнения ампул. Отбирали по 5 ампул в течение 10 дней для последующего анализа. Таким образом, объем выборок составляет 5, а их количество соответствует числу дней проверки.

Работа в рассматриваемой программе подразумевает нахождение искомым данным на основании числовых значений, представленных в таблицах. Следовательно, первостепенным является представление собранных данных в виде таблицы. Фиксируем в первом столбце даты отбора проб, а во втором значения объема наполнения каждой из ампул.

На следующем этапе необходимо рассчитать средние объемы наполнения ампул за каждый конкретный день. С этой целью создаем новый столбец с данными по дням и столбец, который будет содержать средний объем наполнения за каждый день. Применяем формулу =СРЗНАЧ(--:--). В скобках указываем соответствующий для каждого дня диапазон начальных значений.

Далее аналогичным образом находим средний объем за все 10 дней. Затем ищем среднее квадратичное отклонение за все дни. Для этого используем формулу =СТАНДАРТОТКЛ(--:--).

Правее существующих столбцов создаем столбец со средним значением за все дни и копируем в каждую ячейку среднее значение из ячейки, содержащей это число.

После проделанных операций необходимо найти верхний контрольный предел $UCL(x)$, центральную линию и нижний контрольный предел $LCL(x)$. Используем следующие формулы:

$$UCL_{\bar{X}} = \bar{\bar{X}} + A_2 \cdot \bar{R} - \text{верхняя граница карты средних};$$

$$CL_{\bar{X}} = \bar{\bar{X}} - \text{центральная линия карты средних};$$

$$LCL_{\bar{X}} = \bar{\bar{X}} - A_2 \cdot \bar{R} - \text{нижняя граница карты средних}.$$

где $\bar{\bar{X}}$ – среднее значение в одной выборке;

$\bar{\bar{X}}$ – среднее значение по нескольким значениям средних \bar{X} ;

\bar{R} – среднее по размахам в нескольких выборках;

A_2 – коэффициент, зависящий от размера выборок n .

Значения коэффициента A_2 представлены в таблице «Коэффициенты для нахождения линий контрольных карт».

Таблица – Коэффициенты для нахождения линий контрольных карт

n	A_2	D_3	D_4
2	1,880	-	3,268
3	1,023	-	2,574
4	0,729	-	2,282
5	0,577	-	2,114
6	0,483	-	2,004
7	0,419	0,076	1,924
8	0,373	0,136	1,864
9	0,337	0,184	1,816
10	0,308	0,223	1,777

Рассчитанные по приведенным формулам значения копируем в ячейки напротив каждого дня.

Строим контрольную карту среднего по полученным значениям: средний объем за день, средний объем за все дни, верхняя и нижняя границы карты средних, центральная линия карты средних. Выделяем данные и строим графики, выбрав тип диаграммы «График».

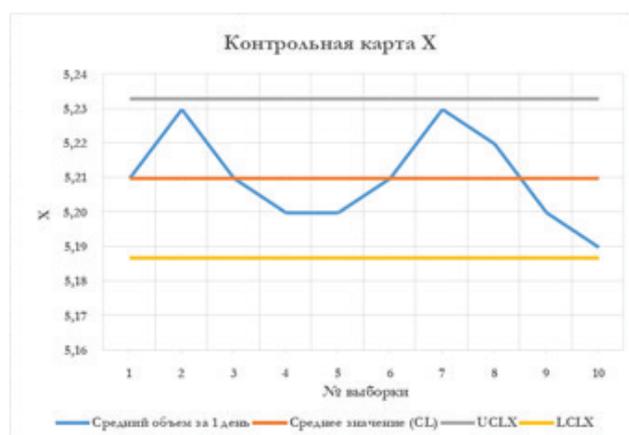


Рисунок 1. Контрольная карта X

Переходим к построению контрольной карты размахов. Для этого необходимо рассчитать средний размах, верхнюю и нижнюю контрольные границы.

Находим максимальное и минимальное значения в каждой выборке с помощью функций =МАКС(--:--) и =МИН(--:--). В скобках указываем диапазон расположения групп значений. Находим размах как разность между максимальным и минимальным значениями за каждую дату.

Для нахождения нижнего и верхнего пределов карты размахов используем формулы:

$$UCL_R = D_4 \cdot \bar{R} - \text{верхняя граница карты размахов};$$

$$CL_R = \bar{R} - \text{центральная линия карты размахов};$$

$$LCL_R = D_3 \cdot \bar{R} - \text{нижняя граница карты размахов}.$$

где \bar{R} – среднее по размахам в нескольких выборках;

D_3 и D_4 – коэффициенты, зависящие от размера выборок n .

Значения коэффициентов D_3 и D_4 представлены в таблице «Коэффициенты для нахождения линий контрольных карт».

В сформированной из рассчитанных данных таблице скрываем максимальное и минимальное значения.

Строим контрольную карту размахов по значениям: размах в каждой из выборок, верхняя и нижняя границы карты размахов. Выбираем тип диаграммы «График».

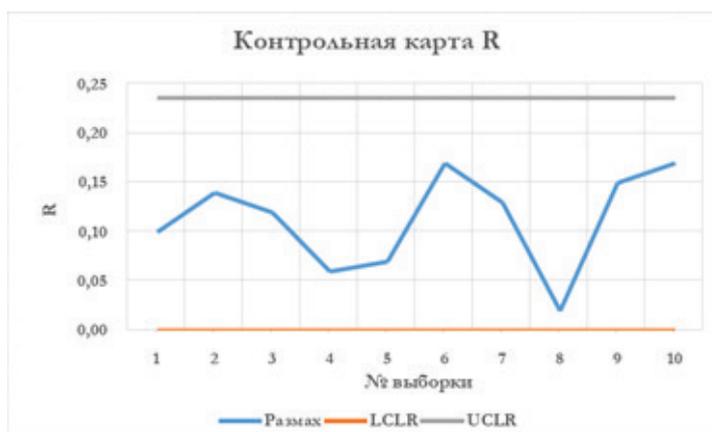


Рисунок 2. Контрольная карта R

На заключительном этапе проводят оценку нахождения процесса в состоянии статистической управляемости. Обычно анализ контрольных карт начинают с карты изменчивости процесса, поскольку она обосновывает оценку его стандартного отклонения. Таким образом, анализ начинают с карты размахов.

Изменчивость процесса варьируется в зависимости от того, действием каких причин она вызвана. Различают случайные и особые причины. Считается, что случайные причины свойственны процессу, поэтому уменьшить их влияние или устранить полностью возможно только посредством фундаментального изменения процесса и системы. Особые причины не присущи процессу, их можно выявить и устранить. Наличие особых причин указывает на неисправности в ходе протекания процесса, примерами которых могут служить поломка инструмента, нарушение процедур или неправильная работа производственного или контрольного оборудования. В ходе анализа контрольных карт становится возможным выявить действие

особых причин. На наличие таких причин указывает характерное расположение точек, например, шахматный порядок; точки неизменно оказываются по одну сторону от центральной линии; кривая, составленная из точек, имеет периодическую структуру; кривая имеет тенденцию к возрастанию или убыванию. Сделать заключение о том, что процесс находится в управляемом состоянии можно исключительно в случае отсутствия действия на него особых причин.

Еще одним сигналом о неисправности протекания процесса служит выход точек за контрольные границы.

При анализе контрольных карт могут возникнуть ошибки первого и второго рода. В случае ошибки первого рода точка выходит за контрольную границу при том, что процесс находится в статистически управляемом состоянии. Такой ошибочный сигнал влечет временные затраты на поиск несуществующей проблемы. При ошибке второго рода процесс не находится в статистически управляемом состоянии, но точки не выходят за контрольные границы. Это приводит к тому, что неисправности остаются незамеченными и изготавливается продукция несоответствующего качества, вследствие чего предприятие несет убытки. Работать целесообразно только с ошибкой первого рода. Вероятность такой ошибки приблизительно равна 0,003, поскольку контрольные границы находятся на расстоянии 3σ по обе стороны от центральной линии. При этом выбор числа 3 обусловлен соотношением затрат, которые готово понести предприятие.

Построенные контрольные карты не имеют отклонений, что говорит о том, что технологический процесс находится в состоянии статистической управляемости.

Заключение. Предложена методика построения контрольных карт с помощью программы отечественной разработки «P7-Офис». Показано, что рассматриваемое программное обеспечение содержит все необходимые для построения контрольных карт функции. Так, возможен анализ данных, полнофункциональное редактирование графиков, в частности масштабирование осей. Реализована «адресация» к ячейкам с данными, выбор анализируемых ячеек, группировка данных. Таким образом, данный офисный пакет можно рекомендовать к использованию на предприятиях для простых операций по анализу производственных данных.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность

61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств: нац. стандарт Российской Федерации: утвержден и введен в действие приказом Федер. агентства по техн. регулированию и метрологии от 20 мая 2009 г. N 159-ст: введен впервые: дата введения 2010-01-01 // Кодекс: электрон, фонд правовой и норматив.-техн. информ. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200071754?ysclid=leh214ccge368137705> (дата обращения: 22.02.23).

2. ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015. Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта: нац. стандарт Российской Федерации: утвержден и введен в действие приказом Федер. агентства по техн. регулированию и метрологии от 6 октября 2015 г. № 1469-ст: введен впервые: дата введения 2016-12-01 // Кодекс: электрон, фонд правовой и норматив.-техн. информ. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200124585?ysclid=legza9wuys836527710> (дата обращения: 23.02.23).

SUMMARY

EVALUATION OF THE POSSIBILITY OF USING MODERN RUSSIAN OFFICE SOFTWARE SUITE FOR THE ANALYSIS OF PRODUCTION DATA IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY ENTERPRISES

Poleshchuk A.A., 3rd year student

Scientific supervisor: **Sorokin V.V.**, Candidate of Pharmacy, chairholder of the department of processes and apparatus of chemical technology (ORCID: 0000-0002-7262-0941, ResearcherID: HKN-8151-2023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: anastasiya.poleshchuk@spcpu.ru

The article shows the possibility of transition of Russian pharmaceutical companies to home produced office software for using it in the field of quality control. The methodology of constructing control charts with the help of «P7-Офис» program is given. The program is able to compete with foreign comparables firmly established not only in the pharmaceutical, but also in a number of other branches of industry which are strategically important for the country. Being an important statistical tool for monitoring processes and quality of pharmaceuticals, control charts ensure the fulfillment of GMP rules by manufacturer. GMP rules express conditions for the enterprise to conduct business aimed at serving national interests of the Russian Federation in the sphere of providing the population with necessary pharmaceuticals.

Keywords: *software, import phase-out, «P7-Офис», control charts, process control, statistical analysis.*

REFERENCES

1. GOST R 52249-2009. Pravila proizvodstva i kontrolja kachestva lekarstvennyh sredstv: nac. standart Rossijskoj federacii: utverzhden i vveden v dejstvie prikazom Feder. agentstva po tehn. regulirovaniyu i metrologii ot 20 maja 2009 g. № 159-st: vveden

vpervye: data vvedenija 2010-01-01 // Kodeks: jelektron, fond pravovoj i normativ.-tehn. inform. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200071754?ysclid=leh2l4ccge368137705>. (In Russ) (Accessed: 22.02.23)

2. GOST R ISO 7870-2-2015. Statisticheskie metody. Kontrol'nye karty. Chast' 2. Kontrol'nye karty Shuharta: nac. standart Rossijskoj federacii: utverzhden i vveden v dejstvie prikazom Feder. agentstva po tehn. regulirovaniju i metrologii ot 6 oktjabrja 2015 g. № 1469-st: vveden vpervye: data vvedenija 2016-12-01 // Kodeks: jelektron, fond pravovoj i normativ.-tehn. inform. (In Russ) URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200124585?ysclid=legza9wuys836527710> (Accessed: 23.02.23)

УДК 61:615.1

К РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Процюк А.П., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0005-7820-7129),

Абдрахманов А.И., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0002-2915-2334)

Руководитель: Каухова И.Е., доктор фармацевтических наук, профессор (ORCID: 0000-0002-0896-6956)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: anastasiya.procyuk@spcspu.ru

Одной из широких групп лекарств, применяемых в рамках комплексной терапии на разных стадиях поражения печени, являются гепатопротекторы. Гепатопротекторной активностью обладают суммарные извлечения из расторопши пятнистой *Silybum marianum* (L.) Gaertn. В работе в рамках разработки состава гепатопротекторного средства изучены показатели качества таких фитосубстанций, как расторопши пятнистой плоды и сухой экстракт расторопши.

Ключевые слова: заболевания печени, гепатопротекторы, расторопши пятнистой плоды, сухой экстракт, показатели качества, технологические показатели.

Около 20-30 % людей не только в Российской Федерации, но и по всему миру имеют проблемы с печенью, а именно неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), 3-5% страдают от неалкогольного стеатогепатита [1].

Большая часть заболеваний печени напрямую связана с факторами образа жизни. Как правило, при прогрессировании заболеваний печени возникают цирроз печени и рак, которые не только очень сильно меняют самочувствие и качество жизни, делая человека нетрудоспособным, но и быстро приводят к смерти. К факторам риска возникновения болезней печени относятся:

- поведение, увеличивающее риск заражения вирусами, поражающими печень (более 25% носителей вируса гепатита В умирают от рака или цирроза печени со средней продолжительностью жизни менее 50 лет);
- употребление алкоголя, токсичного для печени (при злоупотреблении алкоголем возникает отложение жира в печени, алкогольный гепатит и цирроз; они могут сочетаться);
- заражение некоторыми видами гельминтов (паразитические черви способны поражать как саму ткань печени, так и желчные протоки);
- токсины в пище (афлотоксин – вещество, вырабатываемое плесневым грибом желтый аспергилл, поражающим пшеницу и некоторые другие продукты; вызывает рак печени);
- промышленные химические факторы (могут вызывать острые и хронические поражения печени);
- избыточный вес и низкая физическая активность (ожирение, увеличенное потребление животных жиров, недостаток клетчатки в рационе увеличивают вероятность рака, развивающегося в желчных протоках);
- курение (установлено повышение частоты развития опухоли у курящих);
- неблагоприятные эффекты лекарств (лекарственные препараты синтетического происхождения накапливаются в печени и могут оказывать негативные побочные эффекты на орган) [2].

В связи с этим актуальна проблема профилактики и лечения развития заболеваний печени. Для повышения устойчивости печени к патологическим воздействиям и усиления ее детоксикационной функции используются гепатопротекторы.

К гепатопротекторам относятся представители различных групп лекарственных средств. Их можно классифицировать следующим образом:

- препараты растительного происхождения;
- лекарственные средства животного происхождения;
- препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды;
- препараты на основе желчных кислот (содержат урсодезоксихолевую кислоту или обетихолевую кислоту);
- аминокислоты;
- витамины;
- антиоксиданты;
- витаминоподобные средства [3, 4].

В чистом виде использование данных веществ затруднительно по различным причинам, что приводит к необходимости производства комбинированных препаратов, которые позволят совмещать в себе вышеперечисленные вещества,

обладающие гепатопротекторным действием, и отличные от них вспомогательные или действующие вещества как растительного, так и синтетического происхождения, создавая необходимые лекарственные формы.

В Российской Федерации, проводились исследования по изучению комбинаций лекарственных средств, к основным комбинациям относятся: силмарин + витамин Е, урсодезоксихолевая кислота + силибинин, урсодезоксихолевая кислота + витамин Е, глицирризиновая кислота + силмарин и силмарин + эссенциальные фосфолипиды. В результате исследования делается вывод, что одновременное применение гепатопротекторных препаратов и применение фиксированных комбинаций позволяет добиться большего клинического эффекта, а также расширить круг показаний к применению отдельных препаратов [5].

Установлено, что гепатопротекторной активностью обладают суммарные извлечения из расторопши пятнистой *Silybum marianum* (L.) Gaertn. Экстракт расторопши в основном содержит флавонолигнаны, флавоноиды (таксифолин, кверцетин) и полифенольные молекулы, он обладает различными фармакологическими свойствами, в том числе гепатопротекторными [6, 7].

В плодах расторопши пятнистой содержится силмарин, который оказывает такие эффекты как:

- ускоряет восстановление поврежденных клеток;
- уменьшает окисление жиров;
- нормализует липидный обмен;
- помогает справиться с депрессией и последствиями стресса;
- улучшает биохимические показатели;
- регулирует транспортировку биологических жидкостей на клеточном уровне;
- нейтрализует и выводит гепатоксичные вещества [8].

В группу флаволигнанов входит такое вещество, как силибин. Он является антиоксидантом вне зависимости от типа клеток, подавляет образование некоторых видов радикалов, препятствует перекисному окислению липидов мембран и повышает внутриклеточное содержание других «мусорщиков» (веществ, которые связывают радикалы).

Одной из причин таких обусловлено тем, что силибин действует как хелатор железа. Кроме всего перечисленного силибин обладает противовоспалительным и противовирусным действием.

Целью данного исследования явилось сравнительное изучение показателей качества сырья плодов расторопши пятнистой, заготовленных различными фирмами для дальнейшего использования в технологии экстракта расторопши, а также изучение технологических свойств сухого экстракта расторопши.

Материалы и методы. Объектами исследования служили расторопши пятнистой плоды от производителей ООО Фирма «Биокор» (Пенза, Россия) и ООО «Сампо» (Тверская обл., Россия) и сухой экстракт расторопши от производителя ООО «Казанский завод экстрактов» (Казань, Россия).

В рамках входного контроля лекарственного растительного сырья были проведены следующие испытания:

- Влажность (ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов»);
- Зола общая (ОФС.1.2.2.2.0013.15 «Зола общая»);
- Количественное определение:
- суммы флаволигнанов в пересчете на силибин (ФС.2.5.0035.15 «Расторопши пятнистой плоды»);
- экстрактивных веществ, извлекаемых спиртом 80 % (ОФС.1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [9]).

Для определения технологических показателей качества сухого экстракта были проведены следующие испытания: сыпучесть, потеря в массе при высушивании, прессуемость, фракционный состав, насыпная плотность.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты определения показателей качества расторопши пятнистой плодов представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Сравнительное изучение показателей качества расторопши пятнистой плодов

Наименование показателя		Экспериментальные данные (ООО Фирма «Биокор»)	Экспериментальные данные (ООО «Сампо»)	Требования ГФ XIV издания
Влажность, %		1,01 ± 0,05	4,54 ± 0,23	Не более 12
Зола общая, %		5,50 ± 0,28	5,46 ± 0,27	Не более 6
Количественное определение, %	Сумма флаволигнанов в пересчете на силибин	2,42 ± 0,01	5,47 ± 0,01	Не менее 2,4
	Экстрактивные вещества, извлекаемые спиртом 80 %	6,06 ± 0,30	10,79 ± 0,54	Не менее 4

Таким образом, анализ качества расторопши пятнистой плодов различных производителей показал соответствие качества сырья требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания. Однако, сырье, полученное от производителя ООО «Сампо» содержало большее количество суммы флаволигнанов и было использовано в технологии экстрактов расторопши.

Полученные результаты определения технологических показателей качества сухого экстракта расторопши представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Технологические показатели качества сухого экстракта расторопши

Наименование показателя	Экспериментальные данные
Потеря в массе при высушивании, %	0,79 ± 0,04
Сыпучесть, с	-
Насыпная плотность, г/см ³	47,00 ± 2,35
Прессуемость, Н	48,97 ± 2,45
Фракционный состав, %	
> 2 мм	71,03 ± 3,55
1 – 2 мм	19,84 ± 0,99
0,5 – 1 мм	4,66 ± 0,23
< 0,5 мм	0,60 ± 0,03

В результате проведения исследования установлено, что сухой экстракт расторопши обладает плохой сыпучестью, что необходимо будет учитывать при разработке технологии лекарственного средства.

Кроме этого, в сухом экстракте расторопши было определено содержание флаволигнанов, в пересчете на силибин – (17,69 ± 0,88) %.

Заключение. В результате сравнительного изучения расторопши пятнистой плодов, заготовленных различными производителями, для дальнейших исследований было выбрано лекарственное сырье, закупленное в фирме ООО «Сампо» с содержанием суммы флаволигнанов не менее 5%. В сухом экстракте расторопши пятнистой плодов содержание суммы флаволигнанов составляло (17,69 ± 0,88) %. Таким образом, показана перспективность использования данных фитосубстанций в технологии гепатопротекторного лекарственного средства.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболевания печени, последние данные по мировой распространенности и заболеваемости // Интернист URL: <https://internist.ru/publications/detail/zabolevaniya-pecheni-poslednie-dannye-po-mirovoy-rasprostranennosti-i-zabolevaemosti/> (дата обращения 09.03.2023).
2. Заболевания печени и образ жизни // Управление Роспотребнадзора по Кировской области URL: <http://43.rospotrebnadzor.ru/news/detail.php?ID=3287> (дата обращения 09.03.2023).
3. Что такое гепатопротекторы // Фосфоглив. URL: <https://www.phosphogliv.ru/stati/chto-takoe-gepatoprotektory.html> (дата обращения 09.03.2023).
4. Гепатопротекторы в реалиях доказательной медицины и клинической практики / В. В. Чернявский [и др.] // Гепатология. Практикум Лікаря. 2013. N 17(318). URL: <https://nmuofficial.com/files/kaf15/books/gepatoprotektori.pdf> (дата обращения 09.03.2023).
5. Оковитый С. В., Райхельсон К. Л., Приходько В. А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. N 7(203). С. 5-20. DOI 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20
6. Gillessen A. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. 2020. N 37(4). P. 1279-1301. DOI: 10.1007/s12325-020-01251-y
7. Sherikar A., Siddique M., More M. Preparation and Evaluation of Silymarin-Loaded Solid Eutectic for Enhanced Anti-Inflammatory, Hepatoprotective Effect: In Vitro–In Vivo Prospect // Oxid Med Cell Longev. 2021. Published online.. doi: 10.1155/2021/1818538
8. Силимарин // Сибирское здоровье. URL: <https://cz.siberianhealth.com/ru/blogs/ingredients/silimarin/> (дата обращения 09.03.2023).
9. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. 2018: сайт. URL: <https://femb.ru/record/pharmasorea14> (Дата обращения: 09.03.2023)

SUMMARY

TO DEVELOP THE COMPOSITION OF A HEPATOPROTECTIVE DRUG

Protsyuk A.P., 4th year student (ORCID: 0009-0005-7820-7129),Abdrakhmanov A.I., 4th year student (ORCID: 0009-0002-2915-2334)Scientific supervisor: **Kaukhova I.E.**, Doctor of pharmaceutical sciences, Professor (ORCID: 0000-0002-0896-6956)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: anastasiya.procyuk@spcpcu.ru

One of the broad groups of drugs used as part of complex therapy at different stages of liver damage are hepatoprotectors. Total extracts from milk thistle *Silybum marianum* (L.) Gaertn have hepatoprotective activity. In the work, as part of the development of the composition of the hepatoprotective agent, the quality indicators of such phytosubstances as milk thistle spotted fruits and dry milk thistle extract were studied.

Keywords: liver diseases, hepatoprotectors, milk thistle spotted fruit, dry extract, quality indicators, technological indicators.

REFERENCES

1. Liver diseases, the latest data on global prevalence and morbidity. // Internist. Available at: <https://internist.ru/publications/detail/zabolevaniya-pecheni-poslednie-dannye-po-mirovoy-rasprostranennosti-i-zabolevaemosti/> (in Russ). (Accessed: 09.03.2023)
2. Liver diseases and lifestyle. // Rosпотребнадзор Department of Kirov region. Available at: <http://43.rosпотребнадзор.ru/news/detail.php?ID=3287> (in Russ). (Accessed: 09.03.2023)
3. What are hepatoprotectors // Phosphogliv. Available at: <https://www.phosphogliv.ru/stati/chto-takoe-gepatoprotektory.html> (in Russ). (Accessed: 09.03.2023)
4. Hepatoprotectors in the realities of evidence-based medicine and clinical practice / V. V. Chernyavsky [et al.] // Hepatology. A doctor's workshop. 2013. N 17(318). Available at: <https://nmuofficial.com/files/kaf15/books/gepatoprotectori.pdf> (in Russ). (Accessed: 09.03.2023)
5. Okovity S. V., Raikhelson K. L., Prikhodko V. A. Combined hepatoprotective pharmacotherapy of liver diseases // Experimental and clinical gastroenterology. 2022. N 7(203). P. 5-20. DOI 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20
6. Gillissen A. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. 2020. N 37(4). 1279-1301. DOI: 10.1007/s12325-020-01251-y
7. Sherikar A., Siddique M., More M. Preparation and Evaluation of Silymarin-Loaded Solid Eutectic for Enhanced Anti-Inflammatory, Hepatoprotective Effect: In Vitro–In Vivo Prospect // Oxid Med Cell Longev. 2021. Published online. Nov 10. doi: 10.1155/2021/1818538
8. Silymarin // Siberianhealth. Available at: <https://cz.siberianhealth.com/ru/blogs/ingredients/silimarin/> (in Russ). (Accessed: 09.03.2023)
9. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. 2018. Available at: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (in Russ). (Accessed: 09.03.2023)

УДК 004.94

ПРИМЕНЕНИЕ БИБЛИОТЕКИ АРМ FEM ДЛЯ КОМПАС-3D
В РАСЧЕТЕ АППАРАТА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Речкалов Г.В., студ. 2 курса, Бабурин Д.В., студ. 2 курса

Руководитель: **Недосекова Т.С.**, кандидат технических наук,

заведующая кафедрой теоретической механики и графики

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14, Российская Федерация

E-mail: georgij.rechkalov@spcpcu.ru

В данной работе рассмотрены способы применения библиотеки АРМ FEM для КОМПАС-3D в расчете аппарата фармацевтической промышленности, выделены плюсы и минусы использования данной библиотеки для САПР, определены перспективы использования для фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: системы автоматизированного проектирования, трехмерная модель, сборочный чертеж, твердотельное моделирование, прочностной анализ, САПР Компас-3D, технологическое оборудование, техническая документация.

Современное машиностроение тяжело представить без систем автоматизированного проектирования (САПР). Они используются не только для построения чертежей и моделирования, но и для расчетов аппаратов. На российском рынке лидером по разработке систем автоматизированного проектирования является компания «Аскон» со своим продуктом – Компас-3D.

Цель. Создание трехмерной модели аппарата химической промышленности с заданными параметрами, проведение прочностного анализа деталей опор.

Материалы и методы. Базовый функционал Компас-3D позволяет разрабатывать чертежи, а также модели различных конструкций и аппаратов, с помощью различных дополнительных библиотек функционал программы может быть серьезно дополнен:

- Конструкторская библиотека – содержит винты, болты, пружины, подшипники, гайки – множество необходимых деталей для вставки в чертежи;
- Стандартные изделия – библиотека трехмерных моделей стандартных изделий для вставки в сборку;
- Компас-Shaft 2D, 3D: это система расчетов (с комплексом программ Gears) вращающихся тел и механических передач, как 2d, так и 3d;
- Компас-Spring: расчет и проектирование пружин;
- АРМ FEM [1].

АРМ FEM – система прочностного анализа, предназначенная для работы в интерфейсе российской САД-системы КОМПАС-3D.

Основная цель работы системы – дать возможность конструктору уже на начальных стадиях проектирования принимать правильные и обоснованные конструктивные решения, используя построенные 3D-модели. Это, несомненно, повышает качество и экономит время, затрачиваемое на разработку изделия, а значит, делает его конкурентоспособным.

Типичные объекты для расчета – небольшие по соотношению габаритных размеров и толщин стенок детали и сборки: тяги, проушины, упоры, кронштейны, уголки, рычаги, корпусные детали, опорные элементы и т.п. Для таких деталей и сборок важно быстро оценить прочность элементов с возможной оптимизацией конструкции, используя ассоциативную связь геометрической и расчетной моделей.

Помимо базовых возможностей для продукта доступны дополнительные функциональные возможности (опции):

• **Расчет поверхностных моделей (оболочек)**

Опция позволяет проводить расчет поверхностных моделей, созданных в КОМПАС-3D. При этом используются сетки из пластинчатых конечных элементов.

• **Топологическая оптимизация**

Опция позволяет провести расчет конструкции с целью определения оптимального распределения материала для улучшения массово-жесткостных характеристик изделия.

Компас-3D с подключенной данной библиотекой представляет интерес для инженеров фармацевтической отрасли именно благодаря возможности произвести не только составление чертежа и модели химического аппарата, но и произвести его прочностной расчет, чтобы удостовериться в правильности расчетов при проектировании аппарата, а также определить места нерационального распределения материала, что позволит сократить количество материала, используемого при создании аппарата, без вреда его характеристикам, тем самым уменьшив его стоимость [2].

Задачей данной работы было разработать модель монжуса со внутренним диаметром 2000 мм для бензола температурой 20 °С при давлении 1.6 МПа и провести прочностной анализ.

На основе этих данных были выполнены построения трехмерных деталей в программной цифровой среде, составлена сборка аппарата, путем совмещения смоделированных и стандартных деталей (рис.1).

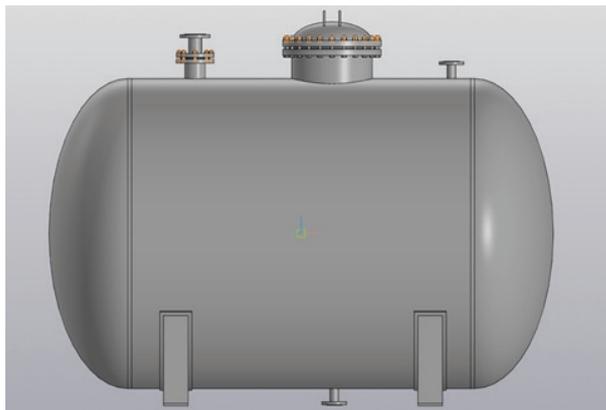


Рисунок 1. Модель сборки

Система прочностного анализа АРМ FEM для Компас-3D предусматривает различные типы расчетов, такие как:

- 1) Линейный статический расчет;
- 2) Усталостный расчет;
- 3) Расчет устойчивости;
- 4) Расчет собственных частот (резонанса) и собственных форм колебаний;
- 5) Решение задачи стационарной теплопроводности;
- 6) Решение задачи термоупругости;
- 7) Топологическая оптимизация.

В качестве примера было решено провести прочностной анализ опор монжуса с помощью APM FEM, используя цифровую модель (рис. 2).

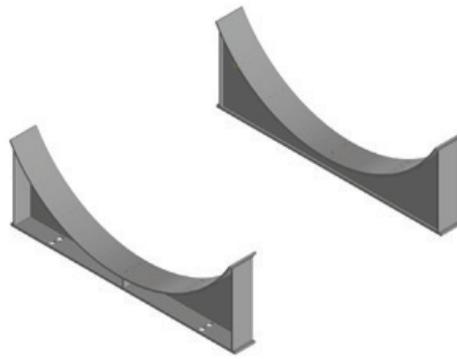


Рисунок 2. Модель опор монжуса

Начало расчетов

Сначала определили совпадающие поверхности, ввели граничные условия в виде нагрузки 98100 ньютонов на опоры, создаваемой монжусом, заполненным бензолом. После этого создали закрепление нижних площадок опор, имитируя фиксацию к полу цеха.

Конечно-элементная сетка

Началась генерация КЭ-сетки (рис. 3), на которой в дальнейшем будет происходить расчет параметров и дальнейший подбор характеристик для оптимального распределения материала (табл.).

Таблица – Параметры КЭ-сетки

Наименование	Значение
Тип элементов	4-узловые тетраэдры
Максимальная длина стороны элемента [мм]	10
Максимальный коэффициент сгущения на поверхности	1.2
Коэффициент разрежения в объеме	1
Количество конечных элементов	477221
Количество узлов	119570

Сгенерированная сетка показана на рис. 3.

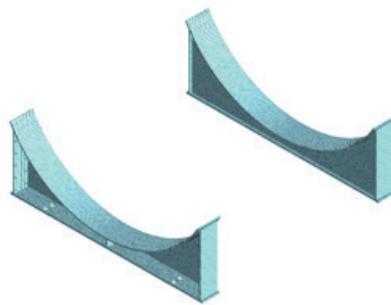


Рисунок 3. Модель с построенной КЭ-сеткой

После генерации КЭ-сетки был запущен непосредственно расчет прочности опор, на которые действует давление 981000 Ньютонов.

Полученный результат показан на рис. 4. На красных зонах мы можем увидеть максимальное отклонение конструкции, которое составляет 0,13 мм при условии максимальной наполненности бака, что соответствует норме.

В синих зонах можно считать отклонение равным 0. Следовательно, в данных местах можно сократить количество металла, добавив полости, что поможет сэкономить материал, облегчить конструкцию и освободить место, не потеряв прочностные характеристики.

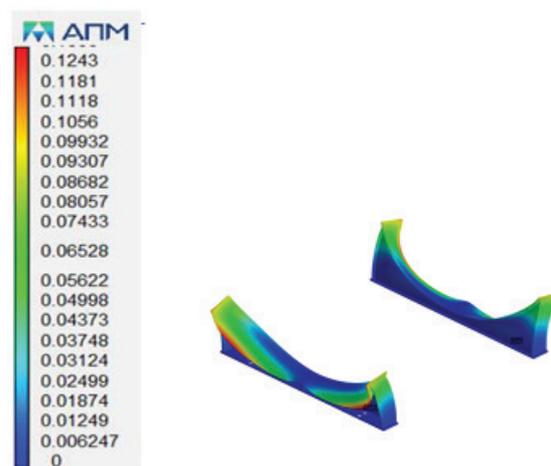


Рисунок 4. Величина суммарного линейного перемещения

Заключение. Таким образом, в ходе данной работы были разработаны и выполнены трехмерные модели деталей и сборки химического аппарата, проведены расчеты опор на прочность, а также сделаны выводы:

- Библиотека APM FEM для КОМПАС-3D может быть использована для расчетов аппаратов фармацевтической промышленности;
- Смоделированные опоры полностью соответствуют исходным условиям, их прочность достаточна для безопасной и надежной установки аппарата;
- Относительная быстрота проведения расчетов позволяет оперативно вносить изменения в модель на всех этапах проектирования;
- Для быстрого проведения расчетов нужен мощный компьютер, желательно с минимум 32 гигабайтами оперативной памяти.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

81.14.13 Методы проектирования и конструирования

ЛИТЕРАТУРА

1. Система трехмерного моделирования КОМПАС-3D // АСКОН : сайт URL: <https://ascon.ru/products/7/applications/> (дата обращения: 28.02.2023).
2. Система прочностного анализа APM FEM для КОМПАС-3D // АПИМ : сайт URL: <https://apm.ru/apm-fem> (дата обращения: 28.02.2023)

SUMMARY

THE PRINCIPLE OF CREATING AN ASSEMBLY MODEL IN THE KOMPAS-3D THREE-DIMENSIONAL SOLID-STATE MODELING SYSTEM

Rechkalov G.V., 2nd year student, **Baburin D.V.**, 2nd year student
 Scientific supervisor: **Nedosekova T.S.**, Candidate of Technical Sciences,
 head of the department of the theoretical mechanics and engineering graphics
 St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: georgij.rechkalov@spcpcu.ru

In this paper, the methods of using the APM FEM library for KOMPAS-3D three-dimensional solid-state modeling system in the calculation of the pharmaceutical industry device are considered, the advantages and disadvantages of using this library for CAD are highlighted, the prospects for use in the pharmaceutical industry are determined.

Keywords: *computer-aided design systems, three-dimensional model, assembly drawing, solid-state modeling, strength analysis, CAD KOMPAS-3D, technological equipment, technical documentation.*

REFERENCES

1. The system of three-dimensional modeling COMPASS-3D // АСКОН : website. Available at: <https://ascon.ru/products/7/applications/> (date of reference: 02/28/2023).
2. The system of the strength analysis APM FEM for Compass-3D // АПИМ : website. Available at: <https://apm.ru/apm-fem> (Accessed: 02/28/2023).

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТВЁРДОГО ШАМПУНЯ НА ОСНОВЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ С АБСОРБИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

Сагайдакова А.Ф., студ. 4 курса

Руководитель: Тимошенко Е.Ю., старший преподаватель, кафедры фармацевтической технологии
Белгородский государственный национальный исследовательский университет
308015, Белгород, ул. Победы 85, Российская Федерация
E-mail: timoshenko@bsu.edu.ru; 1389135@bsu.edu.ru

Разработана технология твердого шампуня на основе эфирных масел с абсорбирующим действием. Изготовлены три образца твердого шампуня для чувствительной кожи головы и ломких волос. Основой для всех трех образцов служил кокосульфат натрия. Модельные смеси прошли тестирование по показателям органолептических и физико-химических свойств. В ходе исследования полученных образцов предпочтение получила вторая модельная смесь, в состав которой входили три типа масел.

Ключевые слова: *твердый шампунь, ПАВ, технология, кокосульфат натрия, абсорбент, эфирные масла.*

Актуальность данной темы, обусловлена тем, что в настоящее время на рынке огромное количество парфюмерно-косметических товаров. И выбрать действительно нужный и качественный продукт большая проблема. Очень часто некачественные шампуни становятся популярными. Многих привлекает удобная упаковка, запах или вовсе цена. Использование новейших технологий позволяет получать наиболее качественный продукт, который будет конкурентоспособным на мировом рынке. Примером являются твердые шампуни на 80-90% состоящие из ПАВов, а остальные 10-20% — масла, экстракты.

Впервые шампунь был изготовлен в 19 веке, в Европе. Известный немецкий химик Ханс Шварцкопф изготовил фиалковый шампунь, основным компонентом которого были поверхностно-активные вещества (ПАВ) [5].

Возникновение и разработка технологии твердого шампуня связано с именами Мо Константина и СтэнаКрисстала. Твердый шампунь для волос представлял собой концентрат, в котором собраны вытяжки из трав и растений или эфирные масла. Твердый шампунь имеет преимущества перед жидким: во-первых, брусочки твердого шампуня компактны, их удобно брать с собой в любые поездки, а форма шампуня исключает протекания; во-вторых, он экономичен при условии, если только давать волосам высохнуть после использования. Отсутствие консервантов – это весомое преимущество твердых шампуней. Единственный минус таких шампуней – более высокая цена в сравнении с обычными.

Большое содержание масел и экстрактов делает твердый шампунь более натуральным и конкурентоспособным. Формула твердого шампуня позволяет поместить туда больше полезных масел и экстрактов, чем в жидкий. Чтобы жидкий шампунь не «разложился» на части, технологи не могут добавить туда значительного количества добавок [6].

Таким образом, владение знаниями основных параметров качества шампуней и товароведческих характеристик может создать наиболее конкурентоспособные шампуни.

Цель данной работы: разработать технологию твёрдого шампуня с абсорбирующим действием на основе эфирных масел.

Для достижения поставленной цели нужно решить следующие задачи:

- охарактеризовать классификацию шампуней;
- выявить основные требования к материалам, используемым для производства твердого шампуня;
- разработать технологию твердого шампуня на основе эфирных масел;
- провести оценку качества твердого шампуня среди респондентов.

Объектом исследования является фармацевтическая технология. Предметом исследования является твердый шампунь. Были использованы следующие методы: исследования научной и учебной литературы, метод мониторинга, сравнения, наблюдения, анализа и обобщения результатов.

Материалы и методы. Твёрдый шампунь – это твердая лекарственная форма для наружного применения. По сравнению с жидким, твердый шампунь имеет целый ряд преимуществ.

Компактность – это одно из преимуществ твердого шампуня. Твердый шампунь – идеальное решение для путешественников. Маленький кусочек не займет много места, даже если Вы путешествуете только с ручной кладью.

Эко-упаковка – это дополнительное преимущество твердых шампуней. Большинство твердых шампуней упаковано в бумажный пакетик или коробку. Отсутствие пластиковой тары – это большой плюс для тех, кто заботится об экологии.

Отсутствие консервантов – это весомое преимущество твердых шампуней. Их производство не требует консервантов. Каждый продукт, в котором есть вода, портится довольно быстро, и не может быть изготовленным без консервантов.

Мягкие ПАВы – это одно из преимуществ для изготовления твердого шампуня. Их используют, чтобы шампунь не был слишком агрессивным для волос.

В состав твердого шампуня могут входить различные ингредиенты, такие как растительные экстракты, натуральные травы, эфирные масла и ПАВ – кокосульфат натрия. Кокосульфат натрия служит основой, экстракты и масла являются дополнительными компонентами, которые придают твердому шампуню определенные эффекты, такие как увлажнение, питание и разглаживание волос [3].

В качестве действующих веществ нами были выбраны следующие компоненты:

- кокосульфат натрия;

- воды очищенной сколько потребуется;
- крахмала кукурузного;
- масла касторового;
- масла арганового;
- масла лаванды.

Для приготовления твердого шампуня для волос необходима моющая основа – кокосульфат натрия, который получают из масла кокоса [4]. Кокосульфат натрия хорошо пенится, легко смывается с волос, придает им здоровый блеск и шелковистость, не сушит кожу головы и волосы. Кроме моющей основы, использовались дополнительные ингредиенты:

Эфирные масла: лаванды, можжевельника, мяты.

Лечебные компоненты для решения каких-либо проблем с волосами. Например, при перхоти, зуде и шелушении кожи головы, а также для ломких волос рекомендован березовый деготь.

Натуральные травы, которые нейтрализуют вредное воздействие жесткой воды на волосы, возвращают им естественный блеск, оказывают успокаивающее и лечебное действие на кожу головы. Мы использовали ромашку и мяту.

Базовые масла для блеска и интенсивного увлажнения волос. Подойдут масла холодного отжима: касторовое и аргановое.

Для приготовления твердого шампуня для волос использовали посуду из стеклокерамики, а также силиконовые формочки и деревянную ложку. Металлическую посуду не рекомендуется использовать, так как активные вещества будут окисляться, возможна частичная утрата полезных свойств. Нами были изготовлены три модельные смеси для чувствительной кожи головы и ломких волос.

Основными требованиями к сырью являются:

- пенообразование;
- показатель pH (от 5,0 до 8,5);
- использование мягких ПАВов (80-90%);
- растительные экстракты и эфирные масла (10-20%).

В составе шампуня не должно быть следующих веществ:

- формальдегиды (токсичное вещество);
- триклозан (провоцирует гормональные нарушения);
- диметикон (силикон, забивает поры);
- Cocamide MEA (канцерогенное вещество, провоцирующее риск развития онкологических заболеваний).

Твердые шампуни на 80-90% состоят из ПАВов, а остальные 10-20% — масла, экстракты. Вода добавляется уже в процессе мытья волос.

В состав первой модельной смеси входят ПАВ-коксульфат натрия, настой из мяты и ромашки, абсорбент – белая глина и вещество, обладающее смягчающим и увлажняющим действием – масло кокоса.

Вторая модельная смесь состояла из ПАВ-коксульфат натрия, абсорбент – крахмал кукурузный и масла (касторовое, аргановое, лавандовое) обладающие разглаживающим, увлажняющим и противосеборейным действием.

В состав третьей модельной смеси входят мягкий ПАВ – коксульфат натрия, абсорбирующее вещество – активированный уголь, березовый деготь, обладающий себорегулирующим и регенерационным действием и масло можжевельника.

Результаты и обсуждение. Исследованию подверглись органолептические показатели твердого шампуня: аромат, цвет, дефекты. По органолептическим показателям твердый шампунь должен быть твердым на ощупь, однородным. Поверхность мыла должна быть гладкой, без дефектов: без выступающих частиц, трещин, полос, пятен. Первая модельная смесь, содержащая настой мяты и ромашки, и масло кокоса имела светло-желтый цвет и слабый приятный аромат. Недостатком этого образца было наличие дефекта в виде плотного пятна.

Вторая модельная смесь содержала комплекс масел: аргановое, лавандовое, касторовое. Этот образец отличался наиболее выраженным приятным ароматом, имел кремовый цвет. Кукурузный крахмал показал себя на высоком уровне в качестве абсорбента. Прекрасно справился с поставленной задачей, волосы долго оставались чистыми благодаря его способности не только поглощать излишки кожного жира, но и восстанавливать работу сальных желез.

Третья модельная смесь содержала березовый деготь и масло можжевельника. Аромат данной смеси уступал по своим показателям другим образцам, березовый деготь имел слишком яркий аромат. Данный факт был отмечен респондентами. Цвет шампуня был темно-коричневый, что также не снизила его конкурентоспособность по отношению к другим модельным смесям.

Опрос респондентов по органолептическим показателям дал следующие результаты:

1. Первая модельная смесь имела нежный цвет (30%), приятный аромат (35%), но имела дефекты (35%) в виде плотного пятна.
2. Вторая модельная смесь имела нежный цвет (33%), приятный аромат (47%), дефекты (20%) в виде прослойки темного цвета.
3. Третья модельная смесь имела насыщенный цвет (35%), слабый аромат (20%) и дефекты (45%) в виде прослойки темного цвета.

Анализ результатов показал, что среди респондентов предпочтение отдали второй модельной смеси (57%).

Для каждой модельной смеси были определены такие физико-химические показатели, как водородный показатель (pH) – кислотность среды и пенообразующая способность. Её определяют следующим образом, в цилиндр наливают 50 мл исследуемого мыльного раствора и закрывают пробкой, встряхивают в течение 1 минуты. Далее вынимают пробку

и измеряют объем пены с помощью линейки. Измерения проводят трижды, а потом находят среднеарифметическое значение результатов.

Проведенный физико-химический анализ показал, что все три модельные смеси имели допустимый предел pH. Первая модельная смесь имела pH=6,4; высота столба пены в цилиндре измерялась три раза. Её основу составляли кокосовое масло, листья мяты и ромашки. В первом измерении высота пены была равна 8 см³; во втором измерении 10 см³; в третьем – 12 см³. Среднее значение оказалось равным 10 см³.

Наиболее оптимальный показатель кислотности был у второй модельной смеси, её pH составил 5,7. Остальные два твердых шампуня имели показатели pH выше, а значит более щелочные. Таким образом, твердый шампунь на основе касторового, арганового и лавандового масел способен сохранять защитный слой на поверхности кожи из жиров и полезных кислот, которые предотвращают потерю влаги и ухудшение состояния волос.

Показатель пенообразования был самым высоким у второй модельной смеси, которая отличалась приятным цветом и запахом, но имела небольшой дефект в виде трещины.

Первая модельная имела среднее значение пенообразования по сравнению с другими образцами твердого шампуня. Третья модельная смесь мало пенилась. Был обнаружен дефект в виде прослойки темного цвета.

Данные модельные смеси прошли испытания в соответствии с ГОСТ 31696-2012 «Продукция косметическая гигиеническая моющая. Общие технические требования» по показателям: pH, пенообразования, аромат, цвет и наличие дефекта.

Таким образом, предпочтение респондентов было остановлено на втором образце, в состав которого входили три типа масел. Он отличался приятным цветом, ароматом и высоким пенообразованием. Разработанный нами твердый шампунь с абсорбирующим действием на основе касторового, арганового и лавандового масел для чувствительной кожи головы и ломких волос благодаря натуральному составу благотворно влияет на волосы, питает и укрепляет их.

Была проведена оценка физико-химических свойств модельных смесей. Первая модельная смесь имела pH=6,4; высота столба пены в цилиндре измерялась три раза. Её основу составляли кокосовое масло, листья мяты и ромашки. В первом измерении высота пены была равна 8 см³; во втором измерении 10 см³; в третьем – 12 см³. Среднее значение оказалось равным 10 см³.

Вторая модельная смесь имела pH=5,7; в первом измерении высота пены была равна 9 см³; во втором измерении 13 см³; в третьем – 17 см³. Среднее значение оказалось равным 13 см³. Ее основу составляли масла касторовое, аргановое и лавандовое.

Третья модельная смесь имела pH=7,3; в первом измерении высота пены была равна 5 см³; во втором измерении 7 см³; в третьем – 9 см³. Среднее значение оказалось равным 7 см³. Ее основу составляли масло можжевельника и березовый деготь.

Анализ физико-химических свойств показал, что вторая модельная смесь имела pH=5,7, который наиболее подходит коже головы, так как оптимальный показатель кислотности кожного покрова находится в пределах 4-5,7. Данные модельные смеси прошли испытания по показателям: pH, пенообразования, аромат, цвет и наличие дефекта.

Технология изготовления второй модельной смеси состояла в следующих этапах: в течение 6-7 минут разогревали на водяной бане кокосульфат натрия, предварительно смешав его с водой, далее добавили кукурузный крахмал, аккуратно перемешали. Сняли смесь с водяной бани, добавили касторовое, аргановое и лавандовое масла. Деревянной ложкой переносили смесь в силиконовую формочку и отправили в холодильник на 9-12 часов.

Разработанный нами твердый шампунь с абсорбирующим действием на основе касторового, арганового и лавандового масел отвечает требованиям ГОСТ 2012 «Продукция косметическая гигиеническая моющая. Общие технические требования».

Большое содержание масел и экстрактов делает твердый шампунь более натуральным и конкурентоспособным. Формула твердого шампуня позволяет поместить туда больше полезных масел и экстрактов, чем в жидкий [5].

Заключение. Шампунь – необходимое косметическое средство для ухода за волосами. В настоящее время наиболее конкурентоспособным среди видов шампуней является твердый шампунь, так как в его составе содержатся натуральные компоненты и мягкие ПАВ, которые благоприятно влияют на кожу головы и структуру волоса.

Была разработана технология твердого шампуня на основе эфирных масел с абсорбирующим действием. Основой для всех трех образцов твердого шампуня служил кокосульфат натрия. В качестве абсорбентов использовали: кукурузный крахмал, активированный уголь и белую глину. Анализ показал, что все три вида твердого шампуня соответствовали своему назначению, волосы не имели жирного блеска, что свидетельствовало о высоком абсорбирующем действии.

Исследованию подверглись три модельные смеси для чувствительной кожи головы и ломких волос. Предпочтение респондентов было остановлено на втором образце, в состав которого входили три типа масел. Он отличался приятным цветом, ароматом и высоким пенообразованием. Разработанный нами твердый шампунь с абсорбирующим действием на основе касторового, арганового и лавандового масел для чувствительной кожи головы и ломких волос благодаря натуральному составу благотворно влияет на волосы, питает и укрепляет их.

Анализ исследований твердого шампуня показал, что вся продукция соответствует ГОСТ 31696-2012 «Продукция косметическая гигиеническая моющая. Общие технические требования».

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.25.19 Синтез высокомолекулярных соединений. Физико-химические основы синтеза высокомолекулярных соединений

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианов В. Конкурентоспособность России в мировой экономике // Мировая экономика и международные отношения. 2000. № 3. С. 47-57. DOI:10.20542/0131-2227-2000-3-47-57
2. Афанасьев Л. Р., Базарова В. И. Товароведение и экспертиза непродовольственных товаров. Москва: Экономика, 2004. 315 с.
3. Бакулев А. Л., Кравченко С. С. Псориаз волосистой части головы: новые возможности топической терапии // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 2. С.73–78.
4. ГОСТ 32117-2013 Продукция парфюмерно-косметическая. Информация для потребителя. Общие требования. Москва: Стандартинформ, 2014.11с.
5. ГОСТ 790-89 Мыло хозяйственное твердое и мыло туалетное. Правила приемки и методики выполнения измерений. Москва: Стандартинформ, 2002. 37 с.

SUMMARY

**DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY
OF A SOLID SHAMPOO BASED ON ESSENTIAL OILS WITH AN ABSORBENT EFFECT**

Sagaidakova A.F., 4th year student

Scientific supervisor: **Timoshenko E.Y.**, Senior lecturer, Department of Pharmaceutical Technology

Belgorod State National Research University

85 Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russian Federation

E-mail: timoshenko@bsu.edu.ru, 1389135@bsu.edu.ru

The technology of a solid shampoo based on essential oils with an absorbent effect has been developed. Three samples of solid shampoo for sensitive scalp and brittle hair were made. The basis for all three samples was sodium cocosulfate. The model mixtures were tested according to the indicators of organoleptic and physico-chemical properties. During the study of the obtained samples, the second model mixture was preferred, which included three types of oils.

Keywords: *solid shampoo, surfactant, technology, sodium cocosulfate, absorbent, essential oils.*

REFERENCES

1. Andrianov V. Competitiveness of Russia in the global economy // Mirovaya ekonomika i mezhdunarodnye otnosheniya. 2000. № 3. С. 47-57. DOI:10.20542/0131-2227-2000-3-47-57 (In Russ).
2. Afanasiev L. R., Bazarova V. I. Commodity research and examination of non-food products. Moscow: Economics, 2014. 315 p. (In Russ)
3. Bakulev A. L., Kravchenya S. S. Psoriasis of the scalp: new possibilities of topical therapy // Bulletin of dermatology and venereology. 2013. № 2. P.73-8. (In Russ)
4. GOST 32117-2013 Perfumery and cosmetic products. Information for the consumer. General requirements. Moscow: Standartinform, 2014. 11 p. (In Russ)
5. GOST 790-89 Solid laundry soap and toilet soap. Acceptance rules and measurement procedures. Moscow: Standartinform, 2017. 30 p. (In Russ)

УДК 66:661.123

**THE DEVELOPMENT OF AN ANTIDIABETIC COMPLEX TINCTURE BASED ON BLUEBERRIES,
GINGER AND ELEUTHEROCOCCUS**

Safarova E.V., master 1th year of study, **Mironenkov A.I.**, master 1th year of study

Scientific supervisor: **Legosteva A.B.**, Ph.D., associate prof., department of industrial technology of medicines

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: safarova.ekaterina@spcpcu.ru

Phytochemicals are multicomponent complexes of biologically active substances and have a wide spectrum of effects. Drug from medicinal plant raw materials can replace several synthetic drugs. The kinetics research of the extraction process of biologically active substances from a mixture of medicinal plant materials, consisting of blueberry and ginger roots and eleutherococcus rhizomes, was made using the method of three-stage remaceration with the division of the extractant into parts, intensified by mixing. The production technology of a complex tincture based on blueberry and ginger roots, eleutherococcus rhizomes has been developed. According to the basic indicators, standardization of the resulting tincture was carried out.

Keyword: *phytochemicals, antidiabetic tincture, blueberry shoots, eleutherococcus rhizomes, ginger roots.*

According to the International Diabetes Federation, more than 470 million people worldwide live with diagnosed diabetes. A steady increase in the number of patients with diabetes is predicted, and by 2030 the number of patients is expected to increase

to 600 million people. It becomes clear that very soon 11% of the world's population will suffer from this disease. Therefore, scientific research aimed directly at the development and discovery of new antidiabetic drugs is extremely important for modern pharmaceutical activity. Blueberry and ginger roots, eleutherococcus rhizomes can have a complex effect on the human body: increase metabolism, reduce blood sugar and strengthen human blood vessels. In this regard, it was decided to develop a complex antidiabetic tincture based on them.

Research objective is the development of the technology of complex antidiabetic tincture based on blueberry and ginger roots, eleutherococcus rhizomes. The following tasks were set: research of the extraction process of biologically active substances from a mixture of medicinal plant materials, consisting of blueberry shoots, ginger roots and eleutherococcus rhizomes, use the method of three-stage remaceration with the division of the extractant into parts, intensified by mixing, carry out the standardization of the resulting tincture according to the basic indicators.

Materials and methods. The research materials were the blueberry and ginger roots, eleutherococcus rhizomes. Commodity analysis, qualitative and quantitative analyses of blueberry and ginger roots and eleutherococcus rhizomes and the analysis of technological properties of raw materials were used.

Results. In the current work, the main technological properties for each type of raw material were evaluated, such as absorption coefficients of alcohol and water, bulk density, flowability and fractional composition. The method of remaceration with the division of the extractant into parts was chosen as the extraction method. The use of agitators with sharp blades can provide simultaneous and uniform mixing, and grinding of medicinal plant raw materials, significantly reduce the extraction time, and also does not require large material costs and complex hardware design. Extraction of ginger and blueberry roots, eleutherococcus rhizomes is carried out with 70% ethanol in 3 stages. The extraction modules are: at the first stage 1:8, at the second 1:3, at the third 1:2. Joint extraction is due to the multistage extraction process.

According to the results obtained during the commodity analysis of blueberry and ginger roots and eleutherococcus rhizomes, which comply with the standards over similar raw materials registered in State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV, it is possible to confirm the quality of raw materials. The results of the commodity analysis of medicinal plant raw materials (MPRW) are presented in Table 1.

Table 1 – Quantitative indicators MPRW

Quantitative indicators	Blueberry shoots	Ginger roots	Eleutherococcus rhizomes
Organic impurities, %	0,41±0,04	0,11±0,01	0,23±0,02
Mineral impurities, %	0,07±0,007	---	---
Residual humidity, %	8,96±0,90	6,65±0,67	3,28±0,32
General ash, %	2,94±0,30	6,12±0,61	5,57±0,55
Ash insoluble in hydrochloric acid, %	0,32±0,03	0,47±0,04	0,41±0,04
Content of extractive substances	55,14±5,50	60,15±6,00	58,19±5,80
Total flavonoid contents	0,93±0,03	1,12±0,04	1,07±0,04

As shown in the presented data, the medicinal plant raw materials meet the requirements of regulatory documentation. Technological properties determination data is reported in Table 2.

Table 2 – Technological properties MPRW

Technological properties	Blueberry shoots	Ginger roots	Eleutherococcus rhizomes
Swelling coefficient (70% ethanol)	3,30±0,40	3,11±0,28	3,01±0,24
Flowability, g/s	0,21±0,02	3,83±0,30	1,3±0,10
Bulk density, g/cm ³	1,212±0,12	1,312±0,10	0,784±0,08
Natural slope angle °	38°	34°	41°
Average Particle Size, mm	0,91	0,89	0,94

Based on the results obtained during the determination of the technological properties of blueberry and ginger roots and eleutherococcus rhizomes, it can be concluded that the raw material has poor flowability and low bulk density. Also, the flowability of these types of raw materials can be evaluated to as satisfactory in terms of present data. Therefore, it is necessary to use additional agitators when manufacturing industrially.

The following method was used to study the kinetics of the extraction process of biologically active substances from a mixture of medicinal plant raw materials. The sample of medicinal plant raw materials (MPRW) weighing 15 g (9g of blueberry shoots, 3g of ginger roots and 3g of eleutherococcus rhizomes) is placed in a plastic cup, the extractant is poured and the mixture is fixed on a tripod with a stirrer pre-fixed to it. Plant raw materials and extractant are used in the ratio 1:8 for the first stage of extraction. For one experiment were taken 5 samples. After a certain period of time, the cups with extracts are removed from the tripod.

The resulting extracts are kept for three days in the refrigerator at a temperature of 5°C and filtered through paper filters. The output of BAS is determined as follows. Samples taken with a 5 ml pipette from the obtained extracts are placed in the LOD

bottles and evaporated dry in a water bath, then the LOD bottles are placed in a vacuum oven for 2 hours at a temperature of 100-105°C, after that they are cooled in a desiccator for 30 minutes and weighed. The dependency graph of the amount of extracted BAS on time was constructed. For the second stage of extraction, the depleted raw materials are poured a new portion of the extractant in the ratio of raw materials: extractant – 1:3, respectively, and the experiment is concluded again. The experiment for the third stage is carried out similarly with the ratio of raw materials: extractant – 1:2. The results of the analysis of the extraction kinetics of the studied MPRW are presented in Figure 1.

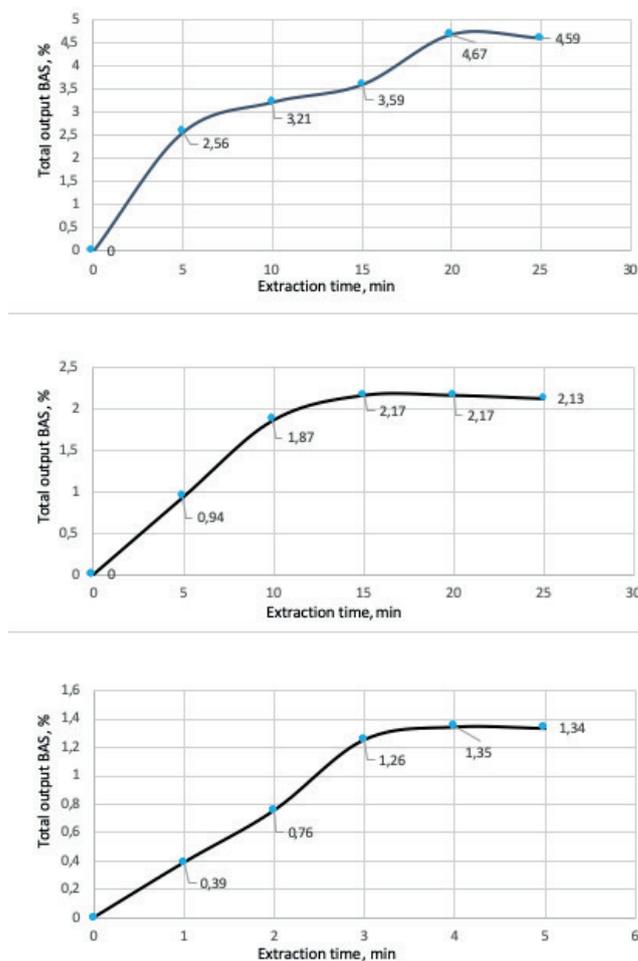


Figure 1. Extraction kinetics of the sum of BAS

When studying the kinetics of extraction of blueberry shoots, ginger roots and eleutherococcus rhizomes using the three-stage remaceration method with the division of the extractant into parts, intensification by mixing, the following was established.

1. It is advisable to finish the first stage of extraction of BAS from medicinal plant raw materials in 20 minutes.
2. The second stage – in 15 minutes.
3. The third stage – in 3,5 minutes.

Standardization method of the tincture acquisition of blueberry shoots, ginger roots and eleutherococcus rhizomes was performed (Table 3).

Standardization has been carried out in accordance with the General Pharmacopoeia Monograph 1.4.1.0019.15 Tinctures of State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV.

Tincture based on blueberry shoots, ginger roots and eleutherococcus rhizomes is intended for the prevention of hypoglycemia.

Table 3 – Results of standardization of tincture.

№	Test		Result
1	Characteristics	Colour	Light yellow
		Odor	Specific
		Taste	Sweet, peppery
2	Identification	Qualitative analysis of flavonoids by method 'TLC (system BAW (4:1:2))	At least three flavonoid spots appear in the range $R_f = 0.20-0.85$. Two of which are identified as rutin, quercetin.
3	Quantitative content of flavonoids by spectrophotometry at $\lambda_{max} = 415\text{nm}$, %		$0,057 \pm 0,004$

№	Test	Result
4	Nonvolatile residue, %	8,1±0,5
5	Heavy metals, %	Less than 0,0001

According to the data obtained during the standardization of the tincture, it can be confirmed that the tincture complies the requirements of the GPM.1.4.1.0019.15 Tinctures.

Results

1. A commodity analysis of blueberry shoots, ginger rhizomes and eleutherococcus roots was carried out. Quantitative indicators of the used plants comply with the requirements of SP XIV.

2. As a result of the analysis of technological properties, it can be concluded that the raw material has poor flowability, low bulk density and will require the use of an excessive amount of extractant (≈ 3).

3. During the study of the extraction kinetics of blueberry shoots, ginger roots and eleutherococcus rhizomes by the method of three-stage remaceration with 70% ethanol with the division of the extractant into parts, intensified by mixing, the time of extraction of BAS from plant raw materials for each stage was established.

4. The technology of tincture extraction from blueberry and ginger roots and eleutherococcus rhizomes has been developed.

5. The parameters of standardization of tincture according to the main quality criteria are proposed. The quantitative content of flavonoids should be at least 0.2%.

REFERENCES

1. Minina S. A. Chemistry and technology of phytopreparations / S. A. Minina, I. E. Kaukhova. Moscow: GEOTAR-Med, 2004. 516 p.
2. Nikolaeva I. G. Development and standardization of herbal products with adaptogenic activity: abstract of the thesis. dis. ... dr. pharmacist. sciences. Ulan-Ude, 2012. 48 p.
3. Sambukova T. V. Prospects for the use of herbal remedies in modern pharmacology / T. V. Sambukova, B. V. Ovchinnikov, V. P. Ganapolsky et al. // Reviews of clinical pharmacology and drug therapy 2017. Vol.15. N 2. P. 56–63.

SUMMARY

РАЗРАБОТКА ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОЙ СЛОЖНОЙ НАСТОЙКИ НА ОСНОВЕ ЧЕРНИКИ, ИМБИРЯ И ЭЛЕУТЕРОКОККА

Мироненков А.И., маг. 1 год обучения, Сафарова Е.В., маг. 1 год обучения

Руководитель: Легостева А.Б., доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов, к. фарм. н. Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, Российская Федерация

E-mail: safarova.ekaterina@spcru.ru

Фитохимические препараты являются многокомпонентными комплексами биологически активных веществ и имеют широкий спектр действия. Лекарственные препараты из лекарственного растительного сырья могут заменить несколько синтетических лекарственных средств. Приведено исследование кинетики процесса экстракции биологически активных веществ из смеси лекарственного растительного сырья, состоящего из побегов черники, корней имбиря и корневищ элеутерококка, методом трехступенчатой ремацерации с делением экстрагента на части, интенсифицированный перемешиванием. Разработана технология производства сложной настойки на основе побегов черники, корневищ элеутерококка и корней имбиря. По основным показателям проведена стандартизация полученной настойки.

Ключевые слова. Фитохимические препараты, противодиабетическая настойка, побеги черники, корневища элеутерококка, корни имбиря.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Минина, С. А. Химия и технология фитопрепаратов / С. А. Минина, И. Е. Каухова. Москва: GEOTAR-Med, 2004. 516 с.
2. Николаева И. Г. Разработка и стандартизация средств растительного происхождения, обладающих адаптогенной активностью: автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук. Улан-Удэ, 2012. 48 с.
3. Самбукова Т. В. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии / Т. В. Самбукова, Б. В. Овчинников, В. П. Ганапольский и др. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017. Т. 15. N 2. С. 56–63.

**АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ВОЗРАСТНЫХ
АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРИ РАЗРАБОТКЕ
РЕКТАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

Сафрин М.В., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0008-0651-8587),

Белимова У.Д., студ. 4 курса (ORCID: 0009-0007-5225-4714)

Руководитель: Аадутъко Ю.М., кандидат фармацевтических наук, доцент (ORCID: 0000-0001-5741-4050)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: michael.safrin@yandex.ru

В работе представлены результаты анализа возрастных анатомо-физиологических особенностей дистального отдела толстого кишечника человека, оказывающих влияние на состав ректальных лекарственных форм. Приведены основные характеристики существующих в настоящее время ректальных лекарственных форм, а также проанализированы направления создания новых ректальных лекарственных форм на основе термочувствительных (термореверсивных) гелеобразователей.

Ключевые слова: *ректальные лекарственные формы, термочувствительные (термореверсивные) гелеобразователи для ректальных лекарственных форм, суппозитории.*

Наиболее удобным и часто применяемым способом введения лекарственных средств (ЛС) является пероральный. Однако, в клинической практике могут возникнуть обстоятельства, при которых пероральное введение ЛС невозможно или нецелесообразно, что обуславливает необходимость поиска иного способа доставки активного ингредиента, содержащегося в ЛС, в организм пациента.

Ректальные лекарственные формы (ЛФ) одна из старейших фармацевтических форм. Их происхождение восходит к глубокой древности. Наиболее ранние упоминания о ЛФ с ректальным способом введения представлены в Ветхом Завете, где упоминается «Магерарта» – суппозиторий из серебра и у Гипократа. Впервые слово «суппозиторий» встречается во Универсальной фармакопее, созданной французским химиком XVIII века Николасом Лемери [1].

Ректальные ЛФ, как правило, недороги в изготовлении и их применение не требует высокой квалификации медицинского персонала, в связи с чем возможно также самостоятельное применение ЛС с ректальным способом введения пациентами в домашних условиях.

Ректальные ЛС могут использоваться как для местного (например, лечение запоров, геморроя, анальных трещин, воспалительных заболеваний прямой кишки), так и для системного воздействия (например, вводимые ректально нестероидные противовоспалительные средства, оказывающие системное воздействие после всасывания) на организм пациента.

В целом, ректальные ЛФ могут быть применимы для активных фармацевтических ингредиентов, которые:

- 1) имеют ограниченную абсорбцию в верхних отделах желудочно-кишечного тракта;
- 2) легко разлагаются под действием ферментов желудочно-кишечного тракта;
- 3) подвергаются значительному метаболизму при первом прохождении через печень;
- 4) вызывают раздражение слизистой оболочки желудка;
- 5) затруднительны в изготовлении лекарственных форм для других путей введения;
- 6) оказывают местное действие в дистальном отделе толстого кишечника.

Ректальный способ введения ЛС у взрослых пациентов, как правило, не является предпочтительным из-за культурных особенностей и/или потенциального дискомфорта, в связи с чем пероральный способ введения преобладает у данной категории. Однако, для пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, а также имеющих патологию глотания, развившуюся тошноту и рвоту, ректальное введение является хорошей альтернативой пероральным ЛС [2].

Также не следует забывать и о педиатрической практике, где применение пероральных лекарственных форм может быть затруднено в силу физиологических и психологических возрастных особенностей. В этом случае простота применения ректальных ЛС, безусловно, более предпочтительна по сравнению с другими способами введения.

Целью данного исследования является изучение возрастных анатомо-физиологических особенностей дистального отдела толстого кишечника человека, а также существующих в настоящее время ректальных ЛС, с последующим определением направлений для разработки новых ректальных ЛФ.

Основные анатомические различия между прямой кишкой взрослых и детей связаны с размером и площадью поверхности. Длина прямой кишки у взрослых составляет $\approx 15-20$ см, площадь поверхности – около $200-400$ см². Размеры прямой кишки у детей зависят от возраста. Например, в возрасте 1 месяца длина прямой кишки ребенка составляет ≈ 3 см и имеет площадь поверхности ≈ 18 см², тогда как в возрасте 10 лет данные параметры составляют ≈ 12 см и ≈ 230 см² соответственно. Несмотря на то, что прямая кишка уже сформирована при рождении, она начинает функционировать только тогда, когда ребенок начинает самостоятельно питаться [2].

В целом, среда в прямой кишке относительно постоянна по сравнению с другими отделами желудочно-кишечного тракта. Прямая кишка имеет нейтральный pH 7-8, с минимальной буферной емкостью. Так же, как и размеры, показатели pH прямой кишки у детей зависят от возраста. В исследовании Янцена и соавторов (1989) была измерена pH прямой кишки у 100 здоровых педиатрических пациентов разного возраста. Согласно полученным данным, среднее значение pH прямой кишки составило $\approx 9,6$; однако наблюдалась большая вариативность в значениях pH (от 7,2 до 12,1) [3]. В работе Тёрнера и соавторов (2012) было показано, что среднее значение pH составляет $\approx 6,75$ у 100 здоровых и 45 больных

детей первого года жизни. Средний рН прямой кишки здоровых новорожденных ($pH \approx 6,47$) был значительно ниже, чем у детей более старшего возраста (> 28 дней, $pH \approx 6,90$) [4].

Причина в расхождении результатов может быть объяснена физиологическими особенностями детей разных возрастов, а также разными методиками отбора пациентов и непосредственного проведения измерений. Однако, полученные данные являются важными с научной и практической точек зрения и должны быть учтены при разработке или оценке ректальных лекарственных форм для педиатрического применения, поскольку рН может повлиять на растворение и всасывание активного вещества.

Ректальный путь доставки может быть предпочтителен для ЛС, которые имеют низкую стабильность, растворимость или проницаемость после перорального приема. Он также может быть использован, когда прием внутрь исключен – например, у пациентов, с тошнотой и рвотой, в бессознательном состоянии, или у пациентов, испытывающих трудности с глотанием (например, в педиатрии и гериатрии) [2]. Хотя площадь поверхности прямой кишки значительно меньше, чем тонкой кишки, среда в ней является относительно постоянной и стабильной. Это способствует воспроизводимому процессу всасывания и низкому ферментативному разрушению по сравнению с другими отделами желудочно-кишечного тракта. Кроме того, особенности кровоснабжения прямой кишки обуславливают возможность ЛС частично обходить печень после абсорбции, что снижает эффект первого прохождения. При ректальном введении терапевтическая концентрация ЛВ в плазме крови достигается примерно через 20 минут [5].

Всасывание лекарственного средства после ректального введения зависит не только от анатомо-физиологических особенностей, но и от состава ЛС. Чтобы произошла абсорбция, активное вещество должно сначала высвободиться, а затем раствориться в небольшом объеме ректальной жидкости, прежде чем попасть в кровоток. Данный процесс в значительной степени зависит от состава ЛС. Очевидно, жидкие ЛФ, имеют более высокую скорость всасывания по сравнению с твердыми, которые требуют распада и растворения для высвобождения активного вещества.

Скорость высвобождения активного вещества зависит от коэффициента распределения между носителем и жидкой средой. Например, препараты с высоким коэффициентом распределения являются более липофильными, что может привести к медленному высвобождению активного вещества из составов, содержащих жировые основы, по сравнению с гидрофильными основами. Следовательно, скорость всасывания ЛС зависит не только от среды растворения, но и от его состава [2].

В настоящее время на фармацевтическом рынке Евразийского экономического союза (ЕАЭС) наибольшее распространение получили «твердые» (суппозитории) и «жидкие» (растворы для ректального введения) ЛФ. Согласно Государственному реестру лекарственных средств (ГРЛС), из 242 зарегистрированных ЛС для ректального введения на суппозитории и растворы для ректального введения приходится 215 и 12 наименований, соответственно [6]. Новые ректальные ЛФ менее распространены, но прослеживается тенденция к росту применения иных составов, в частности, мягких ЛФ – ректальных кремов, гелей и пен.

Обращает на себя внимание неравномерное соотношение между ЛС, предназначенными для применения у взрослых и детскими ЛС на рынке. В детских ЛФ использование активных и вспомогательных веществ сильно ограничено, что связано недостаточным объемом исследований в этой области [7]. В связи с чем, применение активных и вспомогательных веществ, хорошо зарекомендовавших себя во взрослой практике, в значительной степени ограничено в педиатрии. Тем не менее, применение ректальных ЛФ имеет большой потенциал в педиатрической практике, так, например, одними из часто назначаемых препаратов для детей, являются «Нурофен® для детей» и «Цефекон® Д» [1].

Ректальные ЛС можно разделить на:

- 1) суппозитории;
- 2) растворы для ректального введения, клизмы;
- 3) кремы, гели и пены.

Суппозитории представляют собой твердые при комнатной температуре дозированные лекарственные форма, содержащая одно или более действующих веществ, растворенных или диспергированных в подходящей основе, предназначенные для введения в полости тела и расплавляющаяся (растворяющаяся, распадающаяся) при температуре тела, содержащие ЛС, которые либо диспергированы, либо растворены в основе. Действующие вещества во время изготовления вводят непосредственно в основу в виде водного раствора (для гидрофильных веществ), в виде раствора в жирах (для липофильных веществ) или суспензий растертых порошков в основах (нерастворимые в воде и жирах). Используются липофильные (например, масло какао, сплавы масла какао с парафином и гидрогенизированными жирами, растительные и животные гидрогенизированные жиры, твердый жир, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, твердым парафином и другие основы, разрешенные для медицинского применения), гидрофильные (например, желатин-глицериновая, сплавы полиэтиленоксидов различных молекулярных масс и другие) и дифильные основы (Витепсол, Лазупол, Суппорин М и другие).

Также были разработаны модифицированные суппозитории полого типа, способствующие усилению всасывания и предотвращения потерь ЛС [8].

Клизмы содержат действующее вещество в виде раствора, суспензии или эмульсии, которые обычно вводятся из одноразовых монодозовых упаковок для выдавливания с удлиненным наконечником для ректального введения. Клизмы в основном используются для острого лечения судорог, воспалительных заболеваний кишечника, запоров и в качестве средства для подготовки кишечника к желудочно-кишечным диагностическим или хирургическим процедурам [9].

Гели – это упруго-пластичные мягкие ЛФ на основе гелеобразователей. Вязкость геля может быть изменена добавлением соразстворителей (например, глицерина и пропиленгликоля) и электролитов.

Гидрогели, конфигурационно, представляют собой трехмерные сшитые структуры, способные набухать и удерживать большое количество жидкости. Они могут обеспечить контролируемое высвобождение ЛС и их таргетную доставку к месту патологического процесса. При этом гидрогели могут быть механически прочными и стабильными или со временем разрушаться вплоть до полного растворения полимера.

Пены представляют собой раствор, эмульсию или суспензию действующих и вспомогательных веществ (в том числе поверхностно-активных), которые находятся под давлением пропеллента в герметичной упаковке, снабженной клапанно-распылительной системой, обеспечивающей высвобождение содержимого в виде дисперсии газа в жидких, реже твердых фазах [10].

Эти составы обычно требуют использования аппликатора, который должен быть заполнен ЛС перед введением дозы.

Инновационными разработками в области технологии ректальных ЛФ являются системы для ректального введения на основе термочувствительных (термореверсивных) гелеобразователей, которые представляют собой промежуточное звено между «твердыми» и «мягкими» ЛФ. Такие системы содержат термочувствительные полимеры (полоксамеры), мукоадгезивные полимеры или их комбинации. Они способны оставаться в жидком состоянии при комнатной температуре и преобразовываться в гелеобразную консистенцию при температуре тела, тем самым обеспечивая легкость введения в организм, более низкую текучесть, ограниченное распространение в полости прямой кишки, улучшенный контакт со слизистой, более высокую биодоступности и меньшую травматизацию стенки прямой кишки.

Заключение. Разработка ректальных ЛФ основывается на всестороннем анализе данных как в области медицины, так и в области фармации. Проведение клинических исследований, доказывающих безопасность и эффективность применения известных и мало изученных активных и вспомогательных веществ у пациентов разных возрастных групп позволит расширить спектр изготавливаемых ректальных ЛС.

В ряде случаев ректальный способ введения является более предпочтительным, чем, например, пероральный.

Ректальные ЛС применяются как для лечения местных патологических процессов прямой кишки, так и для системной доставки активного вещества, содержащегося в ЛС.

Разработка инновационных ректальных ЛФ позволяет расширить возможности их применения. В частности, ЛФ для ректального введения на основе термочувствительных (термореверсивных) гелеобразователей являются ярким примером такой разработки. С помощью таких систем возможно создание ЛС с направленной доставкой активных веществ в патологический очаг в заданное время. Улучшение фармакокинетических свойств активных веществ с разными механизмами действия, а также снижение побочных эффектов за счет самой ЛФ, позволят вывести ректальные ЛФ на новый уровень в медицине.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.39 Готовые лекарственные формы

ЛИТЕРАТУРА

1. Rectal route in the 21st Century to treat children / Jannin V. [et al.] // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014. Vol. 73. P. 34-49. DOI: 10.1016/j.addr.2014.05.012.
2. Hua S. Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations // *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. P.1196. DOI: 10.3389/fphar.2019.01196.
3. Rectal pH in children / Jantzen J. P.[et al.] // *Can. J. Anaesth.* 1989. N 36(6). P. 665–667. DOI: 10.1007/BF03005418
4. Rectal pH in well and unwell infants / Turner C. [et al.] // *J. Trop. Pediatr.* 2012 N 58(4). P. 311-313. DOI: 10.1093/tropej/fmr088
5. Knudsen F. U. Rectal administration of diazepam in solution in the acute treatment of convulsions in infants and children // *Arch. Dis. Child.* 1979. N 54(11). P. 855-857. DOI: 10.1136/adc.54.11.855.
6. Государственный реестр лекарственных средств : офиц. сайт. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (дата обращения: 28.02.2023).
7. Колосова А. В., Гунар О. В. К вопросу об антимикробных консервантах лекарственных препаратов для детей // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина*. 2016. N 1. С.123-128.
8. Purohit T. J., Hanning S. M, Wu Z. Advances in rectal drug delivery systems // *Pharm. Dev. Technol.* 2018. Vol. 23. N 10. P. 942-952. DOI: 10.1080/10837450.2018.1484766
9. Bulići M., Tuleu C. Rectal drug delivery to paediatric population // *Hrvat. čas. zdr. znan.* 2021. N 1. P. 76-80. DOI: 10.48188/hcz.1.2.5
10. Mucosal Applications of Poloxamer 407-Based Hydrogels: An Overview / Elena Giuliano [et al.] // *Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10. N 3. P. 159 DOI: 10.3390/pharmaceutics10030159

SUMMARY

ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL PROPERTIES AND AGE-RELATED ANATOMICAL-PHYSIOLOGICAL FEATURES IN THE DEVELOPMENT OF RECTAL MEDICINAL FORMS

Safrin M.V., 4th year student (ORCID: 0009-0008-0651-8587),

Belimova U.D., 4th year student (ORCID: 0009-0007-5225-4714)

Scientific supervisor: Ladutko Yu.M., PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (ORCID: 0000-0001-5741-4050)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: michael.safrin@yandex.ru

The paper presents the results of the analysis of age-related anatomical and physiological features of the distal part of the human colon that affect the composition of rectal dosage forms. The main characteristics of the currently existing rectal

dosage forms are given, as well as the directions of creating new rectal dosage forms based on thermosensitive (thermoreversible) gel-forming agents are analyzed.

Keywords: *rectal medicinal forms, thermo-sensitive (thermo-reversible) gels for rectal medicinal forms, suppositories.*

REFERENCES

1. Rectal route in the 21st Century to treat children / Jannin V. [et al.] // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014. Vol.73. P. 34-49. DOI: 10.1016/j.addr.2014.05.012.
2. Hua S. Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations // *Front. Pharmacol.* 2019. Vol.10. P.1196. DOI: 10.3389/fphar.2019.01196.
3. Rectal pH in children / Jantzen J. P. [et al.] // *Can. J. Anaesth.* 1989. N 36(6). P. 665–667. DOI: 10.1007/BF03005418
4. Rectal pH in well and unwell infants / Turner C. [et al.] // *J. Trop. Pediatr.* 2012 N 58(4). P. 311-313. DOI: 10.1093/tropej/fmr088
5. Knudsen F. U. Rectal administration of diazepam in solution in the acute treatment of convulsions in infants and children // *Arch. Dis. Child.* 1979. N 54(11). P. 855-857. DOI: 10.1136/adc.54.11.855.
6. State Register of Medicines : official website URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (In Russ) (Accessed: 02.27.2023)
7. Kolosova L. V., Gunar O. V. K voprosu ob antimikrobnih konservantah lekarstvennyh preparatov dlja detej // *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Serija Medicina*. 2016. N 1. P.123-128. (in Russ)
8. Purohit T. J., Hanning S. M, Wu Z. Advances in rectal drug delivery systems // *Pharm. Dev. Technol.* 2018. Vol. 23. N 10. P. 942-952. DOI: 10.1080/10837450.2018.1484766
9. Bulíci M., Tuleu C. Rectal drug delivery to paediatric population // *Hrvat. čas. zdr. znan.* 2021. N 1. P. 76-80. DOI: 10.48188/hczz.1.2.5
10. Mucosal Applications of Poloxamer 407-Based Hydrogels: An Overview / Elena Giuliano [et al.] // *Pharmaceutics*. 2018. Vol.10, N3. P.159 DOI: 10.3390/pharmaceutics10030159

УДК 61.45.36

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ ГЕСПЕРИДИНА ИЗ КОЖУРЫ ЦИТРУСОВЫХ

Сахаров А.Д., студ. 4 года обучения

Руководитель: **Сорокин В.В.**, канд. фарм. наук, зав. кафедрой ПАХТ (ORCID: 0000-0002-7262-0941)

Санкт–Петербургский государственный химико–фармацевтический университет

197376, Санкт–Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: artem.saharov@spcru.ru

Определено количественное содержание гесперидина в кожуре апельсина, мандарина и грейпфрута. Изучена экстракционная способность спиртов: метанола, этанола и изопропанола по отношению к гесперидину. Изучено влияние обезжиривания на динамику экстрагирования гесперидина и выход балластных веществ липофильной природы. Разработана технология извлечения гесперидина из кожуры цитрусовых.

Ключевые слова: *гесперидин, переработка, экстракция, цитрусовые, диосмин, спектрофотометрия, флавоноиды, гликозиды.*

Цель работы: разработка технологии извлечения гесперидина из растительного сырья – кожуры цитрусовых. Для достижения цели необходимо:

1. осуществить выбор растительного сырья, определить содержание гесперидина в кожуре различных видах цитрусовых;
2. осуществить выбор экстрагента: определить экстракционную способность метанола, этанола и изопропанола по отношению к гесперидину;
3. изучить влияние обезжиривания сырья на динамику выхода целевых БАВ.

Гесперидин (рис. 1) – биологически активное вещество, которое относится к группе флавоноидов. Природные источники гесперидина – цитрусовые, преимущественно – апельсины и мандарины. Большая часть гесперидина содержится в кожуре (флаведо и альбеда). В небольших количествах гесперидин содержится и в других растениях, но для получения технического гесперидина рационально использовать кожуру цитрусовых. Гесперидин проявляет антиоксидантное действие, защищая клетки от свободных радикалов, которые могут приводить к их повреждению; противовоспалительное и противоаллергическое действие – уменьшает симптомы аллергии и помогает при заложенности носа, кашле и насморке; улучшает кровообращение и уменьшает риск различных заболеваний, связанных с недостаточной циркуляцией крови. В литературе имеются сведения, что гесперидин способствует снижению уровня холестерина в крови, что может уменьшить риск сердечно–сосудистых заболеваний; улучшает «здоровье» кожи, защищая её от повреждений свободными радикалами и улучшая общее состояние, в том числе за счёт активизации кровоснабжения клеток.

Гесперидин также является основным сырьём для получения диосмина [1, 2], который, в свою очередь, обладает ярко выраженным венотонизирующим действием, противораковым – способствует апоптозу различных раковых клеток [3, 4], антидиабетическим и мягким антибактериальными свойствами, и, вместе с гесперидином, входит в состав таких из-

вестных препаратов как «Детралекс®» (Лаборатории Сервье, Франция), Венарус® (Акционерное общество «АЛИУМ», Россия), Диовенгес® (Акционерное общество «Филевское оптово–розничное предприятие», Россия). По состоянию на январь 2023 года, в ГРАС зарегистрировано 44 препарата с данным МНН.

Материалы и методы. Объекты исследования – измельчённая кожура апельсина (*Citrus sinensis*), мандарина (*Citrus reticulata*) и грейпфрута (*Citrus paradisi*). Для разработки технологии использовали фракцию от 0,5 до 4 мм. Частицы больше 4 мм, менее 500 мкм удалялись путём просева сырья через соответствующие сита.

Фракционный состав используемого сырья представлен в таблице 1.

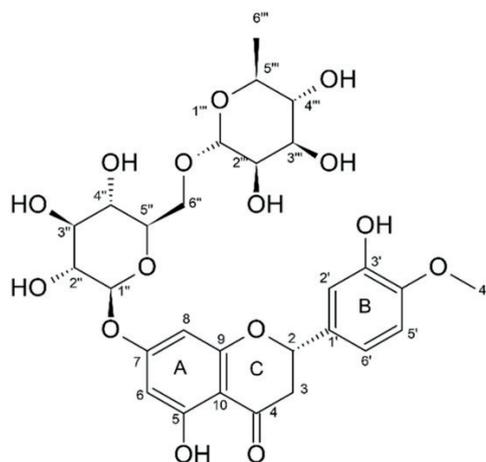


Рисунок 1. Формула гесперидина

Таблица 1 – Фракционный состав

Размер фракции, мм	Содержание, %
$4 > X \geq 2$	38,51
$2 > X \geq 1$	27,62
$1 > X \geq 0,5$	33,87

Определение насыпной плотности и сыпучести изучаемого сырья проводили согласно ОФС.1.4.2.0016.15.

В работе использовали следующие вещества:

- петролейный эфир 40–70, производитель: АО «Вектон», по ТУ 6–02–1244–83;
- спирт метиловый (карбинол) х/ч, производитель: АО «Вектон», по ГОСТ 6995–77;
- спирт этиловый 96%, производитель: АО «АминоСиб», по ГОСТ 5962–2013;
- спирт изопропиловый абсолютизированный, производитель: АО «Омский каучук», по ГОСТ 9805–84;
- натрия гидроокись х/ч, производитель: АО «ЭКОС–1», по ГОСТ 9262–77.

Для проведения процесса фильтрации применяли фильтры «Синия лента», производитель: АО «ЭКОС–1», по ТУ 6–09–1678–95.

Взвешивание образцов осуществляли на весах Highland HCB-602H фирмы Adam Equipment Co. Ltd.

Обезжиривание осуществляли по следующей методике: сырье – измельченная кожура. Предварительно отвешенную навеску сырья загружали в ёмкость с крышкой и верхнеприводной мешалкой, ёмкость термостатировали при температуре 50 °С. Время обработки (время одного цикла) – 1 час. Извлекатель балластных веществ – эфир петролейный. Гидро-модуль – 1:20, скорость перемешивания – 250 об/мин. По окончании процесса проводили фильтрацию.

Экстрагирование осуществляли по следующей методике: сырье – кожура, обезжиренная по ранее описанной методике. Экстракцию осуществляли методом мацерации при перемешивании, температура экстрагента – 50 °С, гидромодуль – 1:10, скорость перемешивания – 250 об/мин. Время экстракции – 1 час.

Методика количественного определения гесперидина в извлечениях. В работе использовали метод прямой спектрофотометрии. Количественное определение в пересчете на гесперидин осуществляли по стандартной методике [5].

Для снятия спектров поглощения в области 240–350 нм использовали спектрофотометр СФ (ОКБ Спектр, г. Санкт-Петербург).

Обработку данных и построение спектров поглощения осуществляли с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. По стандартной методике определена насыпная плотность и сыпучесть растительного сырья. Сыпучесть составила 13,6 г/сек. Угол естественного откоса составил 37 градусов. Таким образом степень сыпучести сырья можно признать удовлетворительным. Насыпная плотность до уплотнения составила 0,439 г/мл; после уплотнения – 0,457 г/мл. Коэффициент прессуемости составляет 3,93.

Спектры поглощения извлечений из апельсина, мандарина, грейпфрута представлены на рис. 2. Также приведён спектр стандартного образца гесперидина.

С использованием построенной градуировочной кривой определено количественное содержание гесперидина в полученных извлечениях [5]. Результаты представлены в таблице 2.

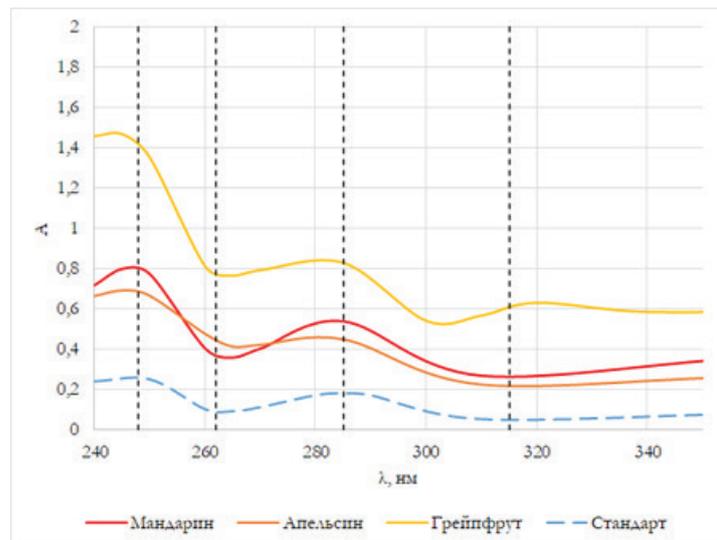


Рисунок 2. Спектры поглощения извлечений и стандартного образца

Таблица 2 – Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гесперидин в кожуре различных цитрусовых

Сырье	Содержание, % (в пересчёте на сухое сырье)
Апельсин	3,24
Мандарин	5,59
Грейпфрут	8,52

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что все типы сырья пригодны для выделения из них гесперидина. При этом стоит отметить, что, согласно литературным данным, содержание гесперидина в сырье может меняться в значительных пределах в зависимости от степени зрелости плодов и места сбора сырья [6]. Так, в исследовании [7] содержится информация о том, что в апельсине, содержится больше гесперидина, чем в мандарине, а в другом исследовании [8] показано, что грейпфрут содержит следовые количества гесперидина, однако, имеет большое количество нарингина и прочих флавоноидов, отсутствующих в кожуре апельсина и мандарина. Поэтому, с точки зрения доступности сырья и цели работы – разработки технологии выделения гесперидина, оптимальным сырьём для реализации промышленной технологии можно считать кожуру апельсина ввиду ее распространённости, доступности и дешевизны (отход производства концентратов в пищевой промышленности).

При разработке технологии экстрагирования гесперидина из растительного сырья следует учесть, что в литературе имеются сведения о растворимости кристаллического гесперидина в различных спиртах [9, 10]. В работах показано, что растворимость гесперидина повышается при повышении температуры и концентрации спиртов. Поэтому при анализе экстрагирующей способности спиртов поддерживали температуру 50 °С. Дальнейшее увеличение температуры нецелесообразно ввиду достижения точки кипения спиртов. Время экстрагирования – 120 минут.

На рис. 3 представлены спектры поглощения вытяжек, полученных по описанной ранее методике (см. раздел материалы и методы).

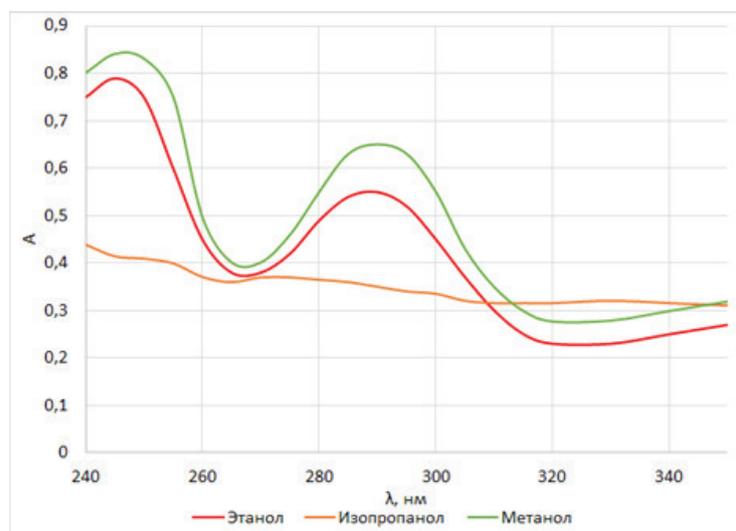


Рисунок 3. Спектры поглощения извлечений

Исследования показывают, что спирт метиловый и спирт этиловый обладают примерно схожей экстракционной способностью по отношению к гесперидину, а спирт изопропиловый при выбранных параметрах экстрагирования не обеспечивает необходимый выход гесперида из сырья: на спектрах извлечений отсутствуют максимумы при длине волны 285 нм и 315 нм, характерные для выделяемого вещества.

Ухудшение экстракционных способностей в ряду метанол–этанол–изопропанол может быть вызвано повышением вязкости и плотности, что в свою очередь приводит к замедлению массообменных процессов.

Учитывая токсичность метанола, повышенные требования к охране труда и оборудованию при работе с ним, предлагается для реализации промышленной технологии использовать в качестве экстрагента является спирт этиловый 96%.

Для повышения чистоты получаемых извлечений и отделения балластных веществ, прежде всего масел, содержащихся в больших количествах в кожуре цитрусовых, предложено проводить предварительное обезжиривание сырья. Проведено однократное и трёхкратное обезжиривание сырья петролейным эфиром по описанной ранее методике, получены спектры извлечений. Исследование показало, что для осуществления процесса обезжиривания оптимальной является двукратная обработка сырья.

Произведена сравнительная оценка динамики выхода гесперида из растительного сырья: подвергнутого обезжириванию и необработанного.

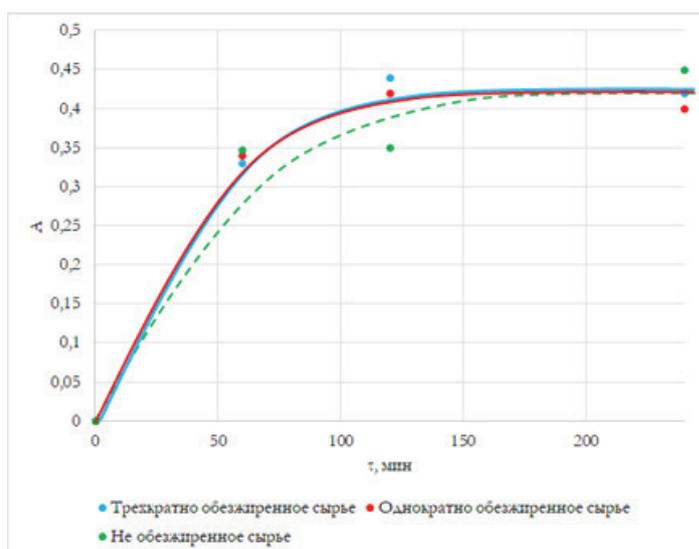


Рисунок 4. Влияние предварительного обезжиривания сырья на динамику экстрагирования

Как следует из графиков, представленных на рис. 4, скорость экстракции гесперида из обезжиренного сырья в первые часы превышает скорость, характерную для необезжиренного сырья, однако, после экстракции сырья в течение 2 часов, концентрации гесперида сравниваются.

Заключение. По результатам проведённых исследований определено количественное содержание гесперида в кожуре цитрусовых. Показано, что апельсин (*Citrus sinensis*) и мандарин (*Citrus reticulata*) содержат гесперидин в достаточном для реализации промышленной технологии его выделения количестве, однако наиболее рациональным сырьём с экономической точки зрения представляется использование апельсиновых корок. Содержание гесперида в данном сырье составило 3,24%.

Изучена экстракционная способность в ряду спиртов. Показано, что наиболее целесообразным экстрагентом является спирт этиловый концентрированный, при этом двукратное предварительное обезжиривание сырья позволяет повысить чистоту получаемого извлечения и скорость извлечения гесперида.

Разработана технология получения извлечения из кожуры апельсина, предложены следующие технологические параметры процесса экстрагирования: двукратное предварительное обезжиривание сырья петролейным эфиром методом мацерации в течении 60 минут при перемешивании и нагревании (50°C); параметры экстрагирования: метод – мацерация, экстрагент – спирт этиловый 96%, гидромодуль – 1:20, перемешивание со скоростью 250 об/мин, температура – 50 °C, время проведения процесса – 60 минут.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико–фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Patent CN102875621A, China; Synthesis method of diosmin; Application filed 2012–10–26, inventors Chen Yun, Li Zilin, Liu Yingjian, Zhang Zhumei, Current Assignee: CHENGDU LANQI PHARMACEUTICAL Co Ltd // Google Patents URL: <https://patents.google.com/patent/CN102875621A/en#patentCitations> (Accessed: 23.02.2023)

2. Patent WO2010092592A2, Франция; Process for the preparation of diosmin; Application filed 2009–12–10, inventors Rajiv Sakhardande, Manmohan Nimbalkar, Navin Khatri, Subarao Patil, Santosh Bhalekar, Rajendra Patil, Pandharinath Firake. // Google Patents URL: <https://patents.google.com/patent/WO2010092592A2/en> (Accessed: 23.02.2023)

3. Pyrzynska K. Hesperidin: A Review on Extraction Methods, Stability and Biological Activities // *Nutrients*. 2022. Vol. 14. N 12. P. 2387. doi: 10.3390/nu14122387.
4. Huwait E, Mobashir M. Potential and Therapeutic Roles of Diosmin in Human Diseases. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10. N 5. P. 1076. doi: 10.3390/biomedicines10051076.
5. Srilatha, D., Nasare, M., Nagasandhya, B., Prasad, V., Diwan, P. Development and Validation of UV Spectrophotometric Method for Simultaneous Estimation of Hesperidin and Diosmin in the Pharmaceutical Dosage Form // *ISRN Spectroscopy*. 2013. Vol. 2013. doi.org/10.1155/2013/534830
6. Евсева О. С. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в некоторых видах рода *Citrus* / О. С. Евсева, О. А. Андреева, Э. Т. Оганесян // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2013. N 251(168). С. 55–60.
7. Londoño–Londoño J. et al. Clean recovery of antioxidant flavonoids from citrus peel: Optimizing an aqueous ultrasound–assisted extraction method // *Food Chem*. 2010. Vol. 119. N 1. P. 81–87. doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.05.075
8. Kanaze F. I. et al. Simultaneous reversed–phase high–performance liquid chromatographic method for the determination of diosmin, hesperidin and naringin in different citrus fruit juices and pharmaceutical formulations // *J Pharm Biomed Anal*. 2003. Vol. 33. N 2. P. 243–249 DOI: 10.1016/s0731-7085(03)00289-9
9. Anwer M. K., Al–Shdefat R., Jamil S., Alam P., Abdel–Kader M. S., Shakeel F. Solubility of Bioactive Compound Hesperidin in Six Pure Solvents at (298.15 to 333.15) K // *Journal of Chemical & Engineering Data*. 2014. Vol.59. N 6. P. 2065–2069 doi:10.1021/jc500206w
10. Xu R., Cong Y., Zheng M., Chen G., Chen J., Zhao H. Solubility and Modeling of Hesperidin in Cosolvent Mixtures of Ethanol, Isopropanol, Propylene Glycol, and n-Propanol + Water // *Journal of Chemical & Engineering Data*. 2018. Vol. 63. N 3. P. 764–770 DOI: 10.1021/acs.jced.7b00948

SUMMARY

DEVELOPMENT ISOLATION TECHNOLOGY OF HESPERIDIN FROM THE CITRUS PEEL

Sakharov A.D., 4th year student

Scientific supervisor: **Sorokin V.V.** Candidate of Pharmaceutical Sciences,
docent, head department of processes and apparatus of chemical engineering (ORCID: 0000-0002-7262-0941)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E–mail: artem.saharov@spcpcu.ru

Was determined the quantitative content of hesperidin in the peel of orange, tangerine and grapefruit. For its extraction, the most rational raw materials are proposed. The extraction ability of methanol, ethanol, and isopropanol with respect to hesperidin was studied. The optimal extractant was chosen. The effect of degreasing on the yield of ballast substances has been studied. The effect of defatting on the dynamics of hesperidin extraction was studied. A technology has been developed for obtaining an alcohol extract from citrus peel.

Keywords: *hesperidin, processing, extraction, citrus fruits, diosmin, spectrophotometry, flavonoids, glycosides.*

REFERENCES

1. Patent CN102875621A, China; Synthesis method of diosmin; Application filed 2012–10–26, inventors Chen Yun, Li Zilin, Liu Yingjian, Zhang Zhumei, Current Assignee: CHENGDU LANQI PHARMACEUTICAL Co Ltd // Google Patents URL: <https://patents.google.com/patent/CN102875621A/en#patentCitations> (Accessed 23.02.2023)
2. Patent WO2010092592A2, Франция; Process for the preparation of diosmin; Application filed 2009–12–10, inventors Rajiv Sakhardande, Manmohan Nimbalkar, Navin Khatri, Subarao Patil, Santosh Bhalekar, Rajendra Patil, Pandharinath Firake, // Google Patents URL: <https://patents.google.com/patent/WO2010092592A2/en> (Accessed 23.02.2023)
3. Pyrzynska K. Hesperidin: A Review on Extraction Methods, Stability and Biological Activities // *Nutrients*. 2022. Vol. 14. N 12. P. 2387. doi: 10.3390/nu14122387.
4. Huwait E, Mobashir M. Potential and Therapeutic Roles of Diosmin in Human Diseases. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10. N 5. P. 1076. doi: 10.3390/biomedicines10051076.
5. Srilatha, D., Nasare, M., Nagasandhya, B., Prasad, V., Diwan, P. Development and Validation of UV Spectrophotometric Method for Simultaneous Estimation of Hesperidin and Diosmin in the Pharmaceutical Dosage Form // *ISRN Spectroscopy*. 2013. Vol. 2013. doi.org/10.1155/2013/534830
6. Евсева О. С. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в некоторых видах рода *Citrus* / О. С. Евсева, О. А. Андреева, Э. Т. Оганесян // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2013. N 251(168). С. 55–60.
7. Londoño–Londoño J. et al. Clean recovery of antioxidant flavonoids from citrus peel: Optimizing an aqueous ultrasound–assisted extraction method // *Food Chem*. 2010. Vol. 119. N 1. P. 81–87. doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.05.075
8. Kanaze F. I. et al. Simultaneous reversed–phase high–performance liquid chromatographic method for the determination of diosmin, hesperidin and naringin in different citrus fruit juices and pharmaceutical formulations // *J Pharm Biomed Anal*. 2003. Vol. 33. N 2. P. 243–249 DOI: 10.1016/s0731-7085(03)00289-9

9. Anwer M. K., Al-Shdefat R., Jamil S., Alam P., Abdel-Kader M. S., Shakeel F. Solubility of Bioactive Compound Hesperidin in Six Pure Solvents at (298.15 to 333.15) K // Journal of Chemical & Engineering Data. 2014. Vol.59. N 6. P. 2065–2069 doi:10.1021/je500206w

10. Xu R., Cong Y., Zheng M., Chen G., Chen J., Zhao H. Solubility and Modeling of Hesperidin in Cosolvent Mixtures of Ethanol, Isopropanol, Propylene Glycol, and n-Propanol + Water //Journal of Chemical & Engineering Data. 2018. Vol. 63. N 3. P. 764–770 DOI: 10.1021/acs.jced.7b00948

УДК 661.16.035.1

СОВРЕМЕННЫЕ КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ПРОТИВ АКНЕ

Смирнова С.Е., студ. 4 курса

Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доцент (ORCID: 0000-0002-6864-6794)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: sofya.smirnova@spcru.ru

Акне (угревая сыпь) – наиболее распространенное кожное хроническое полиморфное заболевание волосяных фолликулов и сальных желез. В данной работе будут рассмотрены основные методы борьбы с этим заболеванием, осуществляемые посредством мицеллярных вод и эмульсионных кремов. Акне было, есть и остается распространенной проблемой среди населения любого возраста и пола.

Ключевые слова: акне, косметика, эмульсионные крема, мицеллярные воды, активный компонент.

Акне (угревая сыпь) – наиболее распространенное кожное хроническое полиморфное заболевание волосяных фолликулов и сальных желез. В данной работе будут рассмотрены основные методы борьбы с этим заболеванием, осуществляемые посредством мицеллярных вод и эмульсионных кремов. Акне было, есть и остается распространенной проблемой среди населения любого возраста и пола.

Цель всей исследовательской работы – разработка нового лекарственного средства или линейки средства, а на данном этапе проведение изучения рынка косметических продуктов.

Задачами данной работы могут быть обозначены:

- определение основных видов косметических средств;
- выявление наиболее успешные косметические линейки в классе люкс;
- определение наиболее востребованных видов косметических средств;
- изучение перечня компонентов входящих в состав продуктов.

Актуальность создания именно косметики от акне заключается в том, что она оказывает более мягкое действие на кожу, не теряя при этом своих терапевтических свойств.

Причины появления данного заболевания весьма разнообразны, среди них:

1. Повышение уровня мужских половых гормонов- андрогенов у подростков;
2. Закупоривание протоков сальных желез;
3. Развитие патогенных микроорганизмов на коже человека- *Propionibacterium Acnes*, который признаю возбудителем болезни;
4. Наследственность;
5. Психологические аспекты, такие как стресс и депрессия;
6. Факторы окружающей среды: влажность, температура, чистота воздуха, использование косметики, обладающая комедогенным эффектом.
7. Внутренние факторы: проблемы с ЖКТ (желудочно-кишечным трактом), питание, патология эндокринной системы [2-4].

Материалы и методы. Объектами изучения стали линейки или отдельно взятые косметические средства по борьбе с акне. В качестве источников информации были взяты такие интернет-ресурсы как: официальные сайты представителей брендов (Clarins, Babor, Estee Lauder), косметические интернет-магазины (Золотое Яблоко, Ile de beaute), маркетплейсы (Ozon, Wildberries).

В ходе выполнения работы использовались такие методы исследования как: анализ, сравнение, ранжирование.

Анализ – метод исследования, основанный на разделении объекта на составляющие части с изучением их признаков и свойств.

Анализ предполагает выполнение следующей последовательности действий:

- сбор данных по исследуемой темой;
- анализ полученных данных;
- интерпретация полученных данных;
- подготовка результатов, выводов.

Сравнение – метод сопоставления признаков, присущих двум или нескольким объектам, установления различия между ними или нахождения в них общего, а также выявления всевозможных закономерностей. Является наиболее распространенным методом в исследованиях.

В настоящее время данным заболеванием страдают люди в период 11-25 лет. Это связано с количеством выделения сальных желез, поскольку уровень кожного сала увеличивается именно в среднем и раннем подростковом возрасте и остается стабильным продолжительное время, пока синтез эндогенных андрогенов не снижается. В рисунке 1 представлена статистика заболевания у людей более различного возраста, за исключением подросткового.

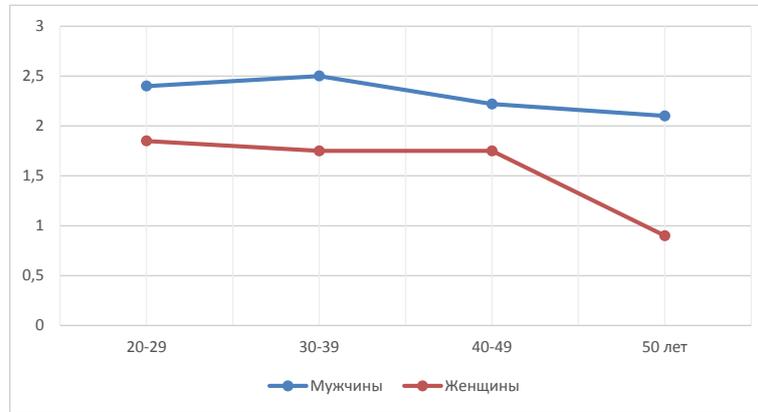


Рисунок 1. Статистика появления акне у взрослых людей [6]

Анализ рынка

В данном исследовании проведён анализ рынка люксовой косметики для устранения проблемы акне на коже.

Эти продукты входят в высокий ценовой сегмент. В настоящее время ряд иностранных брендов покидают рынок нашей страны, что делает разработку такой продукции наиболее актуальной.

В таблице 1 будут рассмотрены наиболее популярные бренды люксовой косметики, представлена линейка или отдельные изделия по борьбе с акне. Отдельный столбец уделен нахождению в настоящее время продуктов на Российском рынке.

Таблица 1 – Анализ современного рынка косметики

Название	Состав	Активный компонент по борьбе с акне.
CLARINS. Франция		
Очищающий пенящийся крем для комбинированной и жирной кожи Doux Nettoyant Moussant Purifiant	aqua/water/eau, sodium cocoyl isethionate, glycerin, sodium lauroyl sarcosinate, squalene, propanediol, glycol distearate, coconut acid, glyceryl behenate, disodium cocoyl glutamate, c14-22 alcohols, polyacrylate crosspolymer-6, sodium isethionate, parfum/fragrance, mannitol, butylene glycol, sodium citrate, sodium cocoyl glutamate, cellulose, chlorphenesin, citric acid, c12-20 alkyl glucoside, disodium edta, ci 77007/ultramarines, sodium salicylate, maltodextrin, moringa oleifera seed extract, spiraea ulmaria extract, melissa officinalis leaf extract, t-butyl alcohol, saponaria officinalis leaf extract, acrylates/ammonium methacrylate copolymer, triethyl citrate, gentiana lutea extract, hydroxypropyl methylcellulose, sodium benzoate, potassium sorbate.	sodium salicylate, melissa officinalis leaf extract
Очищающий тоник для комбинированной и жирной кожи Lotion Tonique Purifiante	aqua/water/eau, propanediol, glycerin, methylpropanediol, butylene glycol, ppg-26-buteth-26, peg-40 hydrogenated castor oil, ethylhexylglycerin, maris aqua/sea water/eau de mer, caprylyl glycol, parfum/fragrance, disodium edta, potassium sorbate, phenylpropanol, phenethyl alcohol, spiraea ulmaria extract, laminaria digitata extract, chlorella vulgaris extract, hamamelis virginiana (witch hazel) leaf extract, saccharide isomerate, crocus sativus flower extract	laminaria digitata extract, chlorella vulgaris extract
Масло для лица для комбинированной или жирной кожи Lotus	corylus avellana (hazel) seed oil, pelargonium graveolens flower oil, parfum/fragrance, rosmarinus officinalis (rosemary) leaf oil, helianthus annuus (sunflower) seed oil, anthemis nobilis flower oil, salvia sclarea (clary) oil, nelumbo nucifera flower extract, tocopherol, citronellol, linalool, geraniol, limonene, citral, coumarin, benzyl benzoate	rosmarinus officinalis (rosemary) leaf oil
Очищающее мицеллярное молочко для молодой кожи My Clarins	aqua/water/eau. c12-15 alkyl benzoate. caprylic/capric triglyceride. glycerin. butylene glycol. propanediol. decyl glucoside. phenoxyethanol. propylene glycol. ammonium acryloyldimethyltaurate/vp copolymer. hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer. parfum/fragrance. ethylhexylglycerin. bisabolol. citric acid. moringa oleifera seed extract. disodium phosphate. ficus carica (fig) fruit extract.	

Название	Состав	Активный компонент по борьбе с акне.
Матирующий тоник для лица My Clarins	aqua/water/eau. alcohol. propanediol. glycerin. cocos nucifera (coconut) fruit juice. butylene glycol. propylene glycol. sodium benzoate. ppg-26-buteth-26. tartaric acid. disodium edta. peg-40 hydrogenated castor oil. parfum/fragrance. citric acid. tamarindus indica extract. spiraea ulmaria extract. ficus carica (fig) fruit extract. gentiana lutea extract. rhododendron ferrugineum extract. sorbic acid. potassium sorbate [v4000a]	
Матирующий гель для кожи, склонной к появлению несовершенств My Clarins	aqua/water/eau. c9-12 alkane. butylene glycol. glycerin. propanediol. 1,2-hexanediol. silica. cocos nucifera (coconut) fruit juice. sodium carbomer. silica silylate. propylene glycol. ammonium acryloyldimethyltaurate/vp copolymer. hydroxyacetophenone. parfum/fragrance. tartaric acid. hibiscus sabdariffa flower extract. disodium edta. caprylic/capric triglyceride. tamarindus indica extract. sodium hydroxide. spiraea ulmaria extract. marrubium vulgare extract. lycium barbarum fruit extract. citric acid. ficus carica (fig) fruit extract. gentiana lutea extract. malpighia emarginata (acerola) seed extract. phenethyl alcohol. furcellaria lumbricalis extract. sodium benzoate. rhododendron ferrugineum extract. arbutus unedo fruit extract. potassium sorbate. sorbic acid. lapsana communis flower/leaf/stem extract. maris sal/sea salt/sel marin. ci 15985/yellow 6. ci 14700/red 4.	tartaric acid, ficus carica (fig) fruit extract
Estee Lauder. США		
DayWear Matte. Увлажняющий гель-крем с антиоксидантами, устраняющий жирный блеск	water\аqua\eau, isododecane, butylene glycol, polypropylene, dimethicone, bis-peg-18 methyl ether dimethyl silane, glycerin, silica, tetrahexyldecyl ascorbate, tocopheryl acetate, thermus thermophilus ferment, ergothioneine, ethylbisiminomethylguaiaicol manganese chloride, ammonium acryloyldimethyltaurate/vp copolymer, pyrus malus (apple) fruit extract, lens esculenta (lentil) fruit extract, citrullus lanatus (watermelon) fruit extract, laminaria saccharina extract, narcissus tazetta bulb extract, cucumis sativus (cucumber) fruit extract, trehalose, algae extract, lactobacillus ferment, caffeine, acetyl glucosamine, hordeum vulgare (barley) extract\acerait d'orge, polysilicone-11, acrylates/c10-30 alkyl acrylate crosspolymer, propylene glycol dicaprate, helianthus annuus (sunflower) seedcake, sodium lactate, sodium hyaluronate, lecithin, laureth-23, tromethamine, citric acid, cyclodextrin, caprylyl glycol, laureth-4, oleth-10, sodium pca, fragrance (parfum), hexylene glycol, disodium edta, bht, sodium benzoate, potassium sorbate, phenoxyethanol, linalool, benzyl salicylate, blue 1 (ci 42090)	
Shiseido. Япония		
Успокаивающее средство для проблемной кожи Shiseido waso koshirice calming spot treatment.	water(aqua/eau), butylene glycol, dipropylene glycol, dimethicone, peg-6, peg-32, peg-240/hdi copolymer bis-decyltetradeceth-20 ether, glycerin, erythritol, isostearyl alcohol, salicylic acid, phenoxyethanol, carbomer, potassium hydroxide, peg/ppg-14/7 dimethyl ether, dipotassium glycyrrhizate, sodium metaphosphate, acrylates/c10-30 alkyl acrylate crosspolymer, paeonia albiflora root extract, hydrolyzed rice extract, citrus depressa peel extract, bht, benzoic acid.	salicylic acid
Ночная восстанавливающая маска Shiseido waso yuzu-c beauty sleeping mask	water(aqua/eau), dipropylene glycol, alcohol denat, glycerin, pentaerythrityl tetraethylhexanoate, maltitol, dimethicone, trehalose, euphorbia cerifera (candelilla) wax(candelilla cera/cire de candelilla), phenoxyethanol, peg-240/hdi copolymer bis-decyltetradeceth-20 ether, pyrus malus (apple) fruit water, carbomer, alcohol, potassium hydroxide, peg/ppg-17/4 dimethyl ether, lauroyl lysine, butylene glycol, sodium metaphosphate, ascorbyl tetraisopalmitate, sodium metabisulfite, disodium edta, dextrin palmitate, acrylates/c10-30 alkyl acrylate crosspolymer, phytosteryl/octyldodecyl lauroyl glutamate, rosmarinus officinalis (rosemary) leaf oil (rosmarinus officinalis leaf oil), iron oxides (ci 77492), limonene, citrus aurantium dulcis (orange) oil, lavandula angustifolia (lavender) oil, triisostearin, citrus junos seed extract, trimethylolpropane triethylhexanoate, citrus depressa peel extract, citrus junos fruit extract, salvia officinalis (sage) oil, methicone, bht, tetradecane, tocopherol.	rosmarinus officinalis (rosemary) leaf oil (rosmarinus officinalis leaf oil)
Очищающий гель. Shiseido waso shikulime gel-to-oil cleanser.	hydrogenated polydecene, cetyl ethylhexanoate, sorbitol, water(aqua/eau), glycerin, isododecane, dimethicone, diphenylsiloxy phenyl trimethicone, sucrose stearate, ppg-15-buteth-20, butylene glycol, vitis vinifera (grape) seed oil, carthamus tinctorius (safflower) seed oil, peg-60 hydrogenated castor oil, sodium methyl cocoyl taurate, xanthan gum, sodium citrate, citric acid, pyrus malus (apple) fruit water, sodium metaphosphate, tocopherol, citrus depressa peel extract, dipropylene glycol, alcohol, trisodium edta, phenoxyethanol, iron oxides (ci 77492), bht.	

Название	Состав	Активный компонент по борьбе с акне.
Маска-скраб для глубокого очищения пор Shiseido waso satocane pore purifying scrub mask	water(aqua/eau),kaolin, dipropylene glycol, glycerin, zinc oxide, betaine, glyceryl stearate se, butylene glycol, bentonite, peg-20 glyceryl triisostearate, behenyl alcohol, stearyl alcohol, microcrystalline cellulose, phenoxyethanol, pyrus malus (apple) fruit water, alcohol, trisodium edta, chromium oxide greens (ci 77288), iron oxides (ci 77492), iron oxides (ci 77491), citrus aurantium dulcis (orange) oil, rosmarinus officinalis (rosemary) leaf oil (rosmarinus officinalis leaf oil), lavandula angustifolia (lavender) oil, citrus depressa peel extract, salvia officinalis (sage) oil,saccharum officinarum (sugar cane) extract.	kaolin, rosmarinus officinalis (rosemary) leaf oil (rosmarinus officinalis leaf oil)
BAVOR. Германия. Purifying Must-have		
Ампулы для Проблемной КожИ	aqua, alcohol denat., glycerin, polyglyceryl-3 methylglucose distearate, panthenol, melaleuca alternifolia leaf oil, amylopectin, phenoxyethanol, ictasol, xanthan gum, sclerotium gum, helianthus annuus seed oil, tocopherol, amylose, ethylhexylglycerin, limonene, citric acid, pantolactone, sodium sulfate	
Маска для Проблемной КожИ skinovage	aqua, kaolin, cetearyl alcohol, alcohol denat., c12-15 alkyl benzoate, propanediol, coco-glucoside, helianthus annuus seed oil, butylene glycol, sodium lactate, simmondsia chinensis seed oil, sorbitol, cetearyl glucoside, panthenol, lactic acid, phenoxyethanol, xanthan gum, salicylic acid, stearyl stearate, sodium cetearyl sulfate, tocopherol, ethylhexylglycerin, copernicia cerifera wax, rhus verniciflua peel cera, glycerin, bioflavonoids, linalool, parfum, pantolactone, rhododendron ferrugineum extract, citric acid, saccharide isomerate, ci 77891.	kaolin, bioflavonoids
Крем для Проблемной КожИ skinovage	aqua, butylene glycol, coco-caprylate/caprate, propanediol, hydrogenated ethylhexyl olivate, sucrose polystearate, cetyl alcohol, hydroxypropyl starch phosphate, glycerin, hydrogenated vegetable glycerides, dimethylimidazolidinone rice starch, tocopheryl acetate, panthenol, phenoxyethanol, cetyl palmitate, microcrystalline cellulose, hydrogenated olive oil unsaponifiables, xanthan gum, ethylhexylglycerin, citric acid, cellulose gum, tocopherol, helianthus annuus seed oil, rhododendron ferrugineum extract, bioflavonoids, saccharide isomerate, linalool, pantolactone, parfum, limonene.	bioflavonoids
EVIDENS DE BEAUTE. Франко-японский селективный бренд		
Evidens de beaute the blemish out concentrate Сыворотка-концентрат для проблемной кожи лица	dimethicone, isopropyl alcohol, 1,10-decanediol, 10-hydroxydecanoic acid, ferulic acid, lysozyme, o-cymen-5-ol, oryza sativa (rice) bran extract, polyglyceryl-6 polyricinoleate, rutin, sebacic acid, alanine, aqua (water), arginine, aspartic acid, butylene glycol, camellia sinensis leaf extract, glycerin, glycine, histidine, hoplostethus (orange roughy) oil, hydrolyzed collagen, isoleucine, morus alba root extract, pca, phenylalanine, proline, serine, sodium lactate, sodium pca, soluble collagen, soluble proteoglycan, threonine, tocopherol, tocopheryl acetate, ubiquinone, valine, aqua (water), alcohol, parfum (fragrance), 1,2-hexanediol, phenoxyethanol, citric acid, benzyl benzoate, hexyl cinnamal, linalool	ferulic acid, lysozyme,
Obagi Medical Products. США		
Therapeutic lotion benzoyl peroxid 5% acne treatment Лосьон для проблемной кожи 47 мл	benzoyl peroxide 5%, benzyl benzoate, butyloxytoluene, dicapryl ether, dimethyl isosorbide, divalent ethylenediaminetetraacetic acid, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloylmethyl taurate, phenoxyethanol, polysorbate 60, propylene glycol, squalane, water.	
Daily care foaming cleanser salicylic acid 2% acne treatment Отшелушивающая гель-пенка для ежедневного ухода 118 мл	salicylic acid 2%, butyl avocadate, cetyl hydroxyethylcellulose, chamomilla recutita (matricaria) flower extract, cocamidopropyl betaine, disodium EDTA, ethoxydiglycol, ext. violet 2, fragrance, glycerin, menthol, menthyl lactate, sodium laureth sulfate, sodium lauryl sulfate, water (aqua)	salicylic acid 2%
Therapeutic moisturizer glycerin 20% skin protectant Сыворотка для увлажнения проблемной кожи 50 мл	Dimethicone 1%, glycerine 20%, acrylate/c10-30 acrylate crosspolymer, allantoin, butyl paraben, cetyl demethicone, modified starch grains, ethyl paraben, isobutyl paraben, lauryl polyethylene glycol/propylene glycol-18/18 methicone, methyl paraben, phenoxyethanol, propyl paraben, triethanolamine, water.	Dimethicone 1%
Professional-c 30% l-ascorbic acid microdermabrasion polish+mask Питательный крем-маска для микродермabrasии кожи лица 80 гр	Ascorbic acid, hydrogenated soya bean oil, polyhydroxystearic acid, lauryl laurate, silica, aluminium oxide, sunflower seed wax, polyglyceryl-3 laurate, hydrogenated soya bean oil, sea buckthorn oil, C13-C15 alkanes, flavour	Ascorbic acid
Swiss line. Швейцария		
Очищающий тоник для комбинированной и жирной кожи SWISS LINE water shock	water/eau, propanediol, alpha-glucan oligosaccharide, lamium album flower extract, menthyl pca, glycerin, menthol, sodium hydroxide, peg-40 hydrogenated castor oil, chlorphenesin, benzophenone-4, fragrance, xanthan gum, dipropylene glycol, ci 19140 (fd&c yellow n5), ci 42090 (fd&c blue n1), sodium benzoate, phenoxyethanol.	

Название	Состав	Активный компонент по борьбе с акне.
Swiss Line force vitale Себорегулирующая увлажняющая сыворотка для смешанной и жирной кожи лица 30 мл	water/eau, glycerin, pentylene glycol, alcohol denat., propylene glycol, salicylic acid, sodium hydroxide, maltodextrin, imidazolidinyl urea, glycolic acid, magnesium gluconate, hibiscus sabdariffa flower extract, hexamidine diisethionate, dipotassium glycyrrhizate, ruscus aculeatus root extract, carica papaya leaf extract, subtilisin, lipase, hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer, carbomer, benzophenone-4, peg-12 dimethicone, fragrance, polysorbate 60, sorbitan isostearate, zinc gluconate, mentha piperita extract, peg-12 allyl ether, ammonium acryloyldimethyltaurate/ beheneth-25 methylacrylate crosspolymer, peg-12, t-butyl alcohol, alcohol, ci 42090, phenoxyethanol.	salicylic acid, glycolic acid, carica papaya leaf extract, lipase.
Маска для лица энзимная очищающая увлажняющая Swiss Line Force Vitale Aqua- Pure	water/eau, kaolin, glycerin, titanium dioxide, propylene glycol, xanthan gum, polysorbate 20, camellia sinensis leaf extract, carica papaya (papaya) fruit extract, sodium polyacrylate, saccharide isomerate, panthenol, phenoxyethanol, bacillus ferment, hydrogenated polydecene, bisabolol, chlorophenesin, disodium edta, citric acid, fragrance, trideceth-6, helianthus annuus (sunflower) seed oil, mentha arvensis leaf oil, rosmarinus officinalis (rosemary) leaf extract, ethylhexylglycerin, sodium citrate.	kaolin, bisabolol, rosmarinus officinalis (rosemary) leaf extract

В ходе анализа данной таблицы, можно сделать вывод о том, что на рынке люксовой косметики ярких представителей Российских брендов не имеется. Ценовой диапазон такого рода продукции варьируется от 5-20 тыс. рублей за единицу. В дополнение можно сделать вывод о частичном уходе зарубежных брендов с косметического рынка РФ, оставляя место развитию отечественных продуктов.

В результате анализа также выяснились основные активные компоненты, входящие в состав косметики, обладающие доказательными свойствами по борьбе с акне. Их можно разделить на несколько групп:

- **Экстракты.** В составах косметических продуктов выделяют экстракт листьев розмарина и бисаболол. В случае первого компонента отмечаются его антиоксидантные свойства, которые помогают защитить кожу от повреждений, вызванных свободными радикалами, экологическими стрессами и другими факторами, которые могут способствовать преждевременному старению. Экстракт листьев розмарина также обладает противовоспалительными свойствами, которые помогают смягчить и успокоить кожу. И напоследок стоит выделить противомикробные свойства, означающие, что данный ингредиент может помочь с бактериями и другими микроорганизмами, которые могут способствовать возникновению кожных инфекций или иных кожных заболеваний. Бисаболл, получаемый из ромашки. Одним из основных преимуществ бисаболола являются его противовоспалительные свойства. Он помогает смягчить и успокоить кожу, что делает его полезным ингредиентом в средствах, предназначенных для чувствительной, раздраженной или склонной к акне кожи. Бисаболол также обладает антиоксидантными свойствами, улучшает барьерную функцию кожи, способен усиливать проникновение других ингредиентов в кожу [2, 5].

- **Кислоты.** В данной категории активными компонентами являются салициловая, гликолевая и аскорбиновая кислоты. Салициловая кислота. Самый часто встречающийся компонент в косметике по борьбе с акне. Этот компонент включают в косметические составы благодаря кератолитическому действию – открытие комедонов, улучшает выход кожного сала из протоков сальных желез. Также кислота обладает местным действием, основывающимся на снижении pH кожи, что улучшает защитные свойства против микробных патогенов, вызывает отшелушивание поверхностного слоя эпидермиса [2, 5]. Гликолевая кислота, которая может быть эффективна в борьбе с акне благодаря своим отшелушивающим и противовоспалительным свойствам [3, 5]. Витамин С. Для лечения акне служит хорошим антиоксидантом. Иным важным свойством является образование коллагена, в синтезе которого необходим Витамин С и железо для гидроксирования или превращения аминокислот пролина и лизина в гидроксипролин и гидроксилизин [2, 3].

- **Ферменты.** Ферменты зеленой папайи. В борьбе с акне самыми полезными свойствами этого компонента можно назвать: 1) способность сужать поры, что позволяет уменьшить вклад в развитие внешних факторов на развитие заболевания; 2) оказание тонизирующего действия на кожу; 3) стимуляция регенерации; 4) отшелушивание ороговевших частиц кожи, улучшая микрорельеф, благодаря комплексу яблочной кислоты и большого содержания витамина С, о котором подробнее будет сказано ниже; 5) очищение кожи от излишек себума и загрязнений; 6) укрепление защитных барьеров кожи для поддержания хорошего состояния кожи [3]. Липаза. Фермент, который естественным образом присутствует в коже и участвует в расщеплении липидов в каждом сале, вырабатываемом кожей. Чаще всего в производстве косметики используют лактобациллы (*Lactobacillus*), которые могут помочь сбалансировать микробиом кожи, или сообщество микроорганизмов, живущих на коже. Вдобавок они могут помочь расщепить избыток кожного сала на коже. Помимо вышеперечисленных свойств, обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [3].

- **Каолин.** Вид глины, используемы в косметических продуктах для борьбы с акне. Наибольшее преимущество этого компонента является его адсорбционные свойства, что позволяет поглощать излишки масла, грязи и загрязнения из кожи. Также каолин способен мягко отшелушивать кожу, помогая очиститься от омертвевших частиц, улучшая текстуру и внешний вид. Для обладателей чувствительной и воспаленной кожи этот компонент проявит успокаивающее и смягчающее действие.

- **Флаваноиды.** Природные гликозиды, которые обладают антиоксидантным и противовоспалительным действием для борьбы с акне. Эти свойства обусловлены полифенольной структурой молекулы и способности взаимодействовать с гидроксильными и пероксильными радикалами липидов, благодаря их способности отдавать электрон [3].

Эти ингредиенты можно найти в различных средствах по уходу за кожей, включая очищающие средства, тонеры, сыворотки и увлажняющие средства. Важно отметить, что кожа у всех разная, и то, что подходит одному человеку, может не подойти другому. Приведенные выше компоненты чаще всего встречаются в косметике категории люкс по лечению акне.

Как правило, при борьбе с угревой сыпью базовыми продуктами будут являться мицеллярные воды и эмульсионные кремы. Первые используются в качестве мягкого очищающего средства и средства для снятия макияжа. Мицеллярная вода производится на основе комбинации поверхностно-активных веществ, которые представляют собой молекулы с гидрофильной головкой и гидрофобным хвостом. Когда молекулы ПАВ взвешены в воде, они образуют мицеллы – крошечные скопления молекул, взвешенных в растворе воды и других ингредиентов, которые помогают расщеплять и удалять грязь, масло и макияж с кожи. Гидрофобные хвосты ПАВ окружают и удерживают грязь и масло, а гидрофильные головки удерживают мицеллы во взвешенном состоянии в воде. Это позволяет мицеллам эффективно удалять загрязнения с кожи. Многие мицеллярные воды содержат вспомогательные вещества, увлажняющие кожу, и антиоксиданты, которые помогают защитить кожу от повреждений, вызванных свободными радикалами и другими стрессовыми факторами окружающей среды, что делает их незаменимой ступенью при борьбе с акне [4]. Эмульсионные кремы – тип продуктов по уходу за кожей, в которых масло и вода соединены в устойчивую смесь, создавая гладкую и кремообразную текстуру, которая легко впитывается в кожу [1]. Существует два типа эмульсионных кремов: масло-в-воде (O/W) и вода-в-масле (W/O). В эмульсиях O/W масло диспергируется в воде, создавая более легкую текстуру, которая идеально подходит для увлажняющих средств для лица и других продуктов, которые должны легко впитываться в кожу. В эмульсиях W/O вода диспергируется в масле, создавая более тяжелую текстуру, которая лучше подходит для лосьонов для тела и других продуктов, обеспечивающих длительное увлажнение [3]. Именно за счет своей различной структуры и разнообразия включаемых по своим свойствам компонентов эмульсионные кремы являются незаменимым элементом по уходу за кожей.

Заключение. Таким образом, были рассмотрены и проанализированы составы косметических средств по лечению такого распространенного заболевания, как угревая сыпь или акне. Изучен рынок люксовой косметики и выявлены активные компоненты с доказанной эффективностью по устранению видимых проявлений заболевания. Определён дальнейший путь разработки продукции в этой отрасли, посредством создания эмульсионных кремов и мицеллярных вод.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.47.35 Химическая технология. Химическая промышленность. Косметика

ЛИТЕРАТУРА

1. Carli B. *Cosmetic formulations: A beginners guide*. 7 th ed. Australia: Institute of Personal Care Science, 2020. 21 p. Available at: https://personalcarescience.com.au/userfiles/files/Book_sample/Beginner%20book%20V7%20-%20SAMPLE.pdf (Accessed: 09.02.2023).
2. *Handbook of cosmetic science and technology* / ed. by Andre´ O. Barel, Marc Paye, Howard I. Maibach. 3rd ed. New York: Informa Healthcare USA. 2009. 887p.
3. Барретт-Хилл Ф. *Косметическая химия для косметологов и дерматологов*. Москва: Косметика и медицина, 2020. 216 с.
4. Бауман Л. *Косметическая дерматология. Принципы и практика*. Москва: МедПресс-Информ. 2016. 696 с.
5. *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients – INCI* // Chemical Inspection and Regulation Service Limited: website. Available at: https://www.cirs-reach.com/Cosmetic_Inventory/International_Nomenclature_of_Cosmetic_Ingredients_INCI.html (дата обращения 10.02.2023).
6. Вилламо Х. *Косметическая химия*. Москва: Мир, 1990. С. 146-148.

SUMMARY

MODERN COSMETICS AGAINST ACNE

Smirnova S.S., 4th year student

Academic adviser: **Basevich A.V.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, docent (ORCID: 0000-0002-6864-6794)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: sofya.smirnova@spcpcu.ru

Acne (acne rash) – the most common skin chronic polymorphic disease of hair follicles and sebaceous glands. In this paper, the main methods of combating this disease, carried out by means of micellar waters and emulsion creams, will be considered. Acne was, is and remains a common problem among the population of any age and gender.

Keywords: *acne, cosmetics, emulsion creams, micellar waters, active ingredient.*

REFERENCES

1. Carli B. *Cosmetic formulations: A beginners guide*. 7 th ed. Australia: Institute of Personal Care Science, 2020. 21 p. Available at: https://personalcarescience.com.au/userfiles/files/Book_sample/Beginner%20book%20V7%20-%20SAMPLE..pdf (Accessed: 09.02.2023).
2. *Handbook of cosmetic science and technology* / ed. by Andre´ O. Barel, Marc Paye, Howard I. Maibach. 3rd ed. New York: Informa Healthcare USA. 2009. 887p.

3. Barrett-Hill F. Cosmetic chemistry for cosmetologists and dermatologists. Moscow: Cosmetics and Medicine, 2020. 216 p.
4. Bauman L. Cosmetic dermatology. Principles and practice. Moscow: MEDpress-Inform. 2016. 696 p. (In Russ).
5. International Nomenclature of Cosmetic Ingredients – INCI // Chemical Inspection and Regulation Service Limited: website. Available at https://www.cirs-reach.com/Cosmetic_Inventory/International_Nomenclature_of_Cosmetic_Ingredients_INCI.html (Accessed 10.02.2023).
6. Villamo H. Cosmetic Chemistry. Moscow: Mir, 1990. P. 146-148. (In Russ).

УДК 615.451.16

РЕЛЕВАНТИЗАЦИЯ ВНЕДРЕНИЯ СЫРЬЯ НА ОСНОВЕ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ

Сорока Е.А., студ. 2 курса (ORCID 0009-0009-9397-1546)

Руководитель: Басевич А.В., канд. фарм. наук. (ORCID 0000-0002-6864-6794)
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: evgeniya.soroka@spcpu.ru

В данной статье рассмотрен представитель группы биологически активных веществ терпеноидов – сесквитерпеновый лактон танацетин. Обоснована перспектива внедрения сырья с изучаемым компонентом для изготовления препаратов в рамках ветеринарной отрасли. Предложено к планируемой разработке лекарственное средство с сесквитерпеновым лактоном в качестве действующего вещества. Доказана актуальность использования активного вещества танацетина на современном рынке фармацевтической промышленности России.

Ключевые слова: *терпеноиды, сесквитерпеновые лактоны, соцветия пижмы обыкновенной, вермицидное действие, танацетин, паразитозы.*

Лекарственные растения – одна из древнейших основ фармацевтической промышленности, сфера применения растительного сырья многогранна и обширна. Препараты с действующими веществами растительного происхождения имеют разнообразные формы выпуска, пути воздействия и назначения к применению.

Ценность растительного сырья заключается в содержащихся в нем биологически активных веществах, различных по природе, классификации и структуре. Одной из значимых групп БАВ являются терпены.

Терпены – группа ненасыщенных углеводородов, структурные звенья которых состоят из изопреновых единиц. Производные, содержащие гетероатомы, называются терпеноидами. Группа обширна и разнообразна структурно и по количеству представителей. Исходя из числа единиц изопрена в молекуле, терпеноиды подразделяются на монотерпеноиды, сесквитерпеноиды, дитерпеноиды, тритерпеноиды, тетратерпеноиды и политерпеноиды [1]. Терпеноиды широко распространены в растительном мире, наибольшее их содержание отмечено в эфирных маслах, находящихся в листьях, цветках, плодах, корнях лекарственных растений. Место локализации связано с тем, что группа веществ помогает растениям в поддержании жизнедеятельности, в обменных процессах, в защите от болезней и вредителей. Природные терпеноиды обладают противовоспалительной, жаропонижающей и антиаллергической активностью [10, 12]. Данную группу соединений используют в качестве сырья для получения лекарственных препаратов различного терапевтического действия. На сегодняшний день разработано немало лекарственных средств на основе растительных терпеноидов – это препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей и сердечно-сосудистой системы [2, 11].

Класс сесквитерпеноидов (полуторатерпены) представляет собой C₁₅-терпеноиды из трех звеньев изопрена. Их содержание в наибольшем для изучения количестве обнаружено в горечах, эфирных маслах, смолах. Разнообразие данного класса соединений объясняется стехиометричными вариациями массивного углеродного скелета и наслоением функциональных групп и заместителей [3].

Сесквитерпеноиды, по химическому строению представляющие собой моно-, би-, или трициклические соединения с лактонным циклом называются сесквитерпеновыми лактонами [4, 8].

К основным видам фармакологической активности сесквитерпеновых лактонов относят противовоспалительную, анальгезирующую, антигельминтную, противоопухолевую [9].

Практика применения данных соединений известна с разработки в Китае противомалярийного средства на основе сесквитерпенового лактона артемизинина, выделенного из полыни, позже артемизинин был признан Всемирной организацией здравоохранения средством для борьбы с малярией.

Другим примером может служить арглабин, который выделяют из растения-эндемика Казахстана, препарат на его основе зарегистрирован как противоопухолевый препарат для лечения разных стадий рака в Казахстане и РФ [5].

В наибольшем количестве, подходящим для дальнейшего изучения компонентного состава и фармакологической активности, сесквитерпеноиды обнаружены у представителей семейств растений Магнолиевых (ареал – Центральная и Северная Америка, Карибы, Индокитай), Рутовых (тропики, субтропики), Кизиловых (Мадагаскар, Новая Зеландия) и Сложноцветных.

Представители семейства Астровые распространены в северном полушарии, в России на территориях Западной Сибири, Урала. Флора Бурятии, Забайкальского края, Алтая, средней полосы страны богата такими представителями, как полынь, девясил, ромашка [7]. Релевантным является использование сырья, произрастающего в России.

Целью исследования является подробный анализ свойств сесквитерпеновых лактонов с практической точки их применения.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Сопоставление свойств изучаемого компонента со способами воздействия на патогенные микроорганизмы микрофлоры кишечника.

2. Доказательство использования соцветий пижмы обыкновенной в качестве оптимального подходящего сырья.

3. Предложение для решения проблем с паразитарными заболеваниями животных в России.

Актуальность исследования связана с возможностью применения препаратов на основе сесквитерпеновых лактонов в качестве лекарственного средства для борьбы с паразитами в ветеринарии.

Выбор сырья осуществлялся на основании описанных и изученных в научной литературе источников терпеноидов, среди растений были выделены: лавр пряный, полынь горькая, ромашка аптечная, тысячелистник обыкновенный и пижма обыкновенная.

Лавр благородный не являлся приоритетом выбора ввиду того, что произрастает не на территории Российской Федерации. К основным недостаткам сырья полыни относят то, что при заготовке высока вероятность опоздания со сбором, в таком случае корзинки буреют и рассыпаются, а трава темнеет. Отмечены также сложности при заготовке травы тысячелистника, поскольку незначительный уровень влаги вызывает гниение корзинок. Фармакологическая активность соединений цветков ромашки зависит от времени суток сбора и места [7]. Сбор соцветий пижмы ведут в сентябре-июле, для умеренного климатического пояса это благоприятный погодный сезон; подготовка сырья отличается простотой – сушка проводится под навесом с периодическим переворачиванием растений, хранение пижмы не требует специальных условий и позволяет сохранить свойства в течение длительного периода времени.

Химический состав цветков пижмы многообразен, в соцветиях содержатся алкалоиды, горькое вещество танацетин, эфирное масло, флавоноиды (кверцетин, лютеолин, изорамнетин, космосин и др.), фенолкарбоновые кислоты, полисахариды, дубильные вещества, витамин С, каротиноиды, макро- и микроэлементы. Пижма оказывает потогонное, желчегонное действие, также отмечен противомикробный эффект [8, 9]. В основе противовоспалительного и жаропонижающего действия лежит комбинация эфирных масел с флавоноидами и сесквитерпеновыми лактонами. Эфирные масла обеспечивают противоглистное и антимикробное действие; флавоноиды, органические кислоты, витамины оказывают антиоксидантную активность [3, 6]. Основываясь на комплексе терапевтических свойств, сравнительной новизне исследования пижмы, доступности этого растения, простоте в подготовке к работе, неприхотливости в хранении, в качестве сырья выбраны соцветия пижмы обыкновенной.

Произведена оценка антигельминтных свойств пижмы путем изучения проведенных исследований на представителях семейства почвенных малошетинковых червей. Изучалось влияние водных экстрактов пижмы в различных разведениях. Результат в виде летального исхода сопоставлен с концентрацией экстракта: 100% водный – в течение 225 мин, 75% – 270 мин, 50% – 560 мин. Оценка антигельминтных свойств пижмы обыкновенной показала, что действующие вещества, а именно танацетин, оказывает вермицидное действие [9]. Таким образом, обосновано использование извлечений из цветков пижмы в качестве противоглистного средства. Механизм вермицидного действия связан с тем, что танацетин, являясь сесквитерпеновым лактоном соцветий пижмы обыкновенной, блокирует каналы, которые находятся в периферических нервах и мышечных клетках паразитов. Это повышает проницаемость клеток мембраны, в результате чего происходит паралич и гибель паразитов.

Гельминтозы являются широко распространенным паразитарным заболеванием. При этом у животных возможно заражение одновременно гельминтами нескольких видов. Контаминация происходит легко, так как яйца глистов находятся во внешней среде – на земле, в росе, растениях, в водоемах, в сыром мясе, часть паразитов попадает через укусы комаров и блох [13].

Особо остро проблема заражения паразитами стоит в сельскохозяйственной сфере, поскольку вопрос продовольственной безопасности и сохранение здоровья населения является решающим для пищевой промышленности.

Основным затруднением является эффективное уничтожение паразитов без влияния на организм животного и на экологическую обстановку. Поэтому задача агробиологов состоит в разработке безопасных, эффективных, быстродействующих средств избавления от паразитов [14].

В современной фармакологической промышленности необходим упор на создание безопасного препарата комплексного воздействия, сочетающего в себе противопаразитарный, антимикробный, желчегонный эффекты. Такими свойствами обладают фитопрепараты, действующие за счет комплекса биологически активных веществ, дополнительным их преимуществом является их малая токсичность, отсутствие побочных явлений и возможность длительного применения [7]. Так как спектр терапевтической активности сесквитерпеновых лактонов обширен и включает такие фармакологические эффекты, как противопаразитарный, антимикробный, желчегонный и другие, то внедрение сырья на основе танацетина, выделенного из соцветий пижмы – оптимальное решение борьбы с инвазиями.

Заключение. Таким образом, использование соцветий пижмы обыкновенной в качестве противопаразитарного средства представляется возможным ввиду легкости его хранения и заготовки, доказанной активности танацетина в терапии гельминтозов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.36 Химическая технология. Химическая промышленность. Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Гольдин Е. Б., Гольдина В. Г. Эколого-биологическое значение терпенов и их практическое использование: методологические аспекты // Экосистемы. 2011. N 4 (23). С. 104-111.
2. Касенов Б. К. [и др.]. Термохимические характеристики ряда терпеноидов, алкалоидов и флавоноидов // Журнал прикладной химии. 2004. Т. 77. N 3. С. 514-516.
3. Кенжетаяв Р. Р., Абдыкалыков М. А., Аманов С. Б. Биологически активные растительные терпеноиды и их биотрансформация в культуре клеток растений // Биотехнология. Теория и практика. 2006. N 1. С. 14-23.
4. Коноплева М. М. Лекарственное сырьё животного происхождения и природные продукты // Вестник фармации. 2012. N 1(55). С. 74-82.
5. Племенков В. В., Тевс О. А. Медико-биологические свойства и перспективы терпеноидов (изопреноидов) // Химия растительного сырья. 2014. N 4. С. 5-20.
6. Рандалова Т. Э. Сесквитерпеновые лактоны растений рода *Artemisia* L. // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2019. N 4. С. 3-9.
7. Коломиец Н. Э. [и др.]. Экологические аспекты заготовки и использования лекарственного растительного сырья // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010. Т. 12. N 1-8. С. 2051-2054.
8. Якусевич Р. В. Разработка состава пероральной скорректированной лекарственной формы цветков пижмы // Бюллетень сибирской медицины. 2012. Т. 11. N 1. – С. 108-110.
9. Гаджикурбанова Г. К. Определение качества и антигельминтной активности цветков пижмы обыкновенной (*florae Tanacetum vulgare*) // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2019. Т. 9. N 2. С. 72-72.
10. Сенченко С. П. Разработка и валидация методики количественного определения сесквитерпеновых лактонов в листьях *Laurus nobilis* L. с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11. N 4. С. 529-532.
11. Коновалов Ю. Б. Фармакогностическое изучение полыни австрийской как источника фармакологически активных сесквитерпеновых лактонов: автореф. ... дис. канд. фарм. наук. Пятигорск, 2007. 28 с.
12. Чудиновских С. А., Мирзоева Р. К. Эпидемиология распространения паразитов // Здоровье нации в XXI веке. 2021. N 2. С. 151-157.
13. Усенко Д. В., Конаныхина С. Ю. Современные аспекты диагностики и лечения лямблеоза // Вопросы современной педиатрии. 2015. Т. 14. N 1. С. 108-113.
14. Горохов В. В. и др. Прогноз по основным гельминтозам животных на территории России // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2015. N 16. С. 115-116.

SUMMARY

**RELEVANCE OF THE INTRODUCTION OF RAW MATERIALS
BASED ON SESQUITERPENE LACTONES (Sesquiterpene Lactone)**

Soroka E.A., 2nd year student (ORCID 0009-0009-9397-1546)

Scientific supervisor: **Basevich A.V.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences (ORCID 0000-0002-6864-6794)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: evgeniya.soroka@spcpcu.ru

This article considers a representative of a group of biologically active substances – terpenoids. The prospect of introducing raw materials with the studied component for the manufacture of drugs within the veterinary industry is substantiated. A drug with sesquiterpene lactone as an active substance has been proposed for the planned development. The relevance of the use of the active substance thanacetin in the modern market of the pharmaceutical industry in Russia is proved.

Keywords: *terpenoids, sesquiterpene lactones, tansy inflorescences, vermifugal action, thanacetin, parasitoses.*

REFERENCES

1. Goldin E. B., Goldina V. G. Ecological and biological significance of terpenes and their practical use: methodological aspects // Ecosystems. 2011. Vol. 4(23). P. 104-111. (in Russ)
2. Kasenov B. K. et al. Thermochemical characteristics of a number of terpenoids, alkaloids and flavonoids // Journal of Applied Chemistry. 2004. Vol. 77. P. 514-516. (in Russ)
3. Kenzhetaev R. R., Abdykalykov M. A., Amanov S. B. Biologically active plant terpenoids and their biotransformation in plant cell culture // Biotechnology. Theory and practice. 2006. Vol. 1. P. 14-23. (in Russ)
4. Konopleva M. M. Medicinal raw materials of animal origin and natural products // Bulletin of Pharmacy. 2012. Vol. 1(55). P. 74-82. (in Russ)
5. Plemenkov V. V., Tevs O. A. Medico-biological properties and prospects of terpenoids (isoprenoids) // Chemistry of plant raw materials. 2014. Vol. 4. P. 5-20 (in Russ)
6. Randalova T. E. Sesquiterpene lactones of plants of the genus *Artemisia* L. // VestnikBuryat State University. Medicine and pharmacy. 2019. Vol. 4. P. 3-9. (in Russ)
7. Kolomiets N. E. [et al.]. Ecological aspects of harvesting and use of medicinal plant raw materials // Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2010. Vol. 12. P. 2051-2054. (in Russ)

8. Yakusevich R. V. Development of the composition of an oral corrected dosage form of tansy flowers // Bulletin of Siberian Medicine. 2012. Vol. 11. P. 108-110. (in Russ)
9. Gadzhikurbanova G. K. Determination of the quality and anthelmintic activity of tansy flowers (flores *Tanacetum vulgare*) // Bulletin of medical Internet conferences. 2019. Vol. 9. P. 72-72. (in Russ)
10. Senchenko S. P. Development and validation of a methodology for the quantitative determination of sesquiterpene lactones in the leaves of *Laurus nobilis* L. using high-performance liquid chromatography // Medical Bulletin of the North Caucasus. 2016. Vol. 11. P. 529-532. (in Russ)
11. Konovalov Yu. B. Pharmacognostic study of Austrian wormwood as a source of pharmacologically active sesquiterpene lactones : dissertation abstract for the candidat of pharmaceutical sciences. 2007. 28p. (in Russ)
12. Chudinovskikh S. A., Mirzoeva R. K. Epidemiology of the spread of parasites // The health of the nation in the XXI century. 2021. Vol. 2. P. 151-157. (in Russ)
13. Usenko D. V., Konanykhina S. Yu. Modern aspects of diagnosis and treatment of giardiasis // Issues of modern pediatrics. 2015. Vol. 14. P. 108-113. (in Russ)
14. Gorokhov V. V. [et al.]. Forecast for the main helminthiasis of animals in Russia // Theory and practice of combating parasitic diseases. 2015. Vol. 16. P. 115-116. (in Russ)

УДК 615.011

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ UNIFAC-DMD ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАСТВОРИМОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Степанов К.С., аспирант 1 года обучения

Руководитель: **Сорокин В.В.**, кандидат фармацевтических наук, доцент (ORCID: 0000-0002-7262-0941)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: stepanov.konstantin@pharminnotech.com

Проведена оценка точности термодинамической модели UNIFAC-DMD для предсказания растворимости сложных фармацевтических молекул (гесперидина и глицирризиновой кислоты) в различных растворителях. Определено, что модель UNIFAC-DMD может быть использована для качественной оценки растворимости гесперидина и глицирризиновой кислоты на этапе выбора перспективных растворителей для дальнейшего экспериментального изучения.

Ключевые слова: *растворимость, прогнозирование, термодинамическое моделирование, UNIFAC-DMD, гесперидин, глицирризиновая кислота.*

В основе процесса экстракции биологически активных веществ (БАВ) из растительного сырья лежит процесс растворения, а для очистки целевых БАВ часто используются процессы кристаллизации. Чтобы спроектировать технологии растворения и кристаллизации необходимо иметь данные о растворимости, поскольку она является ключевым параметром, который определяет, во-первых, выход целевого продукта, а во-вторых, возможность селективного выделения целевого вещества из экстракта. Однако определение растворимости путём экспериментального скрининга растворителей длительная процедура, а также дорогая из-за высокой стоимости многих фармацевтических субстанций.

Перспективным направлением является использование термодинамических моделей для оценки растворимости БАВ. Среди таких моделей особенное значение имеют прогностические модели, которые позволяют выполнять расчёт растворимости веществ на основе небольшого количества входных экспериментальных данных. Для использования таких моделей необходимо знание молекулярной структуры растворяемого вещества, температуры и теплоты его плавления.

Однако предсказательная способность таких моделей может быть весьма ограничена при применении их к веществам со сложной молекулярной структурой. Поэтому перед использованием спрогнозированных моделью данных важно проверить точность использованной модели. Если существуют известные данные о растворимости, то следует сравнить предсказанные значения с экспериментальными и сделать вывод о возможности применения выбранной модели для прогнозирования растворимости изучаемого вещества.

Целью работы является исследование возможности применения прогностической модели UNIFAC-DMD для расчёта растворимости гесперидина и глицирризиновой кислоты.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

- 1) сравнить расчётные и экспериментальные данные о растворимости гесперидина;
- 2) сравнить расчётные и экспериментальные данные о растворимости глицирризиновой кислоты;
- 3) оценить возможность использования модели UNIFAC-DMD для прогнозирования растворимости гесперидина и глицирризиновой кислоты.

Материалы и методы. Объектом исследования являются биологически активные вещества гесперидин и глицирризиновая кислота. Для прогнозирования их растворимости использована термодинамическая модель UNIFAC-DMD. Расчёты растворимости выполнены с помощью программного обеспечения «Aspen Properties».

Результаты и обсуждение. Чтобы использовать модель UNIFAC-DMD для гесперидина и глицирризиновой кислоты, необходимы данные о теплотах плавления этих веществ, но в литературе эти свойства отсутствуют. Однако следует

отметить, что данные о точке плавления являются условными и могут быть регрессированы из экспериментальных данных для более точных расчетных результатов. Поэтому в качестве теплоты плавления гесперидина принята некоторая условная величина, не учитывающая физический смысл этого параметра. Её значение было выбрано таким образом, чтобы спрогнозированные и опытные данные о растворимости находились в одном диапазоне значений (рис. 1).

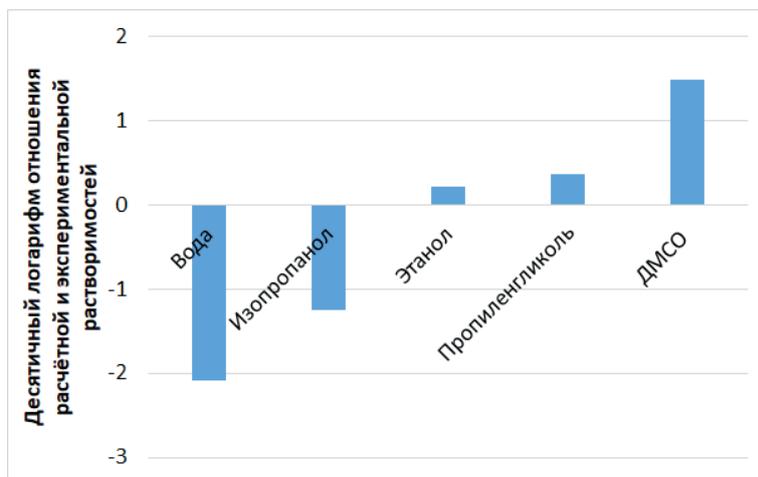


Рисунок 1. Логарифмическое отношение спрогнозированной растворимости и опытной растворимости гесперидина при 298 К

Спрогнозированная растворимость гесперидина и известная из литературных данных экспериментальная растворимость в пяти различных растворителях при 298 К [1] приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Спрогнозированные моделью UNIFAC-DMD и опытные данные о растворимости гесперидина при 298 К в мольных долях

Растворитель	Опытные данные	Спрогнозированная растворимость
Вода	$1,47 \cdot 10^{-7}$	$1,20 \cdot 10^{-9}$
Изопропанол	$1,53 \cdot 10^{-5}$	$8,71 \cdot 10^{-7}$
Этанол	$3,45 \cdot 10^{-5}$	$5,61 \cdot 10^{-5}$
Пропиленгликоль	$5,35 \cdot 10^{-4}$	$1,24 \cdot 10^{-3}$
Диметилсульфоксид (ДМСО)	$3,48 \cdot 10^{-3}$	0,108

Сравнение прогноза модели UNIFAC-DMD с известными экспериментальными данными растворимости представлено на рисунке 2. Модель UNIFAC-DMD даёт согласованное с опытными данными ранжирование растворяющей способности растворителей. Поэтому она может быть использована на этапе скрининга для сравнения растворяющей способности разных растворителей и выбора наиболее перспективных для дальнейшего изучения. Однако прогнозы модели UNIFAC-DMD для гесперидина имеют высокие отклонения, что ограничивает возможности её применения для точных количественных оценок.

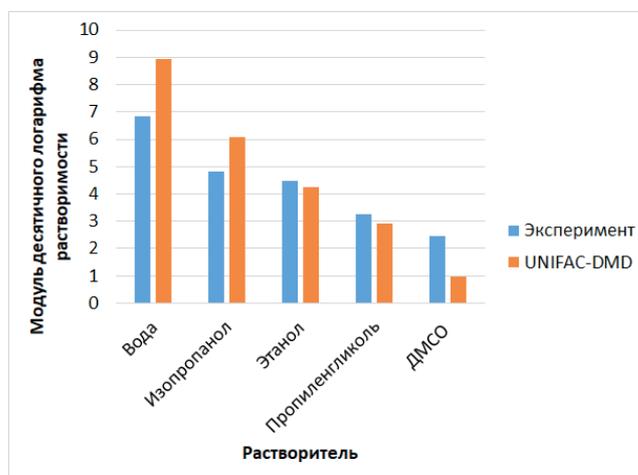


Рисунок 2. Сравнение спрогнозированной растворимости гесперидина моделью UNIFAC-DMD при 298 К и экспериментальных данных

Поскольку для глицирризиновой кислоты отсутствуют точные численные опытные данные о растворимости, то для неё можно выполнить только качественную оценку растворимости. Известно, что глицирризиновая кислота нерастворима в

воде и хлороформе и растворима в этаноле, ацетоне и ДМСО. Экспериментальная оценка растворимости и спрогнозированная растворимость глицирризиновой кислоты в различных растворителях при 298 К приведена в таблице 2.

Таблица 2 – Спрогнозированные моделью UNIFAC-DMD данные и опытная оценка растворимости глицирризиновой кислоты при 298 К в молярных долях

Растворитель	Экспериментальная оценка растворимости	Спрогнозированная растворимость
Вода	нерастворима	$1,31 \cdot 10^{-12}$
Хлороформ	нерастворима	$8,07 \cdot 10^{-7}$
Ацетон	растворима	$6,01 \cdot 10^{-5}$
Этанол	растворима	$7,11 \cdot 10^{-3}$
ДМСО	растворима	0,113

Спрогнозированная растворимость глицирризиновой кислоты с помощью модели UNIFAC-DMD представлена на рисунке 3. Модель предсказала наименьшую растворимость в воде и хлороформе и более высокую растворимость в ацетоне, этаноле и ДМСО, что согласуется с известными данными. Однако вероятно, что спрогнозированная растворимость в ацетоне занижена.

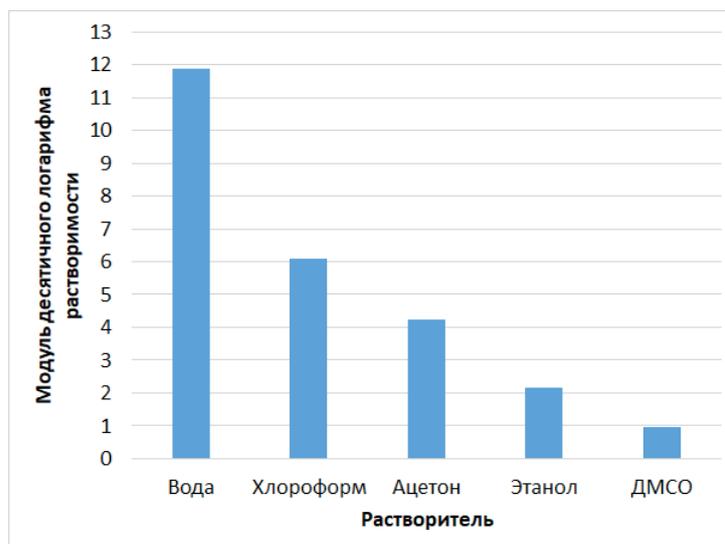


Рисунок 3. Спрогнозированная растворимость глицирризиновой кислоты моделью UNIFAC-DMD при 298 К

Заключение. Использование модели UNIFAC-DMD, как для глицирризиновой кислоты, так и для гесперидина продемонстрировало высокую перспективность данной модели. Её применение позволяет получать качественную оценку растворяющей способности растворителей. Это может использоваться на первоначальном этапе скрининга растворителей для определения наиболее перспективных для дальнейшего экспериментального изучения.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Anwer Md Khalid, Al-Shdefat Ramadan, Jamil Shahid, Alam Prawez, Abdel-Kader Maged S., Shakeel Faiyaz. Solubility of Bioactive Compound Hesperidin in Six Pure Solvents at (298.15 to 333.15) K. // Journal of Chemical & Engineering Data. 2014. Vol. 59. P. 2065-2069. <https://doi.org/10.1021/je500206w>

SUMMARY

APPLICATION OF UNIFAC-DMD THERMODYNAMIC MODEL FOR SOLUBILITY PREDICTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

Stepanov K.S., 1st year PhD student

Scientific supervisor: **Sorokin V.V.**, candidate of pharmaceutical sciences, associate professor (ORCID: 0000-0002-7262-0941)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: stepanov.konstantin@pharminnotech.com

The accuracy of the UNIFAC-DMD thermodynamic model for solubility predicting of complex pharmaceutical molecules (hesperidin and glycyrrhizic acid) in various solvents was evaluated. It has been determined that the UNIFAC-DMD model can

be used for a qualitative solubility assessment of hesperidin and glycyrrhizic acid at the stage of choosing promising solvents for further experimental study.

Keywords: *solubility, UNIFAC-DMD, prediction, thermodynamic modeling, hesperidin, glycyrrhizic acid.*

REFERENCES

1. Anwer Md Khalid, Al-Shdefat Ramadan, Jamil Shahid, Alam Prawez, Abdel-Kader Maged S., Shakeel Faiyaz. Solubility of Bioactive Compound Hesperidin in Six Pure Solvents at (298.15 to 333.15) K. // Journal of Chemical & Engineering Data. 2014. Vol. 59. P. 2065-2069. <https://doi.org/10.1021/je500206w>

УДК 615.014.62

ТРАНСФЕР ТЕХНОЛОГИЙ НАНЕСЕНИЯ ПЛЕНОЧНЫХ ПОКРЫТИЙ. БЫТЬ ИЛИ НЕ БЫТЬ

Стрелкова А.В., аспирант 2 курса (ORCID: 0000-0002-6188-6832)

Руководитель: Флисюк Е.В., д.ф.н., проф. (ORCID: 0000-0001-8077-2462)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А, Российская Федерация

E-mail: anna.strelkova@pharminnotech.com

Подготовка к трансферу технологий играет определяющую роль в успешном завершении переноса технологии. В статье рассмотрены основные этапы подготовки к трансферу технологий, с выделением ключевых моментов, на которые стоит обращать внимание во избежание обнаружения отклонений в ходе трансфера технологий.

Ключевые слова: *трансфер технологий, коатер, размер загрузки, подбор оборудования, качество, свойства таблеток-ядер.*

Трансфер технологий – логичная, контролируемая и задокументированная процедура переноса технологии и методов контроля лекарственного препарата от разработчика к производителю лекарственных средств или от одного производителя лекарственных средств к другому [1, 2].

Трансфер технологий как процесс, можно разделить на четыре стадии:

1. подготовительная,
2. проведение испытаний (отработка процесса),
3. контроль качества [3],
4. заключение (формирование выводов на основании полученных результатов).

На первой стадии осуществляют подбор оборудования, теоретическое изучение объектов исследования, составляют документацию, проводят анализы рисков. Испытание заключается в осуществлении технологического процесса согласно процедуре, разработанной на подготовительной стадии. На этапе контроля качества полупродукт подвергается испытаниям согласно требованиям спецификации качества, на основании чего в дальнейшем формируется заключение о результатах испытаний. При удовлетворительном результате трансфер считается завершенным, иначе процесс возвращается на первую стадию (подбор параметров) и повторяется [4, 5].

Цель: провести первую стадию трансфера технологий на стадии нанесения пленочного покрытия. Для этого:

- рассмотреть трудности, возникающие на подготовительном этапе трансфера технологий;
- разработать алгоритм проведения подготовительного этапа трансфера технологий.

Материалы и методы. Объектом исследования являются таблетки-ядра витаминно-минерального комплекса, содержащего витамины: С, Е, В1 и минералов; таблетки-ядра витаминно-минерального комплекса, содержащего витамины: D3, B6, B12, B2, D – биотина и минералов хрома, цинка для которых необходимо провести масштабирование процесса в три раза.

Результаты и обсуждение. Трансфер технологий – трудоемкий процесс, требующий тщательной подготовки, в ходе которого возникает большое количество вопросов, для ответа на которые необходимо решить следующие задачи:

1. Подобрать оборудование (машину для нанесения пленочного покрытия, реактор для приготовления раствора оболочки или мешалку для приготовления раствора в случае приготовления пленкообразующей суспензии в технологической емкости).
2. Определить технологические параметры: скорость вращения барабана, температуру входящего воздуха, скорость подачи пленкообразующей суспензии, количество входящего воздуха.
3. Разработать план отбора проб таблеток, покрытых пленочной оболочкой, при необходимости периодичность отбора проб во время процесса нанесения пленочной оболочки.
4. Подготовить необходимый комплект документов.

Решение поставленных задач требует кооперации разных служб: технологической, механической, контроля качества, при необходимости закупки нового оборудования соответствующие профильные специалисты.

В зависимости от особенностей конкретного трансфера технологий разрабатывается план трансфера, включающий в себя все основные этапы предстоящей работы.

При выборе оборудования существует два подхода:

1. Подбор размера загрузки подходящее для существующего технологического оборудование.

2. Закупка необходимого оборудования для осуществления производства заданного (желаемого) количества полупродукта за одну загрузку.

Ключевой параметр при выборе коатера – рабочий объем. Как правило, минимально возможная загрузка 30% от максимального объема барабана, считаемого при наполнении до загрузочного люка. В случае недостаточной загрузки слой таблеток-ядер не будет перекрывать патрубок выходящего воздуха, что приведет к неудовлетворительному процессу сушки, образованию дефектов внешнего вида на таблетках-ядрах [1]. Ориентироваться необходимо именно на объем т.к. разный размер и форма таблеток-ядер формируют насыпную плотность, которая является связующим звеном между массой и объемом.

Второй ключевой параметр при подборе оборудования – производственное помещение, в которое планируется его установка. Габаритные размеры оборудования и помещения должны быть соответствующими для ведения технологического процесса, технического обслуживания оборудования, не препятствовать и не затруднять процесс очистки и дезинфекции помещения и оборудования.

Закупка основного технологического оборудования может повлечь за собой закупку вспомогательных единиц оборудования, например, реактор для приготовления оболочки, весы с наибольшим/наименьшим пределом взвешивания соответствующих новой загрузке.

Для достижения однородности весь объем пленкообразующей суспензии на одну загрузку коатера должен быть приготовлен в одной единице вспомогательного оборудования

Если определена необходимость закупки нового оборудования стоит учитывать временной запас [2] в несколько месяцев на изготовление и приемочные испытания нового оборудования.

Подбор технологических параметров основывается на знаниях о препарате:

- Термочувствительность. Процесс нанесения оболочки начинается с разогрева таблеток ядер. В зависимости от субстанции чрезмерный нагрев таблеток-ядер может привести к растрескиванию ядра. Для таблеток-ядер, в состав которых входит термочувствительная субстанция, подбирают холодный режим покрытия, ориентируясь на температуру таблеток-ядер.

- Прочность на истирание. При вращении барабана коатера таблетки-ядра могут истирать друг друга, что необходимо учитывать при выборе скорости вращения барабана и скорости распыления оболочки. Чем быстрее нанести первые слои оболочки, тем качественнее будет покрытие.

- Прочность на разлом. Для хрупких таблеток особое внимание стоит уделить способу загрузки таблеток-ядер в барабан (автоматически или вручную, с/без использования совков, использование металлического или пластикового инвентаря). Прочность таблеток-ядер может давать ограничение на максимальную загрузку коатера т.к. нижние слои таблеток ядер могут ломаться под весом всей загрузки.

- Гидрофильность/гидрофобность ядра. Способность таблеток-ядер впитывать или отталкивать воду должны быть учтены при выборе скорости распыления пленкообразующей суспензии. При чрезмерном переувлажнении таблетки ядра могут быть размыты струей пленкообразующей суспензии, что приведет к несоответствию по внешнему виду и массе таблеток ядер. Гидрофобность таблеток-ядер способствует растрескиванию.

Разработка технологических параметров заканчивается утверждением комплекта регламентирующих и регистрирующих документов. К регламентирующим документам относятся: стандартные операционные процедуры, инструкции по эксплуатации оборудования, спецификации качества, технологическая инструкция. Регистрирующие документы, которые должны быть разработаны до начала трансфера технологий – комплект маршрутных карт, листов отчета, бланки отчета по трансферу, журналы и т.д.

На основании собранных знаний о продукте проводится анализ рисков, в результате которого выявляются «узкие места», критические точки, разрабатываются предупреждающие меры (дополнительные точки контроля, дополнительная документация) и определяется возможность проведения трансфера технологии.

Основное требование трансфера технологий – неизменность качества, безопасность и эффективность лекарственных препаратов, соблюдение которых является главным условием их производства и реализации. Данное требование означает, что требования к качеству лекарственного препарата уже разработаны, в случае успешного трансфера полученный продукт должен соответствовать существующим требованиям или быть лучше.

В рамках оптимизации производственного процесса и увеличения количества выпускаемого продукта было предложено увеличить в 3 раза загрузку коатера при нанесении пленочной оболочки на таблетки-ядра витаминно-минерального комплекса, содержащего витамины: С, Е, В1 и минералов; таблетки-ядра витаминно-минерального комплекса, содержащего витамины: D3, В6, В12, В2, D – биотина и минералов хрома, цинка.

Для реализации поставленной цели необходимо подобрать новый коатер. На основании требуемых характеристик был выбран коатер BGK-150 (ZHEJIANG CANAAN TECHNOLOGY LIMITED, Китай). Сравнение основных характеристик коатера представлено в таблице.

Таблица – Сравнение основных параметров существующего и подобранного коатера

Параметр	«Существующий» коатер	«Новый» коатер
Наименование коатера	BG-80	BGK-150
Производитель	Pro-face, Китай	ZHEJIANG CANAAN TECHNOLOGY LIMITED, Китай
Допускаемая нагрузка	30-80 л	75-150 л

Параметр	«Существующий» коатер	«Новый» коатер
Температура входного воздуха	0 ÷ 80 °С	0 ÷ 80 °С
Скорость вращения барабана	1÷19	2-18 об/мин
Количество форсунок	2	3
Внутренний диаметр шлангов / толщина стенки шлангов	Ø 3,2 мм / 1,6 мм	Ø 4,8 мм / 1,6 мм
Режим работы	Ручной	Автоматический/ручной

Помимо основного технологического оборудования требуется подобрать вспомогательное оборудование – реактор для приготовления пленкообразующей субстанции. Количество пленкообразующей суспензии для нанесения на таблетки-ядра увеличивается пропорционально увеличению количества таблеток ядер (в 3 раза). В связи с этим количество пленкообразующей суспензии увеличилось до 30 кг. С учетом загрузки оборудования 80% и плотности пленкообразующей суспензии был выбран реактор на 60 л CANAAN GBR60.

Таким образом, алгоритм проведения подготовительной стадии технологии состоит из:

- определения загрузки;
- подбора оборудования;
- анализа знаний о продукте и подбор технологических параметров;
- подготовки технологических параметров.

Заключение. Для того чтобы осуществить трансфер технологий необходимо проделать большую подготовительную работу, без которой невозможно получить качественный продукт. Подготовительный этап включает тщательную проработку и подготовку всех составляющих: помещение, оборудование, процесс, документация. На основании потребностей в увеличении загрузки было принято решение масштабировать процесс нанесения пленочных покрытий в три раза. Для реализации поставленной цели было подобрано основное технологическое ВГК-150 (ZHEJIANG CANAAN TECHNOLOGY LIMITED, Китай) и вспомогательное оборудование – реактора на 60 л CANAAN GBR60. Подобранный комплект оборудования позволит оптимизировать процесс выпуска таблеток, покрытых пленочной оболочкой, исключить риски отклонений из-за возможности работы в автоматическом режиме.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.39 Готовые лекарственные формы

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Басевич А. В. и др. Оригинальный алгоритм действий при подготовке нового лекарственного препарата производителем лекарственных средств. Стадия 2: Трансфер технологий // *Формулы Фармации*. 2021. Т. 3. N 1. С. 18-30.
2. Абросимова О. Н., Буракова М. А. Масштабирование процесса гранулирования в условиях GMP тренинг-центра и оценка возможных рисков // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021. Т. 10. N 3. С. 131-137.
3. Рудько А. И. Ставка на трансфер: развитие регуляторной базы для развития фармацевтической промышленности // *Фармация*. 2020. Т. 69. N 7. С. 5-9.
4. Быковский, С. Н., Новожилов О. В., Спицкий О. Р. Перенос технологии в фармацевтической разработке // *Фармацевтическая разработка. Концепция и практические рекомендации*. Москва: Перо, 2015. С.279.
5. Береговых В. В., Спицкий О. Р. Перенос технологий при создании производства лекарственного средства // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013. Т. 68. N 12. С. 49-57.

SUMMARY

SCALE UP OF FILM COATING TECHNOLOGIES. TO BE OR NOT TO BE

Strelkova A.V., 2nd year post-graduate student (ORCID: 0000-0002-6188-6832)

Scientific supervisor: **Flisyuk E.V.**, Doctor of pharmaceutical sciences, Prof. (ORCID: 0000-0001-8077-2462)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: anna.strelkova@pharminnotech.com

Preparation for technology transfer plays a crucial role in the successful completion of technology transfer. The article discusses the main stages of preparation for technology transfer, highlighting the key points that should be paid attention to in order to avoid detection of deviations during technology transfer.

Keywords: *technology transfer, coater, loading size, equipment selection, quality, properties of core tablets*

REFERENCES

1. Basevich A. V., at el Originalnyj algoritm dejstvij pri podgotovke novogo lekarstvennogo preparata proizvoditelem lekarstvenny`x sredstv. Stadiya 2: Transfer texnologij // *Formuly Farmacii*. 2021. Vol. 3. N 1. P. 18-30. (In Russ)

2. Abrosimova O. N., Burakova M. A. Masshtabirovanie processa granulirovaniya v usloviyax GMP trening-centra i ocenka vozmozhnykh riskov // Razrabotka i registraciya lekarstvennykh sredstv. 2021. Vol. 10. N 3. P. 131-137. (In Russ)
3. Rudko A. I. Stavka na transfer: razvitiye regul'yatornoj bazy dlya razvitiya farmacevticheskoy promyshlennosti // Farmaciya. 2020. Vol. 69. N 7. P. 5-9. (In Russ)
4. Bykovskij S. N., Novozhilov S. N., Spiczkiy O. R. Perenos tekhnologii v farmacevticheskoy razrabotke // Farmaceuticheskaya razrabotka. Konceptsiya i prakticheskie rekomendacii. Moscow: Pero, 2015. P.279. (In Russ)
5. Beregovykh V. V., Spiczkiy O. R. Perenos tekhnologii pri sozdanii proizvodstva lekarstvennogo sredstva // Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2013. Vol. 68. N 12. P. 49-57. (In Russ)

УДК 615.262.2

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ПОМАДЫ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА РОМАШКИ И МЯТЫ

Сытшикова В.П., студ. 4 курса

Руководитель: Тимошенко Е.Ю., старший преподаватель

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

308009, Белгород, ул. Победы, д.85, Российская Федерация

E-mail: 1379082@bsu.edu.ru, timoshenko@bsu.edu.ru

В статье отобраны результаты исследования по разработке состава и технологии гигиенической помады на основе экстракта ромашки и мяты. Изучены физико-химические свойства компонентов, входящих в ее состав, а также предложены различные варианты изготовления данной лекарственной формы.

Ключевые слова: гигиеническая помада, мята, ромашка, пчелиный воск, экстракт, губы.

Большое количество людей пользуются не только косметикой, но также используют и лечебные средства для ухода, к которым можно отнести гигиеническую губную помаду. Это связано с тем, что у губ очень тонкая, чувствительная кожа, которая практически лишена сальных желез, что делает ее очень уязвимой к неблагоприятным воздействиям внешней среды [1].

Гигиеническая помада, как зубная паста, мыло или шампунь – является важной составляющей нашей жизни, она необходима как взрослым, так и детям, как мужчинам, так и женщинам для того, чтобы защитить кожу губ от неблагоприятных погодных условий. Гигиеническая помада – является косметическим средством, одним из видов губной помады. На рынке существуют множество видов гигиенических помад, к ним можно отнести питательную, увлажняющую, противогерпетическую, с ультрафиолетовым фильтром и гигиеническую помаду-бальзам. Каждый вид помад используется для различных целей. Основной целью их использования является уход за кожей губ, защита ее от холода и шелушения. Также они способны обладать ранозаживляющим действием и предохраняют губы от различных вирусных инфекций, таких как, например, герпес и хейлит. Актуальность данной темы обусловлена тем, что в последнее время увеличивается спрос на гигиенические помады, которые используют около 90% женщин как для подготовки губ к макияжу, увлажнения и питания их, а также и для лечения различных заболеваний губ, таких как герпес или хейлит, которые чаще всего развиваются под действием различных факторов, таких как: ветер, низкая температура, еда, косметика и многие другие [2].

Целью данной работы является разработка состава и технологии гигиенической помады на основе экстракта ромашки и мяты.

Для решения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1. Обзор литературных источников по данной теме.
2. Разработка состава и технологии гигиенической помады на основе экстракта ромашки и мяты.

Материалы и методы. Материалом исследования данной работы – гигиеническая помада на основе экстракта ромашки и мяты.

При написании статьи были использованы следующие методы:

- статистическое наблюдение;
- метод описания;
- метод сравнения;
- анализ;
- практическое изготовление лекарственной формы.

В качестве действующих веществ нами были выбраны экстракты ромашки и мяты. В состав модельной смеси входят пчелиный воск в качестве основы, а также экстракты ромашки и мяты – придают лечебные эффекты, такие как заживление ран на губах, уменьшение боли.

Результаты и обсуждения. Гигиеническая помада – это твердая лекарственная форма для наружного применения, а точнее – помада для губ, которая используется для смягчения потрескавшейся кожи губ. В ее состав могут входить различные ингредиенты, такие как вазелин, пчелиный воск, различные экстракты лекарственных растений, эфирные масла.

Вазелин или пчелиный воск служит основой, экстракты и масла являются дополнительными компонентами, которые придают гигиенической помаде определенные эффекты, такие как увлажнение, питание, заживление ран, уменьшение боли [4].

Достоинства гигиенических помад:

- Экономичность
- Защита от неблагоприятных условий окружающей среды
- Смягчение кожи губ, а также ее увлажнение и регенерация
- Приятный запах
- Приятная консистенция

Недостатки гигиенических помад:

- При постоянном пользовании кожа губ может начать сохнуть
- Растекание на губах
- Содержание антиоксидантов и консервантов
- Недлительная стойкость
- Некоторые компоненты способны вызывать аллергию

В качестве действующих веществ нами были выбраны экстракты ромашки и мяты. В состав модельной смеси входят пчелиный воск в качестве основы, а также экстракты ромашки и мяты – придают лечебные эффекты, такие как заживление ран на губах, уменьшение боли.

Ромашка еще с древних времен применяется в народной медицине, так как оказывает большой спектр действий, таких как противовоспалительное, антисептическое, обезболивающее, заживляющее. Экстракт ромашки применяется при изготовлении многих лекарственных форм, в том числе и при производстве гигиенических помад, так как при применении такой продукции отмечается заживление ранок на губах, а также снижается боль. Преимуществом применения ромашки является отсутствие побочных эффектов [3].

Мяту также применяют в народной медицине в качестве антисептического, обезболивающего средства. Лечебные эффекты данного растения обусловлены преимущественно ментолом, который входит в состав эфирного масла [3].

В качестве лекарственной формы была выбрана помада ввиду следующих положительных характеристик:

- наличие твердой, гладкой, не липкой структуры;
- отсутствие парабенов и отдушек;
- экономичность расходования;
- простота и удобство применения;
- безопасность применения.

Были разработаны три различных комбинации для изготовления данной лекарственной формы. В состав первой входит экстракт мяты, экстракт ромашки и пчелиный воск, во второй имеются те же ингредиенты что и в первой и касторовое масло. А в состав третьей – вазелин, экстракт ромашки и мяты.

Технология изготовления гигиенической помады выглядит следующим образом: в фарфоровую чашу помещают вазелин/пчелиного воска и расплавляют его на водяной бане. К подплавленной основе добавляют экстракт ромашки и экстракт мяты (и дополнительно касторовое масло во второй комбинации). Перемешивают до однородности. Приготовленную гигиеническую помаду переносят в баночку с завинчивающейся крышкой и отправляют в холодильник для затвердевания примерно на 20 минут. Готовая лекарственная форма представлена на рисунке.



Рисунок. Готовая лекарственная форма

Изготовленные варианты состава гигиенической помады были предоставлены респондентам, для выявления наиболее подходящей. Для этого они были оценены по следующим требованиям: однородность, консистенция, органолептические свойства (запах, цвет), которые были взяты в соответствии с требованиями в справочной литературе. Результаты опроса предоставлены в таблице.

Таблица – Результаты опроса респондентов

№ п/п	Варианты состава	Требования, предъявляемые к модельным смесям (в % соотношении)		
		Органолептические свойства	Консистенция	Однородность
1	Модельная смесь №1	45%	35%	40%
2	Модельная смесь №2	30%	35%	30%
3	Модельная смесь №3	25%	30%	30%

По данным, представленным в таблице, можно сделать вывод о том, что более предпочтительной оказалась лекарственная форма, изготовленная в соответствии с модельной смесью №1.

Физико-химические свойства веществ, выбранных для изготовления лекарственной формы:

Пчелиный воск (*Cera flava* или *Cera alba*) – твердая хрупкая масса белого или желтого цвета, которая плавится от теплоты рук. Запах у воска приятный, медовый у желтого воска, но который практически отсутствует у белого. Растворим в эфире, хлороформе, бензине, частично в горячем спирте, нерастворим в воде.

Экстракт ромашки (*Extractum Chamomillae*) – маслянистая жидкость от желто-зеленого до зеленовато-коричневого цвета, с характерным запахом.

Экстракт мяты (*Extractum Menthae*) – маслянистая жидкость светло-бурого цвета, с характерным запахом.

Заключение. В процессе данных исследований была предложена лекарственная форма – помада. Способ применения: наносить на кожу губ при появлении ран, трещин, также перед каждым выходом на улицу.

В качестве действующих веществ были выбраны экстракты ромашки и мяты. Это связано с тем, что ромашка оказывает широкий спектр различных действий, таких как: ранозаживляющее, обезболивающее, а мята обладает антисептическим, освежающим действием. К преимуществу использования данного состава также можно отнести и то, что применение лекарственного растительного сырья побочные эффекты сведены к минимуму.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

61.45.39 Готовые лекарственные формы

ЛИТЕРАТУРА

1. Пелипенко Т. В. Разработка рецептуры и совершенствование технологии производства гигиенической губной помады с применением инновационных компонентов / Т. В. Пелипенко, А. А. Лобанов, А. А. Степкина // Электронный сетевой политематический журнал «Научные труды КУБГУ». 2020. № 4. С. 42-57.

2. Суммарное пероральное и трансдермальное поступление парабенов с косметической продукцией в организм различных групп населения / С. Ю. Петрова, И. И. Ильюкова, С. Н. Камлюк и др. // Актуальные вопросы гигиены: сборник научных трудов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 27 февраля 2021 года / Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. Санкт-Петербург: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2021. С.238-290.

3. Пучкова Т. В. Энциклопедия ингредиентов для косметики и парфюмерии. Москва: Школа косметических химиков, 2015. С. 238-290.

4. Бунивер П. Г., Нестерова Н. В., Нестерова О. В. Влияние губных помад на кожу // The scientific heritage. 2021. № 65-2. С. 20-24.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF HYGIENIC LIPSTICKS BASED ON CHAMOMILE AND MINT EXTRACT

Synnikova V.P., 4th year student

Scientific supervisor: Timoshenko E.Y., senior lecturer

Belgorod State National Research University

85, Pobedy St., Belgorod, 308009, Russian Federation

E-mail: 1379082@bsu.edu.ru, timoshenko@bsu.edu.ru

The article shows the results of a study on the development of the composition and technology of hygienic lipstick based on chamomile and mint extract. The physicochemical properties of the components included in its composition have been studied, and various options for the manufacture of this dosage form have been proposed.

Keywords: *hygienic lipstick, mint, chamomile, beeswax, extract, lips.*

REFERENCES

1. Pilipenko T.V. Formulation development and improvement of technology for the production of hygienic lipstick using innovative components / T. V. Pilipenko, A. A. Lobanov, A. A. Stepinkina // Electronic online multidisciplinary journal «Scientific works of KUBSTU». 2020. N4. P. 42-57.

2. Summarnoe peroral'noe i transdermal'noe postuplenie parabenov s kosmeticheskoy produkciej v organizm razlichnyh grupp naseleniya / S. Yu. Petrova, I. I. P'yukova, S. N. Kamlyuk et al. // Aktual'nye voprosy gigeny : sbornik nauchnyh trudov VI Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, Saint-Petersburg, 27 fevralya 2021 goda / Severo-Zapadnyj gosudarstvennyj medicinskij universitet imeni I.I. Mechnikova. Sankt-Peterburg: SZGMU im. I.I. Mechnikova, 2021. P.238-290.
3. Puchkova T.V. Encyclopedia of ingredients for cosmetics and perfumes / T.V. Puchkova. Moscow: School of Cosmetic Chemists, 2015. P. 238-290.
4. Buniver P. G., Nesterova N. V., Nesterova O. V. The effect of lipstick on a person // The scientific heritage. 2021. N 65-2. P. 20-24.

УДК 615.454.21

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ВАГИНАЛЬНЫХ СВЕЧЕЙ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЭФФЕКТОМ НА ОСНОВЕ ФИТОЭКСТРАКТОВ

Сычева А.А., студ. 4 курса

Руководитель: Тимошенко Е.Ю., старший преподаватель

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

308009, Белгород, ул. Победы, д.85, Российская Федерация

E-mail: 1379037@bsu.edu.ru, timoshenko@bsu.edu.ru

В данной работе рассматриваются возможности разработки состава и технологии вагинальных свечей с противовоспалительным эффектом на основе фитоэкстрактов. Проанализированы существующие на фармацевтическом рынке противовоспалительные лекарственные препараты, а также предложены различные варианты изготовления лекарственной формы с использованием экстрактов красавки, календулы и шалфея. В ходе изготовления лекарственной формы произведен контроль качества.

Ключевые слова: суппозитории, экстракт, красавка, календула, шалфей, воспаление.

Воспалительные заболевания женских половых органов занимают первое место среди всех гинекологических заболеваний, с которыми женщины обращаются за амбулаторной и стационарной помощью. По данным литературы, женщин, обратившихся в поликлинику с данной проблемой, 65–70 % составляют пациентки, страдающие воспалительными заболеваниями половых органов; их доля среди гинекологических больных, нуждающихся в стационарном лечении, составляет 20–30 %.

Воспалительные заболевания органов малого таза ухудшают репродуктивные функции организма. Первоочередная цель лечения данных патологий – восстановление нормального слизистого и морфологического состояния влагалища, купирование воспаления и выздоровление организма. Альтернативой синтетического применения синтетическим препаратам для местного применения является использование природных противовоспалительных веществ в вагинальных лекарственных формах.

Отличительной чертой современного фармацевтического рынка становится, с одной стороны, наличие большого количества лекарственных средств, с другой, дефицит информации о роли и месте гинекологических препаратов в лечении воспалительных заболеваний женской половой сферы, которые являются самой распространенной патологией в акушерско-гинекологической практике [3].

В настоящее время фармацевтический рынок обладает достаточно обширной базой лекарственных препаратов в виде суппозиториев, кремов, таблеток и прочих лекарственных форм, позволяя тем самым иметь выбор в способе применения и лечения патологических процессов. Такое многообразие препаратов позволяет применять их для снятия различных симптомов и лечения разного рода воспалений.

Несмотря на то, что суппозитории являются одной из самых популярных форм для лечения воспалений органов малого таза, ассортимент препаратов синтетического происхождения на порядок превосходит препараты на основе растительного лекарственного сырья.

Цель работы – разработка состава и технологии вагинальных свечей с противовоспалительным эффектом на основе фитоэкстрактов.

Для достижения поставленной цели необходимо опираться на решение следующих задач:

1. Обзор литературных источников по данной патологии.
2. Анализ существующих на фармацевтическом рынке противовоспалительных лекарственных средств.
3. Разработка состава и технологии вагинальных свечей с противовоспалительным эффектом на основе фитоэкстрактов.
4. Контроль качества разработанной лекарственной формы.

Материалы и методы. Материалом исследования являются вагинальные свечи с противовоспалительным эффектом на основе фитоэкстрактов.

В ходе написания статьи были использованы следующие методы:

- анализ статистических данных;

- сравнение;
- разработка лекарственной формы.

В последние годы фармацевтический рынок предлагает достаточно широкий ассортимент лекарственных препаратов для купирования и лечения воспалений органов малого таза.

Несмотря на кардинальную разницу между видом введения лекарственного вещества парентеральные и ректальные лекарственные формы характеризуются практически идентичной биологической доступностью. Вместе с тем частота развития побочных эффектов не зависит от лекарственной формы препарата.

Для вагинальных лекарственных препаратов наиболее часто встречающейся формой являются суппозитории – 41,9 %. Кремы составляют 19,4 %, таблетки – 12,9%, капсулы – 9,7%. Гели составляют 3,3 % от ассортимента фармацевтического ранка ВЛП (рис.) [1].

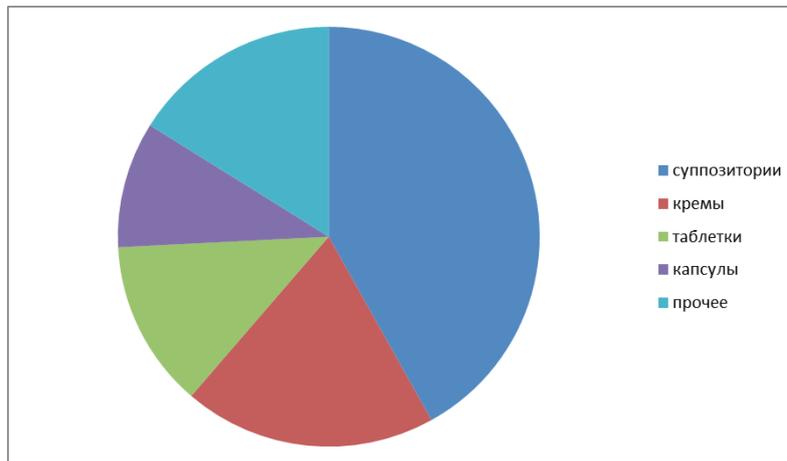


Рисунок. Вагинальные лекарственные формы

По данным рисунка можно сделать вывод, что спектр использования лекарственных форм достаточно разнообразен и предпочтение отдается непосредственно той лекарственной форме, которая наиболее комфортна и оптимальна для лечения конкретного вида заболевания.

Результаты и обсуждения. Суппозитории – твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы. Суппозитории применяют для введения в полости тела. В зависимости от пути введения различают суппозитории ректальные, вагинальные и палочки [4].

В качестве лекарственной формы были выбраны суппозитории исходя из их преимуществ, таких как:

- снижение частоты аллергических реакций;
- уменьшение или отсутствие побочного действия активных веществ и вспомогательных компонентов;
- независимое качество всасывания;
- возможность индивидуального, самостоятельного использования.

Основные требования, предъявляемые к суппозиториям:

- твердость при комнатной температуре;
- плавление при температуре не выше 37 °С;
- суппозитории должны отдавать лекарственные вещества;
- одинаковая форма, размер и масса;
- однородность на срезе;
- переход из твердой в жидкую фазу;
- достаточная вязкость при плавлении или растворении.

В качестве действующих веществ были выбраны следующие вещества: экстракт красавки, экстракт шалфея и экстракт календулы.

Экстракт красавки – средство растительного происхождения. Содержит в своем составе 1,4-1,6 % алкалоидов, атропин, гиосциамин, скополамин, которые блокируют м-холинорецепторы и препятствуют связыванию с ними ацетилхолина, который является медиатором парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Вещества уменьшают секрецию пищеварительных, бронхиальных, слезных, потовых желез. Расслабляет гладкие мышцы и вызывает спазм желчевыводящих и мочевыводящих путей, обладает противовоспалительной, антибактериальной активностью и широко применяется в производстве [2].

Экстракт шалфея – применение в гинекологии из-за наличия растительного аналога эстрогена, который выполняет функции стимуляции работы яичников, способствует увеличению роста тканей эндометрия, налаживает менструальный цикл, восстанавливает баланс гормонов, регулирует процесс снабжения кровью матки и яичников и укрепляет иммунную систему [2].

Экстракт календулы – благодаря ликопину и каротиноидам в своем составе экстракт обеспечивает высокую биологическую активность, восстановление внешних покровов тканей и слизистых оболочек, стимулирует выработку витамина А непосредственно в организме. Еще один компонент экстракта – натуральные кумарины обладают обезболивающим,

противовоспалительным действием. Флавоноиды снимают спазмы, дезинфицируют, подавляют вредные патогенные микроорганизмы [2].

В процессе изготовления лекарственной формы был проведен контроль качества (Таблица).

Таблица – Показатели оценки качества изготовленной лекарственной формы

№ п/п	Показатели оценки качества	Данные об изготовленной лекарственной форме	Соответствие требованиям НД
1	Органолептический контроль	Суппозитории имеют одинаковую форму, на продольном срезе отсутствуют вкрапления. Цвет бежевый	Соответствует
2	Однородность	Механических включений не выявлено	Соответствует
3	Температура плавления	37°C	Соответствует
4	Время полного растворения	Не превышает 15 мин	Соответствует

По данным таблицы можно сделать вывод, что изготовленная лекарственная форма соответствует всем требованиям, установленным нормативной документацией.

Заключение. В процессе данных исследований была предложена лекарственная форма – суппозитории.

Было выявлено, что основными и наиболее востребованными формами являются суппозитории, капсулы, мази, таблетки, гели, кремы, которые являются важнейшей составной частью комплексной терапии.

В технологии суппозиториев использовались экстракты красавки, шалфея и календулы – восстанавливающие слизистые оболочки, обладающие противовоспалительным действием, снижающие спазм.

Компоненты были выбраны в результате изучения их физико-химических свойств и характера применения.

Лекарственные препараты, зарекомендовавшие себя на рынке и пользующиеся спросом у потребителей, в основном представлены веществами синтетического происхождения. Эти факторы повлияли на выбор лекарственной формы, в состав которой входят только компоненты растительного происхождения.

Конечным этапом стало осуществление контроля качества разработанной лекарственной формы в соответствии с нормативной документацией.

Готовая лекарственная форма отвечает всем перечисленным показателям качества. Бежевый цвет суппозиториям придает входящее в состав кокосовое масло. Суппозитории имеют одинаковый размер, форму, не имеют механических включений, на продольном срезе отсутствуют вкрапления, температура плавления не превышает 37 °С.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.39 Готовые лекарственные формы

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е. А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы // РМЖ. 2002. N 4. С.206.
2. Справочник Видаль «Лекарственные препараты России»: сайт URL: <https://www.vidal.ru/> (Дата обращения: 12.02.2023)
3. Аюпова Г. В., Федотова А. А., Бондаренко К. Р. [и др.]. Средства вагинального применения для профилактики и лечения нарушений экосистемы женских урогениталиев // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012. Т. 14. N 5-2. С. 315-319.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF VAGINAL CANDLES WITH ANTI-INFLAMMATORY EFFECT BASED ON PHYTOEXTRACTS

Sycheva A.A., 4th year student

Scientific supervisor: Timoshenko E.Yu., senior lecturer

Belgorod State National Research University

85 Pobedy Str., Belgorod, 308009, Russian Federation

E-mail: 1379037@bsu.edu.ru, timoshenko@bsu.edu.ru

This paper discusses the possibilities of developing the composition and technology of vaginal candles with an anti-inflammatory effect based on phytoextracts. Anti-inflammatory drugs existing on the pharmaceutical market have been analyzed, and various options for manufacturing a dosage form using extracts of belladonna, calendula and sage have been proposed. During the manufacture of the dosage form, quality control was carried out.

Keywords: *suppositories, extract, belladonna, calendula, sage, inflammation.*

REFERENCES

1. Nasonov E. L. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: therapeutic prospects // RMZH. 2002. N4. P.206 (In Russ).
2. Vidal Handbook «Medicines of Russia»: website. Available at: <https://www.vidal.by/> (Accessed: 12.02.2023) (In Russ)
3. Ayupova G. V., Fedotova A. A., Bondarenko K. R. [et al.] Means of vaginal use for the prevention and treatment of violations of the ecosystem of female urogenitalia // Izvestiya Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2012. Vol. 14. N 5-2. P. 315-319. (In Russ)

УДК 615.32

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ, ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО И ЭЛЕУТЕРОКОККА КОЛЮЧЕГО

Тоцкая Я.В., маг. 1 года обучения (ORCID: 0000-0003-0814-8379)

Руководитель: Абросимова О.Н., канд. фарм. н., доцент (0000-0002-0274-0139)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: ytotskaya@inbox.ru

Проведено исследование основных числовых показателей и фитохимический анализ родиолы розовой корневищ, лимонника китайского плодов и элеутерококка колючего корней для определения возможности использования в качестве растительной субстанции в производстве готовой лекарственной формы.

Ключевые слова: *родиола розовая корневища, лимонник китайский плоды, элеутерококк колючий корни, лекарственное растительное сырье, качественные реакции, фитохимический анализ.*

Одной из актуальных проблем в современной медицине считается проблема повышения неспецифической резистентности организма, которая связана с вредным воздействием факторов физической, химической или биологической природы на современном этапе развития общества, что обуславливает актуальность разработки новых адаптогенных средств [1].

Перспективным направлением является исследование адаптогенных свойств родиолы розовой, элеутерококка колючего и лимонника китайского, которые имеют многолетний опыт использования в качестве тонизирующих средств, усиливающих процессы возбуждения в структурах головного мозга и рефлекторную деятельность.

Родиолы розовой корневища (*Rhodiola roseae rhizomata*) – официальный вид лекарственного растительного сырья (ЛРС), широко используемый в медицине в разных странах мира. Обладает ярко выраженными стимулирующими и адаптогенными свойствами.

Родиолы розовой корневища содержат широкий класс биологически активных веществ (БАВ), основными группами которых являются фенолоспирты и гликозиды, терпеноиды, коричный спирт и коричный альдегид, а также флавоноиды и другие ароматические соединения. Корни и корневища родиолы относят к сырью, богатому серосодержащими и фенольными соединениями, в составе которого преобладают флавоноиды [2, 4].

Лимонника китайского плоды (*Schisandrae chinensis fructus*) содержат терпеноиды, фенилпропаноиды, тритерпеновые сапонины, гликозиды, углеводы, аминокислоты и фуранокумарины. Действующие вещества лимонника, а именно кислоты и витамины, являются физиологическим антагонистом лекарственных средств снотворного действия и препаратов, угнетающих ЦНС (в том числе барбитуратов, транквилизаторов, противоэпилептических, седативных средств, нейролептиков). Усиливают действие психостимуляторов и analeптиков [3].

Элеутерококка колючего корни (*Eleutherococci senticosi radices*) содержат в своем составе элеутероиды, некоторые из которых относятся к тритерпеновым сапонином и являются гликозидами олеаноловой кислоты, производные кумарина, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды, полисахариды, эфирные и жирные масла и др. Экстракт элеутерококка стимулирует центральную нервную систему, повышает умственную и физическую трудоспособность, применяют при астенических состояниях, неврозах, артериальной гипотензии [4, 5].

Целью данной работы является проведение фитохимического анализа и определение числовых показателей родиолы розовой корневищ, лимонника китайского плодов и элеутерококка колючего корней для установления подлинности и степени чистоты сырья.

Материалы и методы. В исследовании использовали фасованное сырье: родиолы розовой корневища (Здравница травника Гордеева М.В., Россия), лимонника китайского плоды (интернет -магазин Tik-shop, Россия), элеутерококка колючего корень (ООО «Травы Горного Крыма», Россия).

Измельченность сырья и содержание посторонних примесей (электромагнитный ситовой шейкер RP-200-N (C.I.S.A., Испания)), общая зола в лекарственном растительном сырье (ЛРС) (электропечь лабораторная муфельная LOIP LF-7/13-G1 (LOIP, Россия)), остаточная влажность (влагомер термогравиметрический инфракрасный MA-150 (SARTORIUS, Германия)), содержание экстрактивных веществ в ЛРС – определяли по методикам, описанным в Государственной Фармакопее XIV издания [6].

Результаты и обсуждение. Первый этап научно-исследовательской работы заключался в определении основных числовых показателей и проведении фитохимического анализа ЛРС с целью подтверждения доброкачественности и наличия основных биологически активных веществ (БАВ). Для исследования были использованы фармакопейные методики [6]. Результаты представлены в таблицах 1, 2 и 3 соответственно.

Таблица 1 – Основные числовые показатели родиолы розовой корневищ

№ п/п	Числовые показатели	Требования НД (ФС.2.5.0037.15)	Опытные данные
1.	Измельченность	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм	Не более 11,4 %
		Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,355 мм	Не более 9,6 %
2.	Содержания посторонних примесей	Другие части растения (листья, стебли, в том числе отделенных при анализе) – не более 4 %	-
		Органическая примесь – не более 1 %	-
		Минеральная примесь – не более 3 %	-
3.	Зола общая	Не более 8 %	Не более 2,75 %
4.	Влажность	Не более 12 %	Не более 5,71 %
5.	Экстрактивные вещества, извлекаемые 70 % этилового спирта	-	Не менее 65 %

Таблица 2 – Основные числовые показатели лимонника китайского плодов

№ п/п	Числовые показатели	Требования НД (ФС.2.5.0017.15)	Опытные данные
1.	Измельченность (после предварительного измельчения)	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм	Не более 8,4 %
		Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,355 мм	Не более 24,3 %
2.	Содержания посторонних примесей	Плоды подгоревшие и поврежденные – не более 4 %	-
		Другие частицы растения – не более 1 %	-
		Минеральная примесь – не более 0,5 %	-
3.		Органическая примесь – не более 0,5 %	-
4.	Зола общая	Не более 6 %	Не более 4,6 %
5.	Влажность	Не более 12 %	Не более 10,1 %
6.	Экстрактивные вещества, извлекаемые 70 % спиртом этиловым	-	Не менее 60 %

Таблица 3 – Основные числовые показатели элеутерококка колючего корней

№ п/п	Числовые показатели	Требования НД (ФС.2.5.0017.15)	Опытные данные
1.	Измельченность	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм	Не более 10,6 %
		Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,355 мм	Не более 13,7 %
2.	Содержания посторонних примесей	Остатки стеблей – не более 1,5 %.	-
		Потемневшие в изломе корни – не более 3 %	-
		Минеральная примесь – не более 1 %	-
		Органическая примесь – не более 1 %	-
3.	Зола общая	Не более 8 %	Не более 3,73 %
4.	Влажность	Не более 14 %.	Не более 8,17 %
5.	Экстрактивные вещества, извлекаемые 70 % спиртом этиловым	-	Не менее 65 %

Наличие флавоноидов и сапонинов в выбранном сырье подтверждали качественными реакциями. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Качественные реакции на флавоноиды и сапонины в исследуемом сырье

Группа веществ	Качественный анализ	Ожидаемая реакция	Аналитический эффект	Фото
Сырье – Элеутерококк колючий корни				
Флавоноиды	Реакция с хлоридом железа (III)	Зеленое окрашивание и осадок	Темно-зеленое окрашивание	
	Реакция с раствором аммиака	Желтое окрашивание	Желтое окрашивание	
	Реакция с ацетатом свинца среднего	Ярко-желтый осадок	Слабый ярко-желтый осадок	
Сырье – Родиола розовой корневища, лимонника китайского плоды				
Сапонины	Реакция с ацетатом свинца среднего	Образование осадка	Образование белого осадка (лимонник), коричневого осадка (родиола)	
	Реакция с 10%-м раствором нитрата натрия и концентрированной серной кислотой	Кроваво-красное окрашивание	Красное окрашивание (родиола), красно-коричневое окрашивание (лимонник)	
	Реакция на пенообразование с соляной кислотой и гидроксидом натрия	Образуется пена	Образуется слабая пена (для родиолы и лимонника)	

Заключение. Результаты, полученные при проведении фитохимического анализа и определения числовых показателей качества, подтверждают подлинность и доброкачественность сырья, используемого на последующих этапах разработки лекарственного средства.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркова Т. П. Иммуностропные препараты и адаптогены // РМЖ. 2019. Т. 27. N 8-1. С. 60-64..
2. Перинская Ю. С., Саканян Е. И. Современное состояние и перспективы разработки лекарственных средств на основе корневищ с корнями родиолы розовой (*Rodiola rosea* L.) // Химико-фармацевтический журнал. 2014. N8. С. 28-32.
3. Кротова И. В., Ефремов А. А. Исследование химического состава плодов лимонника китайского // Химия растительного сырья. 1999. N4. С. 131-133.
4. Белозерова Л. И., Хадарцев А. А., Платонов В. В. Сравнительная характеристика химического состава женьшеня, элеутерококка и родиолы розовой // Вестник новых медицинских технологий. 2017. N4. С. 11-24.
5. Кузнецов К. В., Горшков Г. И. Элеутерококк колючий – адаптоген, стимулятор функции организма животных и иммуномодулятор // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. N11. С. 477-485.

6. Государственная Фармакопея РФ XIV изд. Т.1. URL: <http://femb.ru/fembpharmacopea.php> (Дата обращения: 03.02.2023)

SUMMARY

DETERMINATION OF QUALITY INDICATORS OF RHODIOLA ROSEA, SCHISANDRA CHINENSIS AND ELEUTHEROCOCCUS SENTICOSUS

Totskaya Y.V., 1st year undergraduate student (ORCID: 0000-0003-0814-8379)

Scientific supervisor: Abrosimova O.N., Cand. of Pharmaceutical Science, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-0274-0139)
Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: ytotskaya@inbox.ru

A study of the main numerical indices and phytochemical analysis of rhodiola rosea rhizomes, schisandra chinensis fruits and eleutherococcus senticosus roots to determine the possibility of using as a plant substance in the production of the finished dosage form.

Keywords: *rhodiola rosea rhizomes, schisandra chinensis fruits, eleutherococcus senticosus roots, medicinal plant raw materials, qualitative reactions, quantitative determination, phytochemical analysis.*

REFERENCES

1. Markova T. P. Immunotropic drugs and adaptogens //RMJ. 2019. N.8. P. 60-64. (In Russ)
2. Perinskaya Y. S., Sakanyan E. I. The current state and prospects of the development of medicines based on rhizomes with roots of Rhodiola rosea (Rodiola rosea L.) // Chemico-pharmaceutical journal. 2014. N 8. P. 28-32. (In Russ)
3. Krotova I. V., Efremov A. A. Investigation of the chemical composition of Schisandra chinensis fruits // Chemistry of vegetable raw materials. 1999. N 4. P. 131-133. (In Russ)
4. Belozeroва L. I., Khadartsev A. A., Platonov V. V. Comparative characteristics of the chemical composition of ginseng, eleutherococcus and rhodiola rosea // Bulletin of new medical technologies. 2017. N. 4. P. 11-24. (In Russ)
5. Kuznetsov K. V., Gorshkov G. I. Eleutherococcus senticosus – adaptogen, stimulator of animal body function and immunomodulator // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2016. N 11. P. 477-485. (In Russ)
6. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. T.1. Available at: <http://femb.ru/fembpharmacopea.php> (Accessed 03.02.2023)(In Russ)

УДК 004.942

ЦИФРОВИЗАЦИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ И ФАРМАЦЕВТИКЕ

Трофимова Д.А., студ. 1 курса

Руководитель: Недосекова Т.С., кандидат технических наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: trofimova.darya@spcru.ru

В данной работе рассматриваются новые концепции развития здравоохранения и фармации с использованием цифровизации: системы сенсоров смогут собирать информацию о состоянии здоровья пациентов, умная таблетка дополнит их информацией, полученной внутри организма, достижения аддитивных и биомедицинских технологий будут способствовать развитию бионического моделирования, 3d-печати тканей и органов, что позволит сохранить здоровье и спасти жизни огромному числу людей.

Ключевые слова: *цифровые двойники, здравоохранение, интернет вещей.*

На сегодняшний день активно развивается цифровизация, которая внедряется практически в каждую отрасль человеческой жизни.

Современная экономическая ситуация характеризуется началом четвертой промышленной революции, в рамках которой создаются цифровые «умные» предприятия, оснащаемые киберфизическими системами. Такие предприятия позволяют осуществлять персонализированное «кастомизированное» производство конкурентоспособной на отечественном и мировом рынке продукции.

Специалисты утверждают, что использование цифровых моделей способно значительно упростить и ускорить исследования, обеспечить их доступность и качество без значительных затрат. Однако цифровая модель не позволяет отследить параметры моделируемого объекта в период его работы, то есть невозможно рассчитать влияние внешних факторов на работу этого объекта в процессе эксплуатации. В отличие от цифровой модели цифровой двойник продолжает отображать все изменения в состоянии объекта. Это возможно благодаря технологии интернета вещей (Internet Of

Things – IoT) – системы объединенных компьютерных сетей и подключенных физических объектов (вещей) со встроенными датчиками и программным обеспечением для сбора и обмена данными, с возможностью удаленного контроля и управления в автоматизированном режиме, без участия человека.



Рисунок 1. Индустриальный Интернет IIoT (Industrial IoT)

В здравоохранении цифровые двойники находят многообразное применение, например, создание цифрового двойника здоровья, моделирование патологических процессов, создание онлайн-сервисов для постоянного наблюдения за пациентами, причем цифровой двойник должен полностью воспроизводить функциональность объекта, на который он нацелен.

В конце марта 2022 года Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина) сообщил о создании цифрового двойника шеи для эффективного планирования операций на щитовидной железе. «Цель нашего исследования – воспроизвести биомеханику шеи в нормальном и послеоперационном состояниях с использованием метода конечных элементов, чтобы прогнозировать последствия различных операций. Мы создали виртуальную антропоморфную модель шеи человека и, в настоящее время, исследуем ее биомеханику после различных вариантов удаления щитовидной железы», – рассказывает один из авторов проекта, биомедицинский инженер Артур Овсепьян.

Из данных компьютерной и магнитно-резонансной томографий учеными была сгенерирована компьютерная модель, которая содержит 79 анатомических структур шеи, включая опорно-двигательный аппарат, органы и фасции. Сегментация информации проводилась с экспертами в области медицинской визуализации и топографической анатомии. Сгенерированные модели позволяют описывать динамические явления в шейном отделе позвоночника и получать широкий спектр анатомических объектов, которые недоступны классическим методам изучения анатомии.

В конце мая 2022 года в НЦМУ «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» первого МГМУ имени Сеченова сообщили о создании цифрового двойника сердца человека. Эта разработка позволяет моделировать различные ситуации, к примеру, анализировать, что случится с уровнем давления при изменении различных показателей состояния организма. Основным преимуществом цифрового двойника сердца является возможность отслеживать все изменения в режиме реального времени. «Особенность системы в различных, говоря простым языком, «уровнях сложности», где самые базовые закономерности прописаны известными или разработанными уравнениями, а более сложные закономерности могут быть реализованы с помощью самого современного математического арсенала, включая машинное обучение и обработку больших данных. В настоящее время ведётся работа именно над усложнением системы. Мы ищем пути интеграции как можно большего числа физиологических алгоритмов в модель», – рассказал директор института персонализированной медицины Сеченовского университета Минздрава России Филипп Копылов.

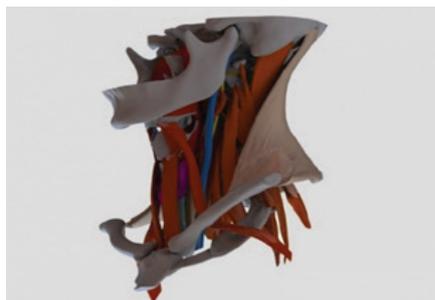


Рисунок 2. Цифровая модель анатомических структур шеи человека

Цифровые двойники органов и систем органов применяются для изучения физиологических процессов в трудно воспроизводимых условиях и исследования особенностей работы организма при сложных заболеваниях. Использо-

ние цифровых двойников позволяет без вреда для здоровья проводить тестирование новых лекарственных средств и медицинских устройств, упростить подбор качественного индивидуального лечения и сократить количество нежелательных осложнений.

Финансируемый ЕС проект Neurotwin намерен разработать цифровой двойник мозга для прогнозирования эффектов стимуляции при лечении неврологических расстройств. Так, например, около трети больных эпилепсией лекарства не помогают. Было показано, что неинвазивная стимуляция, при которой электрические токи безболезненно доставляются в мозг, помогает уменьшить частоту и интенсивность приступов. Но технология все еще довольно новая и нуждается в доработке, именно здесь будет максимально эффективен цифровой двойник мозга пациента с эпилепсией. Чтобы его создать, команда Neurotwin берет около получаса данных МРТ и около 10 минут показаний ЭЭГ и строит компьютерную модель. Neurotwin планирует запустить клиническое испытание и создать цифровых двойников примерно 60 пациентов с болезнью Альцгеймера, которые получают лечение стимуляцией мозга, оптимизированное индивидуально для них. Второе клиническое исследование охватит пациентов с резистентной к лечению фокальной эпилепсией. Оба испытания являются проверкой концепции.

Ученые из шведского Линчёпингского университета занимаются сопоставлением РНК больных ревматоидным артритом мышцей с цифровым двойником этих цепочек. Они определяют клетки с активными генами, которые становятся целями препаратов, чтобы отыскать самые эффективные по действию лекарства и рассчитать их дозы. Цель заключается в том, чтобы персонализировать диагностику и лечение человека с помощью копий его РНК.

Исследователи из американского штата Оклахома работали с системой анализа Ansys над созданием цифрового двойника для улучшения доставки лекарств в легкие. Ученые обнаружили, что только около 20% препаратов попадают в целевые области легких. Цифровые двойники позволили исследователям изменить размер частиц и характеристики состава препаратов, чтобы повысить эффективность доставки до 90%.

Цифровые двойники также способны сканировать и моделировать тело человека, к примеру, американская платформа Gemini Digital Twin – позволяет сканировать все тело за 15 минут без радиационного излучения, используя модели вычислительной физики, которые более точны, чем обычная магнитно-резонансная томография. Q Bio также работает над улучшением этих моделей, используя данные о генетике, анатомии, образе жизни и историях болезни пациентов.

К тому же цифровые двойники создаются и для медицинских организаций для повышения эффективности их работы. Цифровой двойник может помочь с оптимизацией загрузки конечного фонда, расписания врачей, организацией безопасной среды.



Рисунок 3. Использование цифровых двойников в медицине

В рамках подобной системы предполагается внесение всех диагнозов и состояния здоровья в цифровой профиль пациента, что позволит формировать программы профилактики и сопровождения. Это поможет врачам сократить занятость врачей, так как система сама способна предлагать алгоритмы, необходимые для сопровождения пациента. Кроме того, цифровые двойники смогут тестировать сочетания различных лекарств и экспериментировать с назначенной терапией, исключая риски и врачебные ошибки.

Цифровые двойники облегчают работу сотрудникам службы поддержки. Графическая база данных американской компании TigerGraph позволяет объединять данные о здоровье пациентов из различных источников, что сокращает время обработки вызовов call-центров на 10% и экономит сотни миллионов долларов.

На сегодняшний день в России ведется учет сведений о сети медицинских организаций на основе технологии цифровых двойников – более 96 тысяч медицинских организаций имеет цифровой профиль, включающий виды деятельности, кадровое обеспечение, оснащение оборудованием и осуществляемой деятельности. Использование технологий цифровых двойников для клинических рекомендаций, порядков и стандартов оказания медицинской помощи обеспечит медицинского работника нужной ему ежедневно информацией в цифровой форме, стимулируя массовое применение цифровых технологий.

Цифровые двойники цепочек поставок позволят организациям здравоохранения моделировать процессы, чтобы лучше понимать, как планировать ресурсы и закупки оборудования, а также препаратов. Недавний опрос исследовательской компании Accenture подтвердил, что 87% руководителей сферы здравоохранения признают пользу цифровых двойников в рамках стратегических партнерских отношений.

Также элементом системы цифровых двойников в здравоохранении является интернет медицинских вещей (Internet of Medical Things – IoMT), который представляет собой совокупность умных устройств, программных обеспечений,

систем здравоохранения и отдельных смарт-услуг. Эксперты выделяют следующие варианты его использования в здравоохранении:

- **Удаленное наблюдение за состоянием пациента** – ИОМТ помогает следить за состоянием оборудования в палатах, мониторить состояние тяжелых больных с помощью специальных датчиков. Такие устройства отслеживают и контролируют здоровье пациентов с момента их поступления в больницу, собирают и обновляют данные о них. Это экономит время и ресурсы медицинского персонала. Приборы, которые применяются в больницах, чаще всего размещаются на кроватях, например, особые сенсоры, которые предупреждают пролежни у тяжелых больных. Они измеряют давление на матрас и помогают правильно перераспределить его. Также существуют устройства, которые отслеживают частоту сердечных сокращений, дыхания. Они отслеживают показатели жизнедеятельности пациентов и оповещают медицинских работников, если происходят критические изменения.

- **Диагностика и лечение заболеваний** – к примеру, изменения в процессах диагностирования заболеваний затронули такую широко распространенную процедуру, как рентгенография. Внедряемые решения позволяют отказаться от использования пленок в пользу цифрового рентгена, что позволяет передавать изображение по беспроводным каналам связи на компьютер врача-рентгенолога, а сама процедура стала намного информативнее и безопаснее.

Следующим этапом будет автоматическая постановка диагноза с помощью ML-технологии. Ее предполагается использовать в офтальмологии для определения отдельных видов болезней по снимкам сетчатки глаза, интонациям голоса человека, а также электрическим свойствам кожи человека, которые меняются в зависимости от степени потоотделения.

- **Усовершенствованное управление лекарственными средствами** – новые формы рецептурных лекарств – это одно из самых захватывающих достижений в медицине, которое произошло благодаря ИОМТ. Чтобы быть уверенным, что назначенная терапия хорошо воспринимается организмом, цифровая медицина разработала Proteus Discover, систему, состоящую из умной таблетки, которая активируется, как только достигнет желудка, специального пластыря на живот с датчиком и загружаемого на смартфон приложения, которое записывает и обрабатывает данные, передаваемые датчиком. Эти данные передаются врачам в режиме реального времени. Это позволяет намного качественнее фиксировать информацию о состоянии пациента и изучить индивидуальную реакцию на назначенную терапию.

Согласно прогнозам аналитиков, здравоохранение – это самый быстрорастущий сегмент ИОМТ. Устройства, гаджеты и умные системы при этом призваны не заменить врачей и медсестер, а облегчить и оптимизировать их работу. Фармацевтика в настоящее время также является одним из наиболее перспективных рынков, переживающих цифровую трансформацию. Под влиянием новых вызовов компании вынуждены делать ставку на клиентоориентированность, быстро меняя подходы к взаимодействию с потребителями, врачами и фармацевтами.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.01.00 Общие вопросы медицины и здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Цифровой двойник сердца / М. Н. Крамм, О. Е. Безбородова, О. Н. Бодин, А. В. Светлов // Измерение. Мониторинг. Управление. Контроль. 2021. N 1(35). С. 73-84. DOI 10.21685/2307-5538-2021-1-9
2. Ovsepyan A. L. et al. Biomechanical analysis of the cervical spine segment as a method for studying the functional and dynamic anatomy of the human neck // Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger. 2022. Vol. 240. P. 151856 DOI: 10.1016/j.aanat.2021.151856)
3. Заболотная Н. В. Цифровизация здравоохранения: достижения и перспективы развития / Н. В. Заболотная, И. Н. Гатилова, А. Т. Заболотный // Экономика. Информатика. 2020. Т. 47. N 2. С. 380-389. DOI 10.18413/2687-0932-2020-47-2-380-389.
4. Интернет вещей в медицине // Tadviser: сайт. URL: https://www.tadviser.ru/index.php/Статья:Интернет_вещей_в_медицине (Дата обращения 22.02.2023)
5. Промышленный интернет вещей // Tadviser: сайт. URL: [https://www.tadviser.ru/index.php/Статья:ИоТ_-_Industrial_Internet_of_Things_\(Промышленный_интернет_вещей\)](https://www.tadviser.ru/index.php/Статья:ИоТ_-_Industrial_Internet_of_Things_(Промышленный_интернет_вещей)) (Дата обращения 22.02.2023)
6. Sahli-Costabal F. et al. Classifying drugs by their arrhythmogenic risk using machine learning // Biophysical journal. 2020. Vol. 118, N 5. P. 1165-1176. DOI: 10.1016/j.bpj.2020.01.012
7. Лаврентьева А. Цифровизация в здравоохранении и фармацевтической отрасли-QUO VADIS? // Ремеднум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2018. N S13. С. 202–209
8. Панфилова Е. Е. Ключевые тенденции развития фармацевтической отрасли в условиях цифровизации // Московский экономический журнал. 2021. N1. С. 305-319.
9. Чеснокова Н. Н., Кононова С. В. Применение информационных технологий в фармацевтическом консультировании // Ремеднум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2019. N6. С. 34-37.
10. Ефименко Е. П., Федотова Е. Б. Цифровизация в фармацевтической отрасли // Экономика и бизнес: теория и практика. 2022. N. 5-1. С. 251-254. DOI: 10.24412/2411-0450-2022-5-1-251-254
11. Балакин К. В., Айгинин А. А., Иващенко А. А. Российская фармацевтическая отрасль в горизонте 2030. Аналитический обзор. Москва: МИФИ, Биофармацевтический кластер «Северный». 2021. 62 с.
12. Кривцов А. И. и др. Влияние цифровизации на развитие фармацевтической промышленности // Интеллект. Инновации. Инвестиции. 2019. N 3. С. 19–26. DOI: 10/25198/2077-7175
13. Амелин С. В., Щетинина И. В. Организация производства в условиях цифровой экономики // Организатор производства. 2018. Т.26. N 4. С. 7-18.

14. IoT в медицине: как Интернет вещей совершенствует сферу здравоохранения // Tallinn Mhealth: сайт. URL: <https://tallinn.mhealth.events/article/iot-v-meditsine-kak-internet-veshchey-sovershenstvuet-sferu-zdravookhraneniya-97414> (Дата обращения 23.02.2023)

15. Погонцева Е. Цифровые двойники меняют здравоохранение // Evercare. URL: <https://evercare.ru/news/virtualnye-bliznecy-kak-cifrovye-dvoyniki-menyayut-zdravookhranenie> (Дата обращения 23.02.2023)

SUMMARY

DIGITALIZATION IN HEALTHCARE AND PHARMACEUTICALS

Trofimova D.A., 1st year student

Scientific supervisor: **Nedosekova T.S.**, Cand. of Technical Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: trofimova.darya@spcpcu.ru

In this work we discuss new concepts of healthcare and pharmacy development using digitalization: sensor systems will be able to collect information about the health status of patients, a smart tablet will supplement them with information obtained inside the body, the achievements of additive and biomedical technologies will contribute to the development of bionic modeling, 3d printing of tissues and organs, which will preserve health and save the lives of a huge number of people.

Keywords: *digital twins, healthcare, Internet of things.*

REFERENCES

1. Cifrovoy dvojniki serdca / M. N. Kramm, O. E. Bezborodova, O. N. Bodin, A. V. Svetlov // Izmerenie. Monitoring. Upravlenie. Kontrol'. 2021. N 1(35).P. 73-84. DOI 10.21685/2307-5538-2021-1-9 (in Russ)
2. Ovsepyan A. L. et al. Biomechanical analysis of the cervical spine segment as a method for studying the functional and dynamic anatomy of the human neck // Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger. 2022. Vol. 240. P. 151856 DOI: 10.1016/j.aanat.2021.151856 (in Russ)
3. Zabolotnaya N. V. Cifrovizaciya zdravoohraneniya: dostizheniya i perspektivy razvitiya / N. V. Zabolotnaya, I. N. Gatilova, A. T. Zabolotnyj // Ekonomika. Informatika. 2020. T. 47, N 2. P. 380-389. DOI 10.18413/2687-0932-2020-47-2-380-389. (in Russ)
4. Internet of Medical Things // Tadviser: website. Available at: https://www.tadviser.ru/index.php/Статья:Интернет_вещей_в_медицине (Accessed 22.02.2023)
5. Industrial Internet of Things // Tadviser: website. Available at: [https://www.tadviser.ru/index.php/Статья:ИИТ_-_Industrial_Internet_of_Things_\(Промышленный_интернет_вещей\)](https://www.tadviser.ru/index.php/Статья:ИИТ_-_Industrial_Internet_of_Things_(Промышленный_интернет_вещей)) (Accessed 22.02.2023) (in Russ)
6. Sahli-Costabal F. et al. Classifying drugs by their arrhythmogenic risk using machine learning // Biophysical journal. 2020. Vol. 118, N 5. P. 1165-1176. DOI: 10.1016/j.bpj.2020.01.012
7. Lavrentieva A. Digitalization in healthcare and pharmaceutical industry-QUO VADIS? // Remedium. Magazine about the Russian market of medicines and medical equipment. 2018. N S13. P. 202-209 (In Russ)
8. Panfilova E. E. Key trends in the development of the pharmaceutical industry in the context of digitalization // Moscow Economic Journal. 2021. N 1. P. 305-319. (In Russ)
9. Chesnokova N. N., Kononova S. V. Application of information technologies in pharmaceutical consulting // Remedium. Magazine about the Russian market of medicines and medical equipment. 2019. N6. P. 34-38. (In Russ)
10. Efimenko E. P., Fedotova E. B. Cifrovizaciya v farmacevticheskoj otrasli // Ekonomika i biznes: teoriya i praktika. 2022. N. 5-1. P. 251-254. DOI: 10.24412/2411-0450-2022-5-1-251-254. (In Russ)
11. Balakin K. V., Aiginin A. A., Ivashchenko A. A. The Russian pharmaceutical industry in the horizon 2030. Analytical review. Moscow: MEFPI, Biopharmaceutical cluster «Severny». 2021. 62 p. (In Russ)
12. Krivtsov A. I. et al. The impact of digitalization on the development of the pharmaceutical industry // Intelligence. Innovation. Investment. 2019. N3. P. 19-26. DOI: 10/25198/2077-7175 (In Russ)
13. Amelin S. V., Shchetinina I. V. Organization of production in the digital economy // Organizer of production. 2018. Vol.26. N. 4. P. 7-18. (In Russ)
14. IoT in medicine: how the Internet of Things improves the healthcare sector // Tallinn Mhealth: website. Available at: <https://tallinn.mhealth.events/article/iot-v-meditsine-kak-internet-veshchey-sovershenstvuet-sferu-zdravookhraneniya-97414> (Accessed 23.02.2023). (in Russ)
15. Pogonцева E. Digital Doubles are changing healthcare // Evercare: website. Available at: <https://evercare.ru/news/virtualnye-bliznecy-kak-cifrovye-dvoyniki-menyayut-zdravookhranenie> (Accessed 23.02.2023). (In Russ)

УДК 681.5.01

АВТОМАТИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Туруспаева Ж.Ж., студ. 3 курса

Руководитель: **Недосекова Т.С.**, кандидат технических наук, доцент
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
E-mail: turuspaeva2002@mail.ru

В данной работе рассматривается автоматизация всех этапов фармацевтических процессов производства, а также предусматривается программное обеспечение, способствующее ускорению разработке лекарственного препарата и сокращению пакетной документации. Определены преимущества автоматизации и недостатки использования обычного оборудования для фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: *автоматизация, фармацевтическая промышленность, лекарственный препарат, системное обеспечение, надежность, быстрота, эффективность.*

Автоматизация производства, процесс в развитии машинного производства, при котором функции управления и контроля, ранее выполнявшиеся человеком, передаются приборам и автоматическим устройствам [1], что позволяет обеспечить выполнения требований GMP, а также отраслевых стандартов.

Современная медицина на данный момент нуждается в быстром и эффективном массовом производстве, которое могут обеспечить инновационные оборудования, компактная, но в тоже время модульная системное обеспечение, внедренные в ходе автоматизации.

Целью и задачами данной работы является ознакомление с высокотехнологичным оборудованием и системным обеспечением, классификацией, видами автоматизации производства, а также определение возможности их использования в фармацевтической промышленности.

Автоматизация производства подразумевает собой повышение эффективности труда, улучшение качества выпускаемой продукции, создание условий для оптимального использования всех ресурсов производства. Различают ее как частичную, комплексную и полную.

Частичная автоматизация отдельных производственных операций осуществляется в тех случаях, когда управление процессами вследствие их сложности или скоротечности практически недоступно человеку и когда простые автоматические устройства эффективно заменяют его. Частично автоматизируется, как правило, действующее производственное оборудование. По мере совершенствования средств автоматизации и расширения сферы их применения было установлено, что частичная автоматизация наиболее эффективна тогда, когда производственное оборудование разрабатывается сразу как автоматизированное. К частичной автоматизации производства относится также автоматизация управленческих работ.

При комплексной автоматизации производства – участок, цех, завод, электростанция функционируют как единый взаимосвязанный автоматизированный комплекс. Комплексная А. п. охватывает все основные производственные функции предприятия, хозяйства, службы; она целесообразна лишь при высокоразвитом производстве на базе совершенной технологии и прогрессивных методов управления с применением надёжного производственного оборудования, действующего по заданной или самоорганизующейся программе, функции человека при этом ограничиваются общим контролем и управлением работой комплекса.

Полная автоматизация производства – высшая ступень автоматизации, которая предусматривает передачу всех функций управления и контроля комплексно-автоматизированным производством автоматическим системам управления. Она проводится тогда, когда автоматизируемое производство рентабельно, устойчиво, его режимы практически неизменны, а возможные отклонения заранее могут быть учтены, а также в условиях недоступных или опасных для жизни и здоровья человека. [1]

Переход от пробных партий к серийному производству представляет собой трудную задачу. Увеличение масштаба вносит дополнительные сложности, связанные с более высокими требованиями к автоматизации и контролю, а также с необходимостью гарантированного соответствия спецификациям по качеству.

Рассмотрим оборудование и системные обеспечения наиболее известных фирм производителей.

1. Memosens

Технология Memosens совершила революцию в сфере анализа жидкостей. Она обеспечивает преобразование измененного значения в цифровой сигнал и его передачу в преобразователь индуктивным способом, устраняя все проблемы, связанные с воздействием влаги. Благодаря аварийному сигналу при прерывании связи Memosens обеспечивает безопасную передачу данных, благодаря чему повышается надежность точки измерения и процесса в целом. [2]

Memosens CPS72E – эксперт по производственным процессам с высокими требованиями. Его устойчивый к загрязнению электрод сравнения гарантирует стабильность результатов измерения как в токсичных средах, так и в средах с низкой проводимостью. Благодаря цифровой технологии Memosens 2.0 датчик CPS72E сочетает в себе максимальную надежность процесса с простотой эксплуатации. Использование в химической промышленности и в технологических процессах с:

- быстро изменяющимися значениями pH;
- высоким содержанием электродных ядов, таких как H₂S.

Наличие сертификатов ATEX, МЭК Ex, CSA C/US, NEPSI, японский стандарт, INMETRO для использования во взрывоопасных зонах, зонах 0, 1 и 2. [3]

2. Endress+Hauser

Endress+Hauser – базирующаяся в Швейцарии и ведущая деятельность глобально компания по производству измерительной техники и автоматики для технологических процессов и лабораторий. Endress+Hauser производит электронную технику для автоматизации производства, включая средства измерения уровня, расхода, давления и температуры; технику для анализа жидкостей, газов и твёрдых тел; решения по получению данных от средств измерения и системной интеграции. Под брендом Analytik Jena группа продаёт аналитическую технику и биоаналитические системы для лабораторий. [4]

Решения из ассортимента Endress+Hauser обеспечивают:

- Измерение уровня в биореакторе и уровня пены, контроль процесса
- Разделение протенинов в хроматографических блоках
- Аналитическое измерение в лабораторных и промышленных условиях
- Полевые измерительные приборы – простая калибровка
- Конструкция всех измерительных приборов соответствует стандарту ASME BPE

Наши экспертные знания в этой области приведены в [5]

УФ-датчик OUSAF44 контролирует концентрацию продукта в технологических жидкостях. Его выдающаяся производительность фильтра обеспечивает высочайшую

линейность и полную согласованность с лабораторными результатами. Это обеспечивает вас быстрой и надёжной информацией о процессе и увеличивает выход вашего продукта. Вы также получаете выгоду от Easycal – запатентованная система для простой, безжидкой онлайн-калибровки, прослеживаемой до NIST. OUSAF44 одобрен для опасных зон (ATEX, FM) и подходит для гигиенических процессов (CIP/SIP). [6]



Рисунок 1. УФ-датчик OUSAF44

3. Charles Ischi AG

Charles Ischi AG - швейцарская компания- производитель оборудования для контроля качества, а также для формования и подсчета твердых лекарственных форм. [7]

Решение для контроля производства таблеток Charles Ischi IPS представляет собой компактную и модульную систему, которая подходит к любому современному прессу; работает по принципу «подключи и работай». Включает в себя: приёмник образцов для одно- и двухсторонних таблеточных прессов, систему воздушной передачи для чистого и эффективного отбора проб, многопараметрический анализ качества таблетки, программное обеспечение для сбора и анализа данных, 21 CFR часть 11cGMP – целостность данных, высокочастотное тестирование, обусловленное временем или количеством.

Система совместима для подключения с OPC, LIMS и MES-протоколами, и помимо этого, программное обеспечение предоставляет полное соответствие 21CFR часть 11 GMP, позволяя также полностью архивировать все результаты и составы продукта с электронными отчетами по партиям. [2]



Рисунок 2. UTS 4.1

UTS 4.1 – это универсальная и полностью автоматическая система тестирования планшетов, разработанная для промышленного применения. Kramer UTS 4.1 является проверенной моделью из серии тестовых систем Kramer для

таблеток, протестированных в течение многих лет, разработанных и спроектированных в тесном сотрудничестве с фармацевтической промышленностью и крупными производителями таблеточных прессов [8].

Преимущества ИРС-тестирования производства таблеток:

Метод тестирования Charles Ischi IPC дает серию ощутимых преимуществ, которые позволяют преодолевать все структурные проблемы производства:

- Ускоряет разработку лекарственного препарата
- Снижает риски и количество брака
- Экономит ценнейшее время оператора
- Снижает влияние человеческого фактора
- Предотвращает перекрестное загрязнение
- Усовершенствует и сокращает пакетную документацию
- Обеспечивает полное соответствие 21 CFR часть 11

Теперь представьте преимущество тестовых заборов проб в короткие промежутки времени, например, каждые 5, 10 или 15 минут. Автоматически, как только на ранней стадии обнаруживается тенденция к изменению веса, толщины или твердости, оператор имеет возможность проверить работу пресса и отрегулировать его. Если тестер обнаруживает результаты, не соответствующие спецификации, он посылает сигнал остановки на таблеточный пресс. [9]

Производство таблеток с использованием обычных прессов имеет ряд общих недостатков и проблем, таких как:

- Временные затраты и трудоёмкое тестирование вручную
- Время оператора
- Повышенный показатель брака из-за длительного времени реакции
- Ошибки в записи данных
- Создание большого количества бумажной документации
- Риск перекрестного загрязнения между партиями
- Все эти факторы увеличивают время, трудозатраты, повышают не только стоимость производства изделий, но и риски в сбоях процесса. [9]

4. ERP-система

ERP-система – это комплексное решение для автоматизации всех блоков учета организации, эффективного планирования и управления бизнес-процессами в едином информационном пространстве. Специализированное программное обеспечение для фармацевтического производства учитывает все нюансы при изготовлении и реализации лекарственных препаратов. Необходимо непрерывно контролировать соблюдение норм и стандартов на каждом этапе технологического процесса производства лекарств. Помимо этого, каждый компонент из множества составляющих лекарственный препарат имеет сопроводительный документ. Таким образом формируется огромная документальная база.

Автоматизация фармацевтического производства не только заменяет ручной труд в документообороте, облегчая и совершенствуя работу компании в целом, но и следит за корректностью многочисленных процессов практически исключая производственные ошибки.

Автоматизация учета и управления компанией фармацевтической отрасли включает цифровизацию большого спектра задач, что ведет к следующим преимуществам:

- Прозрачное производство. Все этапы производства лекарственных средств легко прослеживаемы и подконтрольны для ряда компетентных лиц в единой программе.
- Качественное управление. Удобный инструмент с функциями аналитики всех бизнес-процессов фармацевтической компании, регулярной системой отчетности и по запросу, с возможностью эффективного принятия решений.
- Контроль себестоимости лекарств. ERP-система позволяет управлять себестоимостью продукции путем разделения прямых затрат от общепроизводственных и общехозяйственных.
- Маркировка лекарств. Соблюдение требований законодательства РФ по обязательной маркировке лекарственных препаратов с 1 июля 2020 года. Возможность интеграции локальной ERP-системы фармацевтической компании с ИС МП «Честный знак» для моментальной передачи данных о товаре.
- Производство по GRM-стандартам. Система автоматизирует производственные процессы с учетом внедренных GRM-стандартов.
- Контроль загрузки оборудования и склада. Степень загрузки техники и складских помещений отображается и настраивается в программе. Это помогает избежать простоев оборудования или издержек производства.
- Параллельная отчетность по РСБУ и МСФО. Наряду с управленческим и регламентированным учетом формируется финансовая отчетность по российским и международным стандартам.
- Консолидация отчетности для групп компаний. ERP-система позволяет формировать и компилировать отчетность всех подразделений.

Это лишь небольшой список результатов от автоматизации фармацевтического производства. Его можно продолжить, к примеру, автоматическим анализом качества сырья при поступлении на склад, или удобным функционалом планирования для отдела продаж с учетом сертификации товара. Не говоря уже об управленческих, финансовых и логистических возможностях ПО.

Внедрение ERP-системы актуально для всех участников фармацевтического рынка:

- производителей;
- дистрибьюторов;
- компаний полного цикла. [10]

5. InStock Technologies

InStock Technologies – разработчик нескольких программных продуктов, предназначенных для автоматизации и оптимизации логистических процессов. [11]

У компании InStock Technologies есть комплексное решение со специальным функционалом для фармацевтической промышленности. Решение включает систему InStock Production для управления всей производственной логистикой предприятия, систему управление складом сырья, готовой продукции, модуль для взаимодействия с МДЛП, в соответствии с требованиями Обязательной маркировки лекарств [12].

Надо учесть также, что в современном мире высокотехнологические оборудования и системные обеспечения быстро совершенствуются, появляются новые модели, которые способствуют к улучшению качества, увеличению выпуска фармацевтической продукции и исключению ошибок свойственных человеку. Вероятно, все фармацевтические заводы в скором времени автоматизируют все процессы от планирования производства до контроля качества и дистрибуции

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

71.01.85 Автоматизация и автоматизированные системы

ЛИТЕРАТУРА

1. Большая советская энциклопедия. В 30-ти т. 3-е изд. Москва: Советская энциклопедия, 1969 – 1986. ил., карт. URL: <https://www.booksite.ru/fulltext/1/001/008/086/014.htm> (Дата обращения 24.02.2023).

2. Memosens 2.0: новый уровень передовой технологии датчиков // Endress+Hauser URL: <https://www.ru.endress.com/ru/Tailor-made-field-instrumentation/izmeritelnye-tekhologii/Memosens-digital-sensor-technology> (Дата обращения 24.02.2023).

3. Датчик измерения ОВП Memosens CPS72E: Электрод для измерения ОВП Memosens 2.0 на химических производствах и в токсичных средах. Краткие характеристики // Endress+Hauser URL: <https://www.ru.endress.com/ru/Tailor-made-field-instrumentation/liquid-analysis-product-overview/cifrovoy-orp-sensor-cps72e?t.tabId=product-overview> (Accessed: 24.02.2023).

4. Endress+Hauser: website. Available at: <https://www.easc.endress.com/ru> (Accessed: 24.02.2023).

5. Производство лекарственных средств в соответствии со стандартом GMP // Endress+Hauser Group Services AG : сайт. URL: https://www.casc.endress.com/ru/otrasli-promyshlennosti_novii/farmatsevticheskaya-otrasl/proizvodstvo-lekarstv?store_locale=ru&i-country=kz (Дата обращения: 28.02.2023).

6. UV absorption sensor OUSAF44 // Endress+Hauser: website. Available at: https://www.easc.endress.com/ru/Tailor-made-field-instrumentation/liquid-analysis-product-overview/uv-absorption-sensor-ousaf44?t.tabId=product-overview?store_locale=en&i-country=by (Accessed: 25.02.2023).

7. О компании // Charles Ischi AG: сайт. URL: <https://ischi-rus.com/about/> (Дата обращения: 25.02.2023).

8. UTS4.1 – Универсальная система тестирования таблеток // Charles Ischi AG: сайт. URL: <https://www.ischi.com/ipline/uts4-1-universal-tablet-testing-system/> (Дата обращения: 25.02.2023).

9. Автоматизация процесса тестирования твердых лекарственных средств // Donaulab Moscow : сайт. URL: <https://donaulab.ru/blog/avtomatizatsiya-protssessa-testirovaniya-tverdyh-lekarstvennyh-sredstv/> (Дата обращения: 25.02.2023)

10. Автоматизация фармпроизводства // Newsvo.ru : сайт. URL: <https://newsvo.ru/avtomatizatsiya-farmproizvodstva.dhtml> (Дата обращения: 25.02.2023).

11. InStock Technologies // Retail.ru : сайт. URL: <https://www.retail.ru/rbc/company/instock-technologies/#:~:text=InStock%20Technologies> (Дата обращения: 25.02.2023).

12. InStock Production для управления фармацевтическим производством // InStock Technologies : сайт. URL: <https://www.instocktech.ru/cifrovizatsiya-proizvodstvennoj-logistiki/instock-production-dlya-upravleniya-farmatsevticheskim-proizvodstvom/> (Дата обращения: 25.02.2023).

SUMMARY

PHARMACEUTICAL INDUSTRY AUTOMATION

Turuspayeva Zh.Zh., 3rd year student

Scientific supervisor: Nedosekova T.S., Candidate of Technical Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: turuspaeva2002@mail.ru.

In this work, discusses the automation of all stages of pharmaceutical manufacturing processes, as well as provides software to help accelerate the development of the drug product and reduce package documentation. The advantages of automation and disadvantages of using conventional equipment for the pharmaceutical industry have been identified.

Keywords: *automation, pharmaceutical industry, medicinal product, system support, reliability, speed, efficiency.*

REFERENCES

1. The Great Soviet Encyclopedia. In 30 vols. 3rd ed. Moscow: Soviet Encyclopedia, 1969 – 1986. ill., maps. Available at: <https://www.booksite.ru/fulltext/1/001/008/086/014.htm> (Accessed: 24.02.2023).

2. Memosens 2.0: a new level of advanced sensor technology // Endress+Hauser: website. Available at: <https://www.ru.endress.com/ru/Tailor-made-field-instrumentation/izmeritelnye-tekhnologii/Memosens-digital-sensor-technology> (Accessed: 24.02.2023).
3. Memosens CPS72E ORP measurement sensor: An electrode for measuring Memosens 2.0 ORP in chemical industries and in toxic environments. Brief characteristics // Endress+Hauser website. Available at: <https://www.ru.endress.com/ru/Tailor-made-field-instrumentation/liquid-analysis-product-overview/cifrovoy-orp-sensor-cps72e?t.tabId=product-overview> (Accessed: 24.02.2023).
4. Endress+Hauser: website. Available at: <https://www.easc.endress.com/ru> (Accessed: 24.02.2023).
5. Manufacture of medicines in accordance with the GMP standard // Endress+Hauser Group Services AG : website. Available at: https://www.casc.endress.com/ru/otrasli-promyshlennosti_novii/farmatsevticheskaya-otrasl/proizvodstvolekarstv?store_locale=ru&i-country=kz (Accessed: 28.02.2023). (In Russ)
6. UV absorption sensor OUSAF44 // Endress+Hauser: website. Available at: https://www.easc.endress.com/ru/Tailor-made-field-instrumentation/liquid-analysis-product-overview/uv-absorption-sensor-ousaf44?t.tabId=product-overview?store_locale=en&i-country=by (Accessed: 25.02.2023).
7. About the company // Charles Ischi AG : website. Available at: <https://ischi-rus.com/about/> (Accessed: 25.02.2023). (In Russ)
8. UTS4.1 – Universal Tablet Testing System // Charles Ischi AG : website. Available at: <https://www.ischi.com/ipcline/uts4-1-universal-tablet-testing-system/> (Accessed: 25.02.2023). (In Russ)
9. Automation of the process of testing solid drugs // Donaulab Moscow : website. Available at: <https://donaulab.ru/blog/avtomatizatsiya-protsesta-testirovaniya-tverdyh-lekarstvennyh-sredstv/> (Accessed: 02.25.2023). (in Russ)
10. Automation of pharmaceutical production (newsvo.ru) Available at: <https://newsvo.ru/avtomatizatsiya-farmproduktstva.dhtm> (Accessed: 25.02.2023). (In Russ)
11. InStock Technologies // Retail.ru : website. Available at: https://www.retail.ru/rbc/company/instock_technologies (Accessed: 25.02.2023). (In Russ)
12. InStock Production for pharmaceutical production management // InStock Technologies : website. Available at: <https://www.instocktech.ru/cifrovizatsiya-proizvodstvennoj-logistiki/instock-production-dlya-upravleniya-farmatsevticheskim-proizvodstvom/> (Accessed: 25.02.2023). (In Russ)

УДК 531.517

ОПИСАНИЕ РАСТВОРЕНИЯ ПОЛИДИСПЕРСНОЙ СИСТЕМЫ ЧАСТИЦ В НЕПРОТОЧНОЙ СИСТЕМЕ НА ОСНОВЕ ФУНКЦИИ ПЛОТНОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КРИСТАЛЛОВ ПО РАЗМЕРАМ

Тухватулина Е.Р., студ. 3 курса, Литовский И.Н., студ. 3 курса

Руководители: Мошинский А.И., к.т.н., доцент, доцент кафедры процессов и аппаратов химической технологии,

Рубцова Л.Н., к.ф.н., доцент, доцент кафедры процессов и аппаратов

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: ekaterina.tuhvatullina@spcpcu.ru

В данной работе исследован процесс массового растворения на основе функции распределения кристаллов по размерам при диффузионном законе перемещения радиуса кристаллов сферической формы и периодическом режиме протекания процесса. Получены аналитические решения в некоторых интересных для практики случаях.

Ключевые слова: процесс массового растворения, функция распределения кристаллов по размерам.

Процессы растворения, как и родственные им по физической сущности процессы кристаллизации, часто встречаются в природе, а также нашли широкое применение в промышленности и технологии. Формальное различие между процессами кристаллизации и растворения – знак скоростей перемещения граней. В остальном и кристаллизация, и растворение как массообменные процессы имеют дело с целым рядом физико-химических явлений, которые обнаружены экспериментально и с трудом поддаются теоретическому описанию и математическому моделированию. Так, известно, что при росте (растворении) кристаллы могут дробиться и слипаться, отдельные грани способны перемещаться с разными скоростями, что вызывает исчезновение некоторых граней, скорости изменения граней могут флуктуировать и т. п. [1]. Отмеченные особенности процесса приводят к тому, что имеющееся теоретическое описание отстает от экспериментально наблюдаемых явлений главным образом из-за недостаточной разработки математических моделей и сложности расчетов по уже имеющимся уравнениям. Как правило, при моделировании учитывается весьма ограниченный круг факторов, влияющих на протекание процесса [2]. Кроме того, исследователи вынуждены вводить некоторые упрощения. Так, традиционно кристалл характеризуют одним параметром – эквивалентным радиусом, то есть радиусом сферы равного с кристаллом объема. В то время как случайно взятая порция кристаллов, загружаемых в аппарат (или образующихся в нем) наглядно демонстрирует несоответствие такого описания экспериментальным фактам.

Постановка задачи. При моделировании процесса растворения возьмем за основу функцию плотности распределения кристаллов по размерам (ФПРКПР) – $F(r,t)$, где параметр r определяет размер (радиус) кристалла $r \in [0, \infty)$. Отме-

тим, что сама ФПРКПР зависит от координаты процесса, то есть имеет разный вид в разные моменты времени (рис. 1 и рис. 2). Произведение данной функции на элемент «объема» dr дает число кристаллов, чьи размеры лежат в интервалах $(r; r + dr)$ при малых значениях dr . Предложенный подход дает исчерпывающее описание процесса, поскольку определяет гранулометрический состав дисперсной системы. Примем, что радиус кристалла перемещается по степенному закону относительно соответствующего размера (координаты) со своими параметрами

$$dr/dt = V(C^* - C)r^{1-\alpha} \quad (C^* > C) \quad (1)$$

где C^* – равновесное при заданной постоянной температуре значение концентрации целевого вещества (концентрация насыщения).

Таким образом, скорость изменения радиуса кристаллов (скорость растворения кристаллов) зависит от недосыщения раствора $C^* - C (C < C^*)$ как основной переменной и физико-химических характеристик (плотность, вязкость и т. д., входящих в величины U) как от параметров.

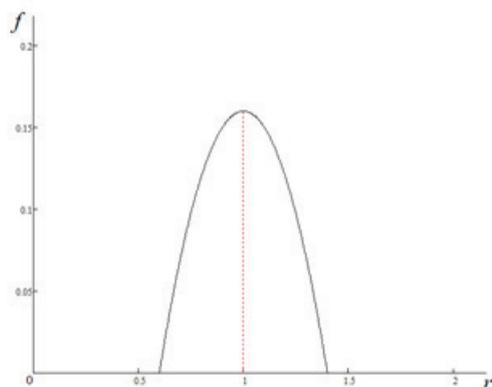


Рисунок 1. График зависимости ФПРКПР от радиуса кристаллов в начальный момент времени

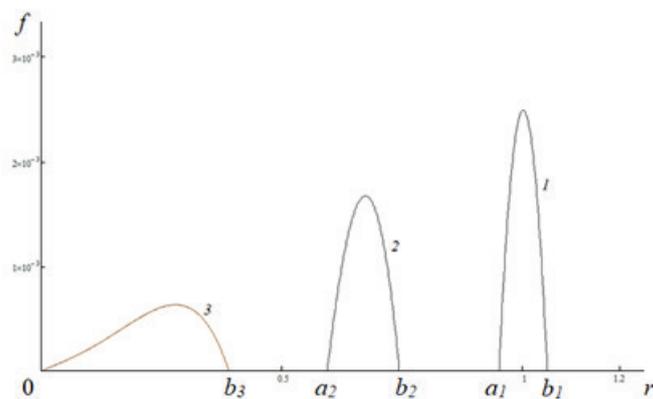


Рисунок 2. График, отображающий зависимость ФПРКПР от радиуса кристаллов в процессе растворения

Рассмотрим влияние радиуса кристаллов на скорость их изменения. В простейшем случае сферических кристаллов (описываются одним параметром “ r ”) практическое значение и теоретическое обоснование имеют три значения параметра α , определяющего характер протекания процесса растворения. При $\alpha = 1$ наблюдается кинетический режим, при $\alpha = 2$ – диффузионный, а при $\alpha = 3/2$ – один из промежуточных степенных вариантов, который реализуется в проточных аппаратах при числах Рейнольдса, превышающих пятьсот [3, 4]. Таким образом, наиболее важные для практики режимы растворения частиц соответствуют интервалу значений $\alpha \in [1, 2]$, и уравнение (1) охватывает основную часть зависимостей, практически используемых для описания растворения частиц в недосыщенном растворе [3, 4].

Предполагаем, что в рассматриваемой системе реализуется режим идеального перемешивания суспензии, а значит зависимость ФПРКПР и концентрации присутствующего в растворе целевого компонента от пространственных координат несущественна. При формулировке основных уравнений задачи не учитываем влияние агрегации и раскалывания кристаллов на протекание процесса, а также не будем принимать во внимание флуктуации скорости растворения кристаллов.

Важной характеристикой процесса является определение моментов ФПРКПР:

$$M_j(\tau) = \int_{z_-}^{z_+} z^j f(z, \tau) dz, \quad j = 0, 1, 2, \dots$$

Моменты функции распределения представлены на рисунке 3.

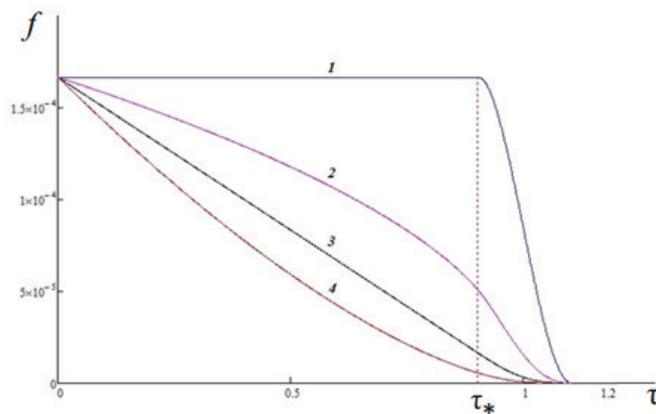


Рисунок 3. Интегральная характеристика процесса растворения как функции времени. 1 – $M_0 = N$, 2 – M_1 , 3 – M_2 , 4 – M_3

τ^* – момент времени начала исчезновения кристаллов (начало растворения кристаллов)

Физический смысл моментов функции распределения следующий: M_0 выражает число кристаллов, M_1 связан со средним размером частиц, M_2 связан со средней поверхностью всех частиц, M_3 – с объемом кристаллов.

Интересный ряд примеров, описанных на основе функции плотности распределения кристаллов по размерам представлены в источниках [5, 6].

Заключение. Основным механизмом, изменяющим функцию плотности распределения кристаллов по размерам, считаем перемещение граней кристаллов, так что отмеченные и другие факторы [1], определяющие форму уравнения для функции плотности распределения кристаллов по размерам, принимать в расчет не будем.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кафаров В. В., Дорохов И. Н., Кольцова Э. М. Системный анализ процессов химической технологии. Процессы массовой кристаллизации из растворов и газовой фазы. Москва: Наука, 1983. 368 с.
2. Мошинский А. И. Описание массового роста кристаллов из раствора при учете исчезновения граней кристалла в процессе его роста // Журн. прикл. мех. и техн. физики. 1998. Т. 39, N 2. С. 121-134.
3. Романков П. Г., Рашковская Н. Б., Фролов В. Ф. Массообменные процессы химической технологии. Ленинград: Химия, 1975. 336 с.
4. Федоров С. П., Шариков Ю. В., Лунев В. Д. Математическое описание процесса растворения в аппаратах идеального смешения // Журн. прикл. химии. 1983. Т. 56, N 5. С. 1078-1085.
5. Мошинский А. И. Анализ растворения полидисперсной системы частиц в форме параллелепипеда // Прикл. мех. и техн. физика. 2001. Т. 42, N 5. С. 122-135.
6. Мошинский А. И. Примеры моделирования теплообменных процессов на основе обобщенных диффузионных уравнений. Москва: Изд-во РУСАЙНС, 2022. 332 с.

SUMMARY

DISSOLUTION OF POLYDISPERSE PARTICLE SYSTEM IN A NON-FLOW APPARATUS

Tukhvatullina E.R., 3rd year student, Litovskij I.N., 3rd year student

Scientific supervisor: Moshinskij A.I., PhD, Associate Professor, Rubtsova L.N., PhD, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: ekaterina.tuhvatullina@spcpcu.ru

In this work, the process of mass dissolution is investigated on the basis of the function of distribution of crystals by size under the diffusion law of displacement of the radius of spherical crystals and the periodic mode of the process. Analytical solutions were obtained in some interesting cases for practice.

Keywords: mass dissolution process, crystal size distribution function.

REFERENCES

1. Kafarov V. V., Dorohov I. N., Kol'cova E. M. System analysis of chemical technology processes. Processes of mass crystallization from solutions and the gas phase. Moscow: Nauka, 1983. 368 p. (In Russ)

2. Moshinskij A. I. Description of the mass growth of crystals from the solution, taking into account the disappearance of crystal faces during its growth // Journal. prikl. fur. and a physics technician. 1998. Vol. 39, N2. P. 121-134. (In Russ)
3. Romankov P.G., Rashkovskaya N.B., Frolov V.F. Mass-exchange processes of chemical technology. L.: Chemistry, 1975. 336 s. (In Russ)
4. Fedorov S. P., Sharikov Yu. V., Lunev V. D. Mathematical description of the dissolution process in ideal mixing apparatus // J. appl. chemistry. 1983. Vol. 56. N 5. P. 1078-1085 (In Russ)
5. Moshinsky A. I. Analysis of the dissolution of a polydisperse system of particles in the form of a parallelepiped. and tech. physics. 2001. Vol. 42, N 5. P. 122-135. (In Russ)
6. Moshinsky A. I. Examples of modeling heat and mass transfer processes based on generalized diffusion equations. Moscow: RUSAINS Publishing House, 2022. 332 p. (In Russ)

УДК 541.49.183:546.562. 723:547.854.5

ВЛИЯНИЕ ИМИДАЗОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ НА ПОЛУЧЕНИЕ БЕЛКОВЫХ ГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА

Тухватулина Е.Р., студ. 3 курса, Сучкова К.М., студ. 3 курса, Капанова Е.Д., студ. 2 курса
Руководители: Чухно А.С., к.х.н., доцент, доцент кафедры физической и коллоидной химии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, Российская Федерация

Шерстнев В.В., ординатор кафедры физиологической и реабилитационной медицины
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47, пав.26, Российская Федерация

E-mail: ekaterina.tuhvatullina@spcru.ru

Целью настоящей работы являлось получение гидрогелей на основе бычьего сывороточного альбумина (БСА) с введением в него имидазола и некоторых его производных. Для получения подобных гелей без добавления гетероциклических соединений требуется термостатирование (гидрогель) или выдерживание при низких температурах (криогель). По результатам экспериментов, при добавлении имидазола или его производных гелеобразование идет при комнатной температуре, что значительно упрощает процесс получения гелей на белковой основе.

Ключевые слова: гелеобразование, бычий сывороточный альбумин (БСА), азотсодержащие гетероциклы, имидазол, орнидазол, гистидин.

Пористое строение и нетоксичность гидрогеля на основе бычьего сывороточного альбумина (БСА) позволяют использовать его в качестве носителя биологически активных веществ [1]. Многие БАВ представляют собой соединения гетероциклической природы. Исследование их влияния на физико-химические характеристики и устойчивость белково-пористой матрицы гидрогеля имеет большое значение для понимания процессов, происходящих в организме. Ранее обязательным этапом для получения гелей являлось термостатирование [1] или выдерживание при низких температурах (около -20 °С) в течение нескольких часов [2, 3], что делает производство подобных гелей крайне затратным по времени. Зная о специфичности взаимодействия азотсодержащих гетероциклических соединений с белками [4, 5], было выдвинуто предположение о том, что введение имидазола или его производных позволит сократить время проведения процесса.

Основной белок сыворотки крови – альбумин (в частности, БСА) – является удобным объектом для получения на его основе гелей, имеющих макропористую структуру. Альбумин сам по себе представляет собой белок, имеющий глобулярную структуру. Широкая доступность сывороточного альбумина, а также наличие в его первичной структуре большого количества боковых функциональных групп и сайтов специфического связывания делает данный белок удобным объектом для синтеза на его основе бионосителей для различных лекарственных веществ, белков и др., а также, его использование в качестве биосорбента.

Имидазол – органическое соединение класса гетероциклов, имеющий пятичленный цикл с двумя атомами азота и тремя атомами углерода в цикле, изомерен пиразолу. Имидазольное кольцо входит в структуры не только природных БАВ, но и лекарственных средств. В данной работе в качестве природного производного был использован гистидин, а в качестве синтетических – орнидазол и дибазол.

Орнидазол (1-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)-3-хлорпропан-2-ол) – противопаразитарный и противомикробный препарат, синтетический антибиотик. Дибазол (гидрохлорид 2-бензил-1H-1,3-бензимидазола) – лекарственный препарат, оказывающий иммуностимулирующее и вазодилатирующее действие.

Гистидин – одна из незаменимых аминокислот, способствует росту и восстановлению тканей. В большом количестве содержится в гемоглобине, а также используется при лечении ревматоидных артритов, язв и анемии. Молекула гистидина содержит основную аминогруппу и карбоксильную группу, как и все аминокислоты, следовательно, обладает амфотерными свойствами. В нейтральной среде гистидин будет существовать в виде электрически нейтрального цвиттер-иона, в слабокислой среде – в катионной форме.

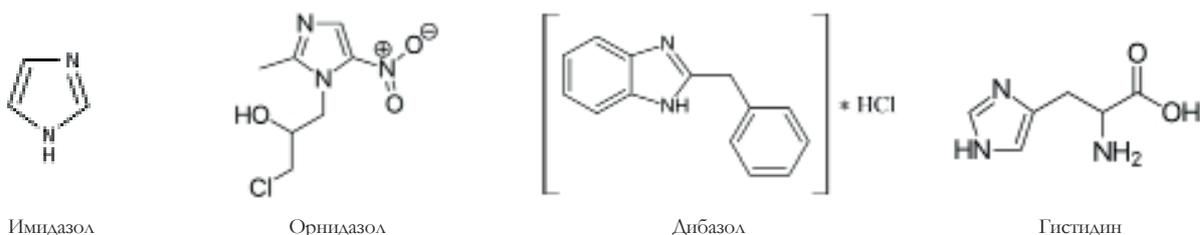


Рисунок 1. Структурные формулы используемых веществ (I – имидазол, II – орнидазол, III – дибазол, IV – гистидин)

Для синтеза гелей, помимо вышеуказанных соединений, также были использованы: ацетилцистеин (АЦЦ), раствор этанола и лимонная кислота. Ацетилцистеин необходим для связывания S-S связей свободных SH-групп остатков цистеина в молекулах белка. Этанол использовался в качестве денатурирующего агента. Лимонная кислота – стабилизирующий агент: создается слабокислая среда, приближающая к изоэлектрической точке альбумина, в которой белок обладает особыми свойствами (наименьшая вязкость, наименьшая степень набухания, плохая растворимость), вызываемыми изменением формы макромолекул [1, 4].

Методы и материалы. Для изготовления геля был использован бычий сывороточный альбумин, раствор этанола (40%), ацетилцистеин ($\geq 99.5\%$), лимонная кислота ($\geq 99.5\%$), дистиллированная вода.

Навеску БСА растворяли в дистиллированной воде, а затем к полученному раствору постепенно добавляли ацетилцистеин, перемешивание осуществлялось с помощью магнитной мешалки до полного растворения АЦЦ. Полученный раствор сливали в фарфоровую чашу, прогревали и упаривали на водяной бане на 50% по объему. К упаренному раствору БСА и АЦЦ добавляли водный раствор этанола и перемешивали стеклянной палочкой. Затем повторно упаривали в открытой емкости на электрической плитке. После этого к полученной смеси добавляли 1 грамм лимонной кислоты и, в зависимости от опыта, имидазол, дибазол или орнидазол (из расчета, что концентрация веществ в полученном геле должна составлять примерно 10^{-2} моль/л) и перемешивали. Затем набирали полученную смесь в шприцы, часть из которых оставляли при комнатной температуре, часть – помещали в термостат, где выдерживали не менее 24 часов. Полученные гели извлекали из шприцов, помещали на чашку Петри, наблюдали за устойчивостью во внешних условиях (рис. 2, рис. 3).



Рисунок 2. Гель на основе БСА с добавлением имидазола, имидазола (выдержанный в термостате), орнидазола (слева направо)

После получения результатов по имидазолу, орнидазолу и дибазолу была выдвинута гипотеза о том, что для гистидина процесс гелеобразования будет протекать аналогично, поэтому провели опыт для гистидина и получили соответствующие результаты. Опыты для гистидина проводили в буферных растворах с целью изучения влияния уровня pH на устойчивость белково-пористой матрицы. Использовались несколько буферных растворов: ацетатный (pH=4,09), оксалатный (pH=3,82) и фосфатный (pH=6,24) (рис. 4).



Рисунок 3. Гели на основе БСА с введением дибазола при термостатировании, эталон (выдержанный в термостате, без добавления гетероциклических соединений), с введением дибазола при комнатной температуре (слева направо)



Рисунок 4. Гели на основе БСА с введением гистидина в отсутствии регулирования рН, в фосфатном, в ацетатном, в оксалатном буферных растворах (слева направо)

Результаты и их обсуждение. Все полученные гели на основе БСА устойчивы во внешних условиях: прозрачные, эластичные, липкие, обладающие прекрасной адгезией.

То, что гели, находившиеся при комнатной температуре, по внешним признакам ничем не отличались от тех, что были помещены в термостат, свидетельствует о том, что гетероциклические соединения (имидазол и его производные – орнидазол, дибазол и гистидин) оказывают влияние на сам процесс гелеобразования. Предполагается, что данное явление обусловлено процессом специфической сорбции использованных веществ на молекулах белка, а также их влиянием на изоэлектрическую точку альбумина.

Заключение. В ходе выполнения работы было установлено, что

- 1) Температурные условия не влияют на процесс гелеобразования при добавлении имидазола или его производных
- 2) Образование гелей при комнатной температуре происходило в течение первых 15-30 минут после заполнения шприцов. Таким образом, удалось ускорить процесс получения белково-пористых гелей.
- 3) Особенность опытов, проведенных с гистидином, заключается в том, что он, являясь природным производным имидазола, оказывает влияние на процесс гелеобразования, однако полученные на его основе гели абсолютно нетоксичны для человека (в отличие от гелей с дибазолом и орнидазолом)
- 4) Гель получается устойчивым в достаточно широком диапазоне рН.

Полученные данные могут быть использованы для дальнейших исследований белково-пористых гелей на основе БСА.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Кремневская М. И., Шерстнев В. В., Чухно А. С., Романенко М. С., Тухватулина Е. Р., Рудометова М. О., Сучкова К. М. Получение белково-пористых гидрогелей на основе бычьего сывороточного альбумина (БСА) на основе механизма тепловой и индуцированной агрегации белковых молекул // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине : сборник научных трудов 3-й международной конференции, посвященной 110-летию доктора биологических наук, профессора А. П. Бресткина, Санкт-Петербург, 01-02 декабря 2022 г. Часть 1. Санкт-Петербург: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2022. С. 102-108.
2. Романенко М. С., Рудометова М. О., Сучкова К. М., Капранова Е. Д., Шерстнев В. В. Криогели на основе бычьего сывороточного альбумина (БСА): синтез, свойства, применение // Молодая фармация – потенциал будущего : сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 апреля 2022 г. Санкт-Петербург, Изд-во СПХФУ, 2022. С. 827-832.
3. Чухно А. С., Кремневская М. И., Шерстнев В. В., Дмитриева И. Б., Иванова И. С., Попов А. С., Романенко М. С., Жалко М. Е. Исследование специфики механизма образования белково-пористой матрицы на основе бычьего сывороточного альбумина // Бутлеровские сообщения. 2022. Т. 69. N 2. С. 127-136. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-69-2-127.
4. Чухно А. С., Дмитриева И. Б., Банкина А. Н., Бриллиантова Е. Ю. Изучение взаимодействия белков с биологически активными азотсодержащими гетероциклическими соединениями при различных значениях рН // Бутлеровские сообщения. 2013. Т. 34. N 5. С. 91-99. ROI: jbc-01/13-34-5-91
5. Чухно А. С., Банкина А. Н., Бриллиантова Е. Ю. Кинетика процесса набухания желатины в водных растворах азолов // Бутлеровские сообщения. 2014. Т. 38. N 5. С. 84-88. ROI: jbc-01/14-38-5-84
6. Дмитриева И. Б., Кергенцев А. А., Чухно А. С. Определение констант диссоциации карбоксильных и аминогрупп на альбумине методом потенциометрического титрования. // Бутлеровские сообщения. 2015. Т. 41. N 3. С. 141-146. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/15-41-3-141.

SUMMARY

AFFECTION OF IMIDAZOLE AND ITS DERIVATIVES ON THE SYNTHESIS OF PROTEIN HYDROGELS
BASED ON BOVINE SERUM ALBUMIN (BSA)Tukhvatullina E.R., 3rd year student, Suchkova K.M., 3rd year student, Kapranova E.D., 2nd year student

Scientific supervisors: Chukhno A.S., Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Sherstnev V.V., Resident of the Department of Physiological and Rehabilitation Medicine

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

47, Piskarevsky Ave., pav.26, St. Petersburg, 195067, Russian Federation

E-mail: ekaterina.tuhvatullina@spcpcu.ru

The aim of this work was to obtain hydrogels based on bovine serum albumin (BSA) with the introduction of imidazole and some of its derivatives into it. To obtain such gels without the addition of heterocyclic compounds, thermostating (hydrogel) or holding at low temperatures (cryogel) is required. According to the results of experiments, when imidazole or its derivatives are added, gelation occurs at room temperature, which greatly simplifies the process of obtaining protein-based gels.

Keywords: *gelation, bovine serum albumin (BSA), nitrogen-containing heterocycles, imidazole, ornidazole, histidine.*

REFERENCES

1. Kremenevskaya M. I., Sherstnev V. V., Chukhno A. S., Romanenko M. S., Tukhvatullina E. R., Rudometova M. O., Suchkova K. M. Synthesis of protein-porous hydrogels based on bovine serum albumin (BSA) based on the mechanism of thermal and induced aggregation of protein molecules // Modern achievements of chemical and biological sciences in preventive and clinical medicine. Collection of scientific papers of the 3rd International Conference dedicated to the 110th anniversary of the Doctor of Biological Sciences, Professor A. P. Brestkin, Saint-Petersburg, December 01-02 2022. Part 1. Saint-Petersburg, NWSMU named after I.I. Mechnikov, 2022. P. 102-108. (In Russ)
2. Romanenko M. S., Rudometova M. O., Suchkova K. M., Kapranova E. D., Sherstnev V. V. Cryogels based on bovine serum albumin (BSA): synthesis, properties, application // Young pharmacy-potential of the future: collection of materials of the XII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation, Saint-Petersburg, March, 14 – April, 18 . 2022. Saint-Petersburg: SPCPU, 2022. P. 827-832. (In Russ)
3. Chukhno A. S., Kremenevskaya M. I., Sherstnev V. V., Dmitrieva I. B., Ivanova I. S., Popov A. S., Romanenko M. S., Zhalko M. E. Investigation of the specificity of the mechanism of formation of a protein-porous matrix based on bovine serum albumin // Butlerov Communications. 2022 Vol. 69. N 2. P. 127-136. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-69-2-127. (In Russ)
4. Chukhno A. S., Dmitrieva I. B., Bankina A. N., Brilliantova E. Yu. Studying the interaction of proteins with biologically active nitrogen-containing heterocyclic compounds at different pH values // Butler's messages. 2013. Vol. 34. N 5. P. 91-99. ROI: jbc-01/13-34-5-91 (In Russ)
5. Chukhno A. S., Bankina A. N., Brilliantova E. Yu. Kinetics of gelatin swelling in aqueous solutions of azoles // Butlerov Communications. 2014. Vol. 38. N 5. P. 84-88. ROI: jbc-01/14-38-5-84. (In Russ)
6. Dmitrieva I. B., Kergentsev A. A., Chukhno A. S. The determination of the dissociation constant for the carboxyl and amino groups on the albumin by potentiometric titration // Butlerov Communications. 2015. Vol. 41. N 3. P. 141-146. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/15-41-3-141. (In Russ)

УДК 61:615.012

РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИИ ОРОДИСПЕРГИРУЕМЫХ ТАБЛЕТОК,
СОДЕРЖАЩИХ КОМБИНАЦИЮ СУБСТАНЦИЙ,
ОБЛАДАЮЩИХ ИММУНОМОДЕЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

Улыбина М.А., студ. 5 курса

Руководитель: Коцур Ю.М., кан.фарма.наук, ст. преподаватель кафедры технологии лекарственных форм

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: marina.ulybina@spcpcu.ru

В результате проведенного исследования была осуществлена разработка состава таблеток, диспергируемых в полости рта, содержащего синтетическую субстанцию (иммуномодулятор М), а также сухой экстракт эхинацеи. Были изучены технологические свойства таблеточных смесей, изучены сыпучесть, насыпная плотность, насыпная плотность после уплотнения, с целью подбора оптимальной композиции для получения ородиспергируемых таблеток путем прямого прессования.

Ключевые слова: *ородиспергируемые таблетки, иммуномодулятор М, сухой экстракт эхинацеи, технологические свойства, сыпучесть, насыпная плотность, прямое прессование.*

Таблетки, диспергируемые в полости рта – таблетки, предназначенные для помещения в полость рта, где они быстро диспергируются до проглатывания [1, 2].

При изготовлении ородиспергируемых таблеток могут быть использованы такие методы, как формование, масс экструзия, распылительная сушка, лиофилизация и прямое прессование.

Ородиспергируемые таблетки представляют интерес для современной фармацевтической технологии. Такие лекарственные формы обладают рядом преимуществ, к числу которых относится удобство применения у людей, испытывающих проблемы с проглатыванием и у детей, а также быстрота всасывания через слизистые оболочки рта, что обусловлено быстрым диспергированием таблетки в слюне до проглатывания.

Для ородиспергируемых таблеток эквивалентный терапевтический эффект может быть достигнут с помощью меньших доз за счет увеличения биодоступности. Соответственно, при рациональном использовании ОДТ можно добиться существенных преимуществ по сравнению с традиционными таблетированными формами.

Применение лекарственных средств, обладающих иммуномодулирующим действием, в виде ородиспергируемых таблеток может быть полезным для лечения заболеваний полости рта и глотки, а также для лечения вирусных и бактериальных инфекций нижних дыхательных путей.

Разработка эффективных средств, обладающих иммуномодулирующим антимикробным, противовирусным, восстанавливающим действием, также является актуальной задачей современной медицины и фармацевтической технологии.

На данный момент ородиспергируемые таблетки представлены в узкой ассортиментной широте. В Российской Федерации зарегистрированы следующие группы лекарственных средств [5]:

1. для лечения эректильной дисфункции (силденафил);
2. антигистаминные средства (эбастин, дезлоратадин, левоцетиризин);
3. НПВС (нимесулид, кеторолак, мелоксикам);
4. противомигренозное средство (ризатриптан);
5. противорвотные средства (дромперидон);
6. анксиолитические средства (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин);
7. антипсихотические средства (оланзапин, рисперидон);
8. антидепрессанты (миртазапин, эсциталопрам);
9. препарат гистамина (бетагистин);
10. противодиазепинное средство (лоперамид);
11. ноотропное средство (винпоцетин);
12. антигипертензивное средство (периндоприл);
13. кальциево-фосфорного обмена регулятор (кальция карбонат+колекальциферол).

Поэтому, создание новых лекарственных средств в форме ородиспергируемых таблеток, в частности, обладающих иммуномодулирующим действием, крайне необходимо.

Цель работы: Определение оптимальной композиции ородиспергируемых таблеток, содержащих комбинацию субстанций, обладающих иммуномодулирующим действием.

Задачи:

1. Определить перечень компонентов, которые используются в ородиспергируемых таблетках;
2. Получить таблеточные смеси в соответствии с приведенными составами;
3. Изучить характеристики таблеточных смесей и выбрать подходящие для технологии прямого прессования.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования были выбраны субстанции иммуномодулятор М и сухой экстракт эхинацеи, которые обеспечивают иммуномодулирующее антимикробное, противовирусное действие.

Иммуномодулятор М. Химическое название (МНН): инозина гуанил-цистеннил-глутамат динатрия, обладает противовирусной, иммуномодулирующей и гепатопротективной активностью.

Субстанция представляет белый кристаллический порошок без запаха, малорастворимый в воде и спирте. Более 90% частиц субстанции, по результатам ситового анализа, имеют размер >250 мкм. Субстанция обладает плохой прессуемостью и сыпучестью.

Сухой экстракт эхинацеи представляет собой аморфный порошок от светло-коричневого до коричневого цвета со специфическим запахом. Экстракт гигроскопичен, комкуется, а также обладает плохой сыпучестью и прессуемостью.

Технология прямого прессования для ородиспергируемых таблеток на основе представленных субстанций представляется оптимальной, т.к. иммуномодулятор М является термолабильным веществом белковой природы и разлагается при температуре выше 37°C, кроме того, сухой экстракт эхинацеи гигроскопичен. В связи с этим необходимо исключить воздействие влаги и высоких температур на данные компоненты.

На основе литературных данных для получения таблеточных смесей для прямого прессования были выбраны следующие вспомогательные вещества:

1. наполнители: лактозы моногидрат Tablettose 80 (DFE Pharma, Германия), кальция фосфат Fujicalin (Fuji Chemical Industries Co., LTD, Япония), применяемые для технологии прямого прессования.
2. связующие: МКЦ 101, МКЦ 200;
2. супердезинтегранты: натрия крахмалгликолят, натрия краскармеллоза;
3. опудривающие вещества: натрия стеарилфумарат, магния стеарат.

На момент исследования все материалы обладали неизменным сроком годности.

Таблеточные смеси получали по следующей технологии: в емкость для перемешивания помещали все компоненты смеси, кроме опудривающего вещества (стеарилфумарат натрия или магния стеарат), в соответствии с составами, при-

веденными в таблице 1 и 2, в рассчитанных количествах. Перемешивали в смесителе типа «пьяная бочка» в течение 10 минут. Добавляли опудривающее вещество и продолжали смешение в «пьяной бочке» в течение 5 минут.

Изучение технологических свойств образцов таблеточных смесей, а именно, сыпучести, насыпной плотности, насыпной плотности после уплотнения, проводили по методикам, изложенным в Государственной Фармакопее XIV изд. Данные показатели являются важными для определения пригодности смесей для осуществления технологии прямого прессования.

Сыпучесть определяется как время, в течение которого определенная масса вещества проходит (протекает) через отверстие определенного размера [1].

В сухую воронку с закрытым выходным отверстием тестера сыпучести (Erweka GT) помещали без уплотнения навеску испытуемого материала.



Рисунок 1. Тестер сыпучести ERWEKA GT

Измерение происходит автоматически, в тестере установлены специальные весы, которые измеряют массу во время падения образца порошка на них, тем самым определяется время ссыпания образца с фактически измеренной массой и автоматически приводится к стандартным значениям. Проводили не менее 3 определений. Результаты проведенных измерений отображаются на графическом ЖК дисплее [4].

Для определения насыпной плотности использовали тестер насыпной плотности ERWEKA SVM 221 (Рисунок 2).

Прибор состоит из следующих частей [3]:

- встряхивающее устройство;
- подставка для градуированного цилиндра, снабженная держателем;
- градуированный цилиндр.



Рисунок 2. Тестер насыпной плотности ERWEKA SVM 221

Испытание позволяет определить при заданных условиях насыпные объемы до и после уплотнения, способность к уплотнению, а также насыпную плотность смесей.

В сухой цилиндр помещали без уплотнения навеску испытуемого материала. Аккуратно закрепляли цилиндр на подставке и фиксировали насыпной объем до уплотнения (V_0) с точностью до ближайшего деления. Производят 250, 500,

750, 1000 и 1250 соскоков цилиндра и фиксируют объемы V_{250} , V_{500} , V_{750} , V_{1000} и V_{1250} с точностью до ближайшего деления. Если разность между V_{500} и V_{1250} превышает 2 мл, производят еще 1250 соскоков цилиндра[1].

По полученным результатам вычисляли следующие параметры:

- Насыпной объем:
- до уплотнения V_0 , мл;
- после уплотнения V_{1250} или V_{2500} , мл.
- Насыпная плотность:
- до уплотнения $\frac{m}{V_0}$, г/мл;
- после уплотнения $\frac{m}{V_{1250}}$ или $\frac{m}{V_{2500}}$, г/мл.

После получения данных о насыпной плотности до и после уплотнения проводили расчеты коэффициента Карра по формуле (1) и числа Хауснера по формуле (2):

$$CI = \frac{V_0 - V_T}{V_0} \cdot 100, \quad (1)$$

где V_0 – объем таблеточной массы до уплотнения,
 V_T – объем таблеточной массы после уплотнения.

$$HR = \frac{V_0}{V_T}. \quad (2)$$

Результаты и обсуждение. В результате исследования были обоснованы и получены таблеточные смеси для орально диспергируемых таблеток на основе субстанции иммуномодулятора М и сухого экстракта эхинацеи, представленных в таблице 1 и таблице 2.

Таблица 1 – Составы таблеток в % и г

	Состав 1		Состав 2		Состав 3		Состав 4		Состав 5		Состав 6	
	%	г	%	г	%	г	%	г	%	г	%	г
Иммуномодуля-тор М	25,0	2,5	25,0	2,5	25,0	2,5	25,0	2,5	25,0	2,5	25,0	2,5
Экстракт эхинацеи	25,0	2,5	25,0	2,5	25,0	2,5	25,0	2,5	25,0	2,5	25,0	2,5
Лактозы моногидрат Tabletose 80	32,0	3,2	30,0	3,0	28,0	2,8	32,0	3,2	30,0	3,0	28,0	2,8
МКЦ 101	9,0	0,9	9,0	0,9	9,0	0,9						
МКЦ 200							9,0	0,9	9,0	0,9	9,0	0,9
Натрия крахмалгликолят	8,0	0,8	10,0	1,0	12,0	1,2						
Натрия краскармеллоза							8,0	0,8	10,0	1,0	12,0	1,2
Натрия стеарилфумарат	1,0	0,1	1,0	0,1	1,0	0,1						
Магния стеарат							1,0	0,1	1,0	0,1	1,0	0,1
ИТОГО	100,0	10,0	100,0	10,0	100,0	10,0	100,0	10,0	100,0	10,0	100,0	10,0

Таблица 2 – Составы таблеток в % и г

	Состав 7		Состав 8		Состав 9		Состав 10		Состав 11		Состав 12	
	%	г	%	г	%	г	%	г	%	г	%	г
Иммуномодуля-тор М	25,0	2,5	25,0	2,5	25,0	2,5	25,0	2,5	25,0	2,5	25,0	2,5
Экстракт эхинацеи	25,0	2,5	25,0	2,5	25,0	2,5	25,0	2,5	25,0	2,5	25,0	2,5
Кальция фосфат Fujicalin	32,0	3,2	30,0	3,0	28,0	2,8	32,0	3,2	30,0	3,0	28,0	2,8
МКЦ 101	9,0	0,9	9,0	0,9	9,0	0,9						
МКЦ 200							9,0	0,9	9,0	0,9	9,0	0,9
Натрия крахмалгликолят	8,0	0,8	10,0	1,0	12,0	1,2						
Натрия краскармеллоза							8,0	0,8	10,0	1,0	12,0	1,2
Натрия стеарилфумарат	1,0	0,1	1,0	0,1	1,0	0,1						
Магния стеарат							1,0	0,1	1,0	0,1	1,0	0,1
ИТОГО	100,0	10,0	100,0	10,0	100,0	10,0	100,0	10,0	100,0	10,0	100,0	10,0

После получения таблеточных смесей проводили изучение технологические свойства, а именно, сыпучесть, насыпную плотность, насыпную плотность после уплотнения, в соответствии с вышележащими методами. Из полученных данных также вычисляли индекс Карра и число Хауснера. Результаты представлены в таблице 3 и таблице 4.

Таблица 3 – Технологические свойства составов

Показатель	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Состав 6
Сыпучесть, сек/100 г	22,5 ± 0,2	20,8±0,1	19,0±0,5	24,3±0,9	24,4±0,4	16,5±0,4
Насыпная плотность, г/мл	0,39±0,11	0,36±0,09	0,39±0,10	0,37±0,08	0,43±0,02	0,39±0,06
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл	0,54±0,08	0,57±0,05	0,57±0,03	0,53±0,07	0,62±0,10	0,56±0,07
Индекс Карра	28	36	32	30	30	30
Число Хауснера	1,38	1,56	1,47	1,43	1,43	1,43

Таблица 4 – Технологические свойства составов

Показатель	Состав 7	Состав 8	Состав 9	Состав 10	Состав 11	Состав 12
Сыпучесть, сек/100 г	18,5±0,3	21,8±0,6	15,1±0,2	29,5±0,8	26,5±0,5	32,2±0,2
Насыпная плотность, г/мл	0,39±0,07	0,37±0,04	0,40±0,05	0,39±0,03	0,38±0,08	0,39±0,04
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл	0,52±0,02	0,51±0,04	0,56±0,06	0,52±0,02	0,51±0,09	0,51±0,07
Индекс Карра	24	28	28	25	25	25
Число Хауснера	1,32	1,39	1,39	1,33	1,33	1,33

Индексы Хауснера и Карра позволяют оценить сжимаемость и текучесть порошка. Чем меньше их значения, тем лучше данные свойства. Значение индекса Хауснера не должно превышать 1,36, а индекс Карра считается приемлемым до значения 26% [6].

Для успешного осуществления технологии прямого прессования таблеточные смеси должны обладать хорошей сыпучестью и прессуемостью. Согласно данным литературы, прессуемость считается хорошей до значения 20 сек/100г [7]. Все полученные таблеточные смеси обладали удовлетворительно прессуемостью, однако хорошей сыпучестью обладали составы под номерами 3 и 6, содержащие в качестве наполнителя лактозы моногидрат SuperTab 30GR, а также составы 7 и 9, соеражищие в качестве наполнителя кальция фосфат Fujicalin.

Данные составы были выбраны для дальнейшего получения таблеток и изучения их свойств.

Заключение. Таким образом, была определены композиции ородиспергируемых таблеток, содержащих комбинацию субстанций на основе моликсана и сухого экстракта эхинацен, обладающих иммуномодулирующим действием. Данные составы выбраны для дальнейшего эксперимента. В ходе работы были изучены характеристики таблеточных смесей и выбраны подходящие для технологии прямого прессования.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

- ОФС. 1.4.2.0016.15 Степень сыпучести порошков // Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Том II. Москва, 2018. С. 2188-2194. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/374/> (дата обращения: 22.02.2023)
- ОФС.1.4.1.0015.15 Таблетки // Государственная фармакопея Российской Федерации./ Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Том II. Москва, 2018. С 1939-1952. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/125/> (дата обращения: 22.02.2023)
- SVM II насыпной плотности 5-в-1 // Erweka. URL: <https://www.erweka.com/ru/products/physical-testers/tapped-density.html> (Дата обращения 22.02.2023)
- Тестеры сыпучести гранулята // Erweka. URL: <https://www.erweka.com/ru/physical-testers/granulate-flow.html> (Дата обращения 22.02.2023)
- Государственный реестр лекарственных средств // Grls.rosminzdrav. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (Дата обращения 22.02.2023)
- Касымов И. Д., Басевич А. В. Изучение технологических свойств вспомогательных веществ при разработке состава орально диспергируемых таблеток. //Разработка и регистрация лекарственных средств: научно-производственный журнал. 2021. Т. 10, N4, С. 46-53. URL: <https://www.pharmjournal.ru/jour/article/view/1100/909> (Дата обращения 22.02.2023)
- Коцур Ю. М., Флисюк Е. В. Применение метода SeDeM для оптимизации состава таблеток (обзор) //Химико-фармацевтический журнал. 2021. Т. 55 N3. С.38-42.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A COMPOSITION OF DISPERSIBLE TABLETS CONTAINING A COMBINATION OF SUBSTANCES HAVING AN IMMUNOMODULATING EFFECT

Ulybina M.A., 5th year student

Scientific supervisor: **Kotsur Y.M.**, Ph.D., senior teacher of the Department of Technology of medicinal forms
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg 197376, Russian Federation

E-mail: marina.ulybina@spcpcu.ru

As a result of the study, the development of a composition of oral dispersible tablets containing a synthetic substance (immunomodulator M) as well as a dry extract of Echinacea was carried out. Technological properties of tablet mixtures were studied, the flowability, bulk density, tapped density, in order to select the optimal composition for obtaining orodispersible tablets by direct compression.

Keywords: *orodispersible tablets, immunomodulator M, dry extract of echinacea, technological properties, flowability, bulk density, direct compression.*

REFERENCES

1. OFS. 1.4.2.0016.15 Stepen` sy`puchesti poroshkov // Gosudarstvennaja farmakopeja RF / Ministry of Health of the Russian Federation. XIV ed. Vol.II. Moscow, 2018. P. 2188-2194. Available at: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/vol2/374/> (Accessed: 22.02.2023) (in Russ)
2. OFS. 1.4.1.0015.15 Tabletki // Gosudarstvennaja farmakopeja RF / Ministry of Health of the Russian Federation XIV ed. Vol. II. Moscow, 2018. P. 1939-1952. Available at: <https://docs.ruclm.ru/feml/pharma/v14/vol2/125/> (Accessed: 22.02.2023) (in Russ)
3. SVM II nasy`pnoj plotnosti 5-v-1 // Erweka. URL: <https://www.erweka.com/ru/products/physical-testers/tapped-density.html> (Available at: 22.02.2023) (in Russ)
4. Testery` sy`puchesti granulyata // Erweka. URL: <https://www.erweka.com/ru/physical-testers/granulate-flow.html> (Available at: 22.02.2023) (in Russ)
5. Gosudarstvenny`j reestr lekarstvenny`x sredstv // Grls.rosminzdrav. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (Available at: 22.02.2023) (in Russ)
6. Kasymov I. D., Basevich A. V. Study of the technological properties of excipients in the development of the composition of orally dispersible tablets. // Drug development & registration: scientific and production journal. 2021. Vol. 10. N4, P. 46-53. (In Russ.) URL: <https://www.pharmjournal.ru/jour/article/view/1100/909> (Available at: 22.02.2023) (in Russ)
7. Kotsur Y. M., Flisjuk E. V. Application of the SeDeM method for optimization of tablet formulations (review) // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2021. Vol. 55 N 3. P.38-42. (in Russ).

УДК 615.32

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО ПЛОДОВ И ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ ТРАВЫ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Фомина А.Р., студ. 3 курса (ORCID: 0009-0004-3164-237X)

Руководитель: **Абросимова О.Н.**, канд. фарм. н., доцент (ORCID: 0000-0002-0274-0139)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alina.fomina@spcpcu.ru

В работе приведены результаты изучения основных числовых показателей лимонника китайского плодов и эхинацей пурпурной травы для определения возможности использования в качестве сырья для производства готовой лекарственной формы.

Ключевые слова: *лимонника китайского плоды, эхинацей пурпурной трава, лекарственное растительное сырье, товароведческий анализ.*

В современном мире актуальными являются вопросы создания и исследования свойств лекарственных средств, влияющих на иммунную систему. Интерес представляют препараты растительного происхождения, обладающие иммунотропными свойствами из-за наличия в их составе адаптогенов. Они обладают рядом преимуществ: безопасность, малая токсичность, мягкий терапевтический эффект, широкий спектр действия. В сочетании с медикаментозным лечением применение фитопрепаратов приводит к уменьшению частоты возникновения побочных эффектов, ускоряет процессы восстановления организма.

Число растительных лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке возрастает с каждым годом, что может быть связано с более доступными методами получения и стандартизации в сравнении с препаратами на основе синтетических и полусинтетических субстанций. Это свидетельствует о перспективности разработок данной группы лекарственных средств.

В настоящее время препараты эхинацеи лидируют на рынке среди фитопрепаратов. Эхинацеи пурпурной трава выпускается в форме жидких экстрактов, растворов для приема внутрь, таблеток, фиточаев. В актуальном ассортименте лекарственных препаратов лимонника китайского плоды встречаются в форме настоек.

На рынке также представлены БАДы, в составе которых есть комбинация данных видов лекарственного растительного сырья: капсулы «Тимусол» (Россия) и бальзам «Иммунорм+» (Россия), в составе последнего присутствуют дополнительно другие адаптогены и витамин С.

Лимонник китайский (*Schizandra chinensis* (Turcz.) Baill) – деревянистая листопадная лиана. С лечебной целью применяют кору, корни, семена и, преимущественно, ягоды. В плодах лимонника китайского содержатся винная, лимонная и яблочная кислоты. Метилловые эфиры полиоксифенолов и схозандрин, находящиеся в плодах данного лекарственного растения, обладают тонизирующим эффектом. В плодах содержатся и витамины Е, С, Р, а также кальций, фосфор, железо и другие макро- и микроэлементы. А также плоды стимулируют центральную нервную систему, включая дыхательный центр, регулируют кровообращение, повышают остроту зрения, уменьшают концентрацию сахара в крови [1]. Важное свойство растения – способность его плодов оказывать общетонизирующее действие на организм человека, придавать бодрость и снимать усталость.

Благодаря своим особенностям плоды лимонника китайского являются перспективным лекарственным сырьем в фармакологии в практике спорта. Они используются в соревновательный период в качестве сильного стимулятора. При длительном приеме повышается иммунитет и устойчивость к микроорганизмам.

Эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea*) является эффективным иммуностимулятором растительного происхождения. Надземные части эхинацеи обладают противовирусной активностью против вируса гриппа, вируса простого герпеса и коронавируса. Экстракты обладают противовоспалительным действием, а использование данного сырья в комплексной терапии при лечении респираторных заболеваний способствует ускорению процесса выздоровления и снижает риск возникновения осложнений.

Эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.) содержит полисахариды, эфирные масла, флавоноиды, оксикоричные кислоты, дубильные вещества, сапонины, полиамины, эхинацин, эхинолон, эхинакозид, органические кислоты, смолы, фитостерины, а корневища и корни богаты инулином, глюкозой, эфирными и жирными маслами и др. Все части растения содержат макро и микроэлементы [2, 3].

Целью данной работы является определение числовых показателей лимонника китайского плодов и эхинацеи пурпурной травы для установления соответствия качества сырья показателям, указанным в нормативной документации.

Материалы и методы. В исследовании использовали фасованное сырье: лимонника китайского плоды (интернет-магазин Tik-shop, Россия), эхинацеи пурпурной травы (ООО «Беловодье», Россия).

Измельченность сырья и содержание посторонних примесей (электромагнитный ситовой шейкер RP-200-N (С.I.S.A., Испания)), общая зола в лекарственном растительном сырье (ЛРС) (электропечь лабораторная муфельная LOIP LF-7/13-G1 (LOIP, Россия)), остаточная влажность (влажмер термогравиметрический инфракрасный MA-150 (SARTORIUS, Германия)), содержание экстрактивных веществ в ЛРС – определяли по методикам, описанным в Государственной Фармакопее XIV издания [4].

Результаты и обсуждение. В ходе научно-исследовательской работы был проведен товароведческий анализ лекарственного растительного сырья с целью определения доброкачественности. Для исследования использованы фармакопейные методики [4]. Результаты представлены на рисунках 1 и 2 и в таблицах 1 и 2 соответственно.

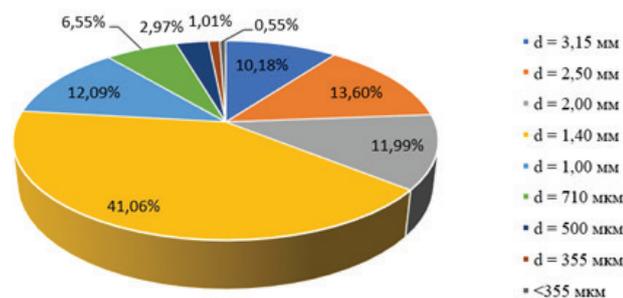


Рисунок 1. Фракционный состав лимонника китайского плодов

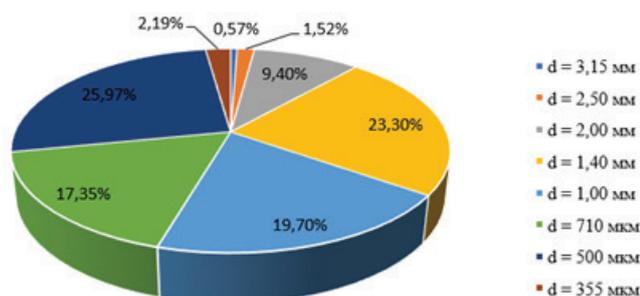


Рисунок 2. Фракционный состав эхинацеи пурпурной травы

Таблица 1 – Основные числовые показатели лимонника китайского плодов

№ п/п	Числовые показатели	Требования НД (ФС.2.5.0081.18)	Полученные данные
1.	Зола общая	Не более 6 %	Не более 14 %
2.	Влажность	Не более 12 %	Не более 8,7 %
3.	Экстрактивные вещества, извлекаемые 70 % спиртом	-	Не менее 42,5 %

Таблица 2 – Основные числовые показатели эхинацеи пурпурной травы

№ п/п	Числовые показатели	Требования НД (ФС.2.5.0055.15)	Полученные данные
1.	Зола общая	Не более 8 %	10,35 %
2.	Влажность	Не более 13 %	2,25 %
3.	Экстрактивные вещества, извлекаемые 70 % спиртом	-	Не менее 45,1 %

Заключение. Результаты, полученные при определении числовых показателей качества, соответствуют требованиям Государственной Фармакопеи РФ XIV издания, что свидетельствует о том, что данное лекарственное растительное сырье может использоваться для разработки лекарственного средства.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

- Чулкова В. В., Пояркова Н. М., Сапарклычева С. Е. Целебные свойства лимонника китайского (*Schizandra chinensis* (turcz.) bail) // *Аграрное образование и наука*. 2020. N 2. С. 13.
- Джолимбетов О. Н., Уайсова Г. Р. Лекарственное значение эхинацеи пурпурной (*echinacea purpurea*) // *Экономика и социум*. 2022. N 10-1 (101). С.336-338.
- Бабаева Е. Ю., Зилфикаров И. Н., Сагарадзе В. А., Семкина О. А., Дайронас Ж. В. Определение суммы фенолпропаноидов в подземных органах эхинацеи пурпурной (*echinacea purpurea* (L.) moench., asteraceae) // *Журнал СФУ. Биология*. 2022. N 4. С.552-561.
- Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/> (Дата обращения 11.02.2023)
- Бачкалов Е. В., Фадеева Д. А. Перспективы применения китайского лимонника в спортивной фармакологии // *Innovation in life sciences: сборник материалов IV международного симпозиума*. Белгород. Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2022. С. 200-201.
- Маркова Т. П. Иммуностропные препараты и адаптогены. // *РМЖ*. 2019. Т. 27. N 8-I. С. 60-64.
- Акамова А. В., Немытых О. Д., Наркевич И. А. Многовекторный маркетинговый анализ российского рынка фито-препаратов. // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017. N 4. С. 276-280.
- Абрамчук А. В. Культивируемые растения, применяемые при заболеваниях нервной системы // *Аграрное образование и наука*. 2021. N 2.
- Сорокин О. В., Панова А. С., Суботялов М. А. Иммуномодулирующий и противовирусный потенциал *Echinacea* spp. // *Врач*. 2021. Т. 32. N 7. С. 51-55.
- Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/> (Дата обращения 11.02.2023)
- Шур Ю. В., Шур В. Ю., Самокруева М. А. Некоторые механизмы иммуностропного и адаптогенного действия фито-препаратов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019. Т. 17. N 4. С. 19-29. doi: [org/10.7816/RCF17419-29](https://doi.org/10.7816/RCF17419-29).

SUMMARY

PERSPECTIVES OF THE USE OF CHINESE MAGNOLIA VINE FRUIT AND ECHINACEA PURPUREA HERB FOR THE DEVELOPMENT OF FINISHED DOSAGE FORM

Fomina A.R., 3rd year student (ORCID: 0009-0004-3164-237X)

Scientific supervisor: **Abrosimova O.N.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, docent (ORCID: 0000-0002-0274-0139)

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14 Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: alina.fomina@spcpcu.ru

An article presents the results of studying the main numerical indicators of Chinese magnolia vine fruit and echinacea purpurea herb to determine the possibility of using it as a raw material for the production of a finished dosage form.

Keywords: *Chinese magnolia vine fruit, echinacea purpurea herb, medicinal plant raw materials, commodity analysis.*

REFERENCES

1. Chulkova V. V., Poyarkova N. M., Saparklycheva S. E. Healing properties of Chinese lemongrass (*Schisandra chinensis* (turcz.) bail // Agrarian education and science. 2020. N2. P.13. (In Russ)
2. Dzholimbetov O. N., Uaysova G. R. Medicinal value of *echinacea purpurea* // Economics and Society. 2022. N10-1 (101). P. 336-338 (In Russ)
3. Babaeva E. Yu., Zilfikarov I. N., Sagaradze V. A., Semkina O. A., Dayronas Zh. V. Determination of the amount of phenylpropanoids in the underground organs of *echinacea purpurea* (*echinacea purpurea* (l.) moench., asteraceae) // Journal of SIBFU. Biology. 2022. N4. P.552-561.
4. State Pharmacopoeia of the Russian Federation State Pharmacopoeia of the Russian Federation . XIV ed. Vol. 1. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v1/vol4/> (In Russian) (Accesed: 11.02.2023)
5. Bachkalov E. V., Fadeeva D. A. Prospects for the use of Chinese lemongrass in sports pharmacology // Innovation in life sciences : collection of materials of the IV International Symposium. Belgorod : Belgorod State National Research University, 2022. P.200-201. (In Russ)
6. Markova T. P. Immunotropic drugs and adaptogens // RMJ. 2019. Vol. 27, N8-I. P.60–64. (In Russ)
7. Akamova A. V., Nemyatykh O. D., Narkevich I. A. Multiple view marketing analysis of the russian plant-based drugs market. // Drug development & registration. 2017. N4. P. 276-280. (In Russ)
8. Abramchuk A. V. Cultivated plants used in diseases of the nervous system // Agrarian education and science. 2021. N2 (In Russ)
9. Sorokin O. V., Panova A. S., Subotyalov M. A. Immunomodulatory and antiviral potential of *Echinacea* spp. // Doctor. 2021. Vol. 32, N7. P.51-55. (In Russ)
10. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 4 Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/> (In Russian)(Accesed: 11.02.2023)
11. Shur Yu. V., Shur V.Yu., Samotrueva M.A. Some mechanisms of immunotropic and adaptogenous effect of phytopreparations // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2019. Vol.17, N4 P.19-29. <https://doi.org/10.17816/RCF17419-29>. (In Russ).

УДК 61.615.45 – 615.322

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЖЕНЬШЕНЯ, КУЛЬТИВИРУЕМОГО В РОССИИ, ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

Хлебникова Е.С., студ. 4 курса

Руководитель: Рудь Н.К., канд. фарм. наук, преподаватель кафедры ПТЛП
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14 лит А, Российская Федерация
 E-mail: elizaveta.hlebnikova@spcru.ru

Статья посвящена оценке актуальности применения женьшеня (*Panax ginseng*) в качестве средства для повышения сопротивляемости организма к вредоносным воздействиям и стрессу в виде отечественной лекарственной формы «желе» для приема внутрь. На заболеваемость организма влияют многие факторы, в том числе общее состояние иммунной системы. Ослабление, а следовательно, и пики заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) среди всех групп населения приходится на зимние месяцы. Предотвращение распространения ОРВИ и снижение эпидемиологической нагрузки требует подготовки организма. Адаптогенная активность женьшеня, доказанная с помощью обзора современной научной литературы, может быть в полной мере использована для улучшения благополучия населения. Авторами проведен анализ лекарственных форм исследуемого растения, зарегистрированных на российском рынке в качестве лекарственных средств. Обнаружен небольшой выбор лекарственных форм, что может быть неудобно для потребителя. Из представленных в государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) отечественным препаратом женьшеня является женьшеня настойка. Конкурентоспособность Российских препаратов на рынке и малое разнообразие представленных на данный момент лекарственных форм является актуальным направлением для дальнейшего развития производственного и научного потенциала.

Ключевые слова: *адаптогены, женьшень, фармакологическое действие, лекарственная форма, желе, импортозамещение, биомасса.*

Поскольку на данный момент конкурентоспособность российских препаратов женьшеня уступает импортным, актуальными и перспективными направлениями в период активного импортозамещения являются разработка и внедрение отечественных препаратов женьшеня с широким спектром действия, культивируемого на территории России. А также применение биомассы женьшеня в качестве сырья для производства лекарственной формы «желе» для приема внутрь.

Цель: обоснование актуальности применения и разработки российского аналога препаратов женьшеня настоящего в виде желе для приема внутрь.

Задачи:

- 1) Анализ химического состава женьшеня на основе научной литературы;

- 2) Оценка актуальности использования биомассы женьшеня в качестве сырья;
- 3) Обоснование биологической активности и адаптогенного эффекта.

Женьшень настоящий – это многолетнее травянистое дикорастущее и культивируемое растение, произрастающее в горных лесах на территории Восточной Азии, в Восточной Маньчжурии, Северном Китае, Корее, Японии и приморских районах Сибири [1]. В РФ культивируется в Приморском крае, Хабаровском крае, на Кавказе, в Калужской, Астраханской, Брянской областях, в Самарской области, в Санкт-Петербурге [1, 2].

Корень женьшеня заготавливают в августе с целью сохранения семян, поскольку его природные ресурсы сильно ограничены и имеют тенденцию к сокращению. Объясняется это его медленным ростом и развитием. Поэтому женьшень занесен в Международную Красную Книгу, и сбор ЛРС является правонарушением [2].

На Российском фармацевтическом рынке основная доля препаратов женьшеня является импортной, из которых многие – БАДы (Биологически активные добавки), а основными странами-экспортерами ЛРС и препаратов являются Китай и Республика Корея. Поскольку конкурентоспособность российских препаратов уступает импортным, актуальными и перспективными направлениями в период активного импортозамещения являются разработка и внедрение отечественных препаратов женьшеня с широким спектром действия, культивируемого на территории России [2].

Фармакологические и лечебные свойства корня женьшеня в большей степени связаны с тритерпеновыми сапонинами – панаксозидами А, В, С, D, E, F, агликонами которых являются панаксатриол (А, В, С) и панаксадиол (D, E, F). Известно, что по мере развития растения количество сапонинов также растет [3].

Также в корнях и листьях растения содержатся такие биологически активные соединения как витамины (ниацин, аскорбиновая, фолиевая, никотиновая, пантотеновая кислота и рибофлавин); минералы (медь, магний, кальций, железо, цинк, калий, натрий); углеводы (глюкоза, фруктоза, сахароза, рамноза, мальтоза). Также в нем находятся протенин, аминокислоты и алкалоиды [4].

Особо важными являются такие вещества: алканы, алкины, слизи, дубильные вещества, стеролы, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот (липиды), монотерпены, сесквитерпены, фенилпропаноиды, хромоны, углеводы (сахара и полисахариды), амины, флавоноиды, органические кислоты и витамины [4].

В фармацевтической промышленности в качестве ЛРС используют не только корни, но и биомассу [4]. По сравнению с корнями, использование биомассы растительных тканей в изготовлении препаратов имеет ряд преимуществ:

- выращивание биомассы затрачивает гораздо меньше времени, чем выращивание соответствующего растения;
- возможность регулирования содержания БАВ в сырье и получение его стандартного содержания;
- биомасса получается вне зависимости от изменений климатических условий;
- получение биомассы имеет тенденцию к автоматизации.

Главным фармакологическим эффектом препаратов женьшеня, приписанным ему как традиционной, так и научной медициной, является адаптогенное действие. Данный термин используется для описания веществ, повышающих неспецифическую устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям [4]. Женьшень проявляет антистрессовую, иммуномодулирующую, стимулирующую, метаболическую, противорвотную, общетонизирующую и антигипергликемическую активность, усиливает аппетит. Также женьшень снижает уровень холестерина и глюкозы в крови; активизирует деятельность надпочечников; оказывает тормозящее действие на тромбогенез; увеличивают силу сокращений миокарда; увеличивают ударный объем сердца, перфузию миокарда; стимулируют кроветворную функцию костного мозга; усиливает процессы возбуждения и торможения, улучшает холинергическую передачу импульсов, стимулирует дыхательный центр; укрепляет память; активизирует мыслительные процессы, оказывает помощь в лечении СПИДа и туберкулеза [5].

Данные эффекты свидетельствуют о влиянии на кору больших полушарий, сердце, иммунитет, промежуточный мозг – гипофиз, таким образом, влияя на другие железы внутренней секреции [3].

Препараты женьшеня назначаются при неврозах, неврастении, астении, при умственном и физическом напряжении, в случаях недостатка энергии или других состояний истощения (например, шока, прострации, диареи, потери аппетита, обезвоживания, диабета, забывчивости, усталости и слабости) [4].

На сегодняшний день на отечественном рынке в качестве лекарственного средства представлена Женьшеня настойка (Tinctura Ginsengi). Основной лекарственной формы является настойка 1:5 на этиловом спирте. Также женьшень применяется в виде капсулы по 0,5-1,0 г (в пересчете на сухой стандартизированный экстракт женьшеня), экстракты, таблетки по 0,2-0,4 г. Однако данные лекарственные формы женьшеня являются незарегистрированными в ГРАС и используются в качестве БАДов [6].

Настойка как лекарственная форма не всегда удобна в применении, а для некоторых групп населения может быть противопоказана при пероральном приеме из-за содержания этилового спирта различных концентраций (беременные женщины, дети, люди, страдающие алкоголизмом, люди чья работа связана с повышенной концентрацией внимания). Чтобы сделать препарат доступным для всего населения требуется разработка и внедрение в производство новых лекарственных форм. Примером такой формы является “желе” для приема внутрь [6].

Материалы и методы. Использовались следующие методы исследования: анализ и обобщение информации о химическом составе и фармакологических эффектах лекарственного сырья женьшеня настоящего, анализ фармацевтического рынка Российской Федерации на наличие препаратов, содержащих женьшень в качестве лекарственного растительного сырья.

Результаты и обсуждения. Препараты женьшеня по своим фармакологическим свойствам в полной мере удовлетворяют потребности в применении адаптогенных препаратов, однако по данным ГРАС (Государственный Реестр Ле-

карственных средств) зарегистрированным отечественным является один препарат: Женьшень настойка (производитель: ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ»/Россия).

Заключение. Полученные данные на основе анализа научной литературы позволили сделать вывод о целесообразности увеличения разнообразия лекарственных форм из сырья женьшеня, использовании биомассы в качестве сырья и разработке и использовании женьшеня в качестве адаптогенных препаратов в виде желе, а также необходимость повышения конкурентоспособности отечественных препаратов на рынке РФ.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Hou J. P. The Healing Power of Ginseng. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2020. P.17. DOI: 10.1201/9780429489112
2. Акушская А. С. и др. Стандартизация сырья и препаратов женьшеня // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012. Т. 14. N. 5-3. С. 691-695.
3. Самылина И. А., Сорокина А. А., Пятигорская Н. В. Женьшень (*Panax ginseng* CA Mey) // Фарматека. 2010. Т. 16. С. 93-95. URL: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7967> (Дата обращения: 20.02.2023).
4. Насриев Т. В. Лечебные свойства женьшеня // Школа молодых новаторов : сборник научных статей 3-й Международной научной конференции перспективных разработок молодых ученых, Курск, 17 июня 2022 года / Юго-Западный государственный университет; Орловский госуниверситет имени И. С. Тургенева; Московский политехнический университет. Том 3. Курск: Юго-Западный государственный университет, 2022. С. 49-52.
5. Павлович В. А. Биологически активные соединения женьшеня (*Panax l.*) // Биологически активные соединения в жизни человека – 2017: сб. материалов университетской студенческой науч.-практ. конф., Брест, 14 декабря 2017 г. / Брест. гос. ун-т им. АС Пушкина. Брест: БрГУ, 2018. С. 74.
6. Государственный реестр лекарственных средств : сайт. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 20.02.2023).
7. Особенности циркуляции возбудителей орви на фоне появления и широкого распространения SARS-COV-2 в 2018-2021 годы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022. Т. 21. N 4. С. 16-25.
8. Акушская А. С. Женьшень настоящий: итоги и перспективы комплексного фармакогностического исследования // Аспирантские чтения – 2014 : материалы конференции с международным участием «Молодые ученые 21 века – от современных технологий к инновациям», посвященной 95-летию СамГМУ, Самара, 24 октября 2014 года / Самарский государственный медицинский университет. Самара: ООО «Типография ЦПР», 2014. С. 248-250.

SUMMARY

THE RELEVANCE OF THE USE OF GINSENG CULTIVATED IN RUSSIA, TO CREATE A DOSAGE FORM FOR INTERNAL APPLICATIONS

Khlebnikova E.S., 4th year student

Scientific supervisor: **Rud N.K.**, Candidate of Pharm. Sciences, Lecturer Department of PTLP
Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov str., Saint Petersburg, 197376, Russia

E-mail: elizaveta.hlebnikova@spcru.ru

The article is devoted to assessing the relevance of the use of *Panax ginseng* as a means to increase the body's resistance to harmful effects and stress in the form of a domestic dosage form "jelly" for oral administration. The morbidity of the body is influenced by many factors, including the general state of the immune system. The weakening and, consequently, the peaks in the incidence of acute respiratory viral infections (ARVI) among all population groups occur during the winter months. Preventing the spread of SARS and reducing the epidemiological burden requires preparation of the body. The adaptogenic activity of ginseng, proven by a review of modern scientific literature, can be fully used to improve the well-being of the population. The authors analyzed the medicinal forms of the studied plant registered on the Russian market as medicines. A small selection of dosage forms was found, which may be inconvenient for the consumer. Of the medicines presented in the State Register of medicines, the domestic preparation of ginseng is ginseng tincture. The competitiveness of Russian drugs on the market and the small variety of currently available dosage forms is an urgent direction for the further development of production and scientific potential.

Keywords: *adaptogens, ginseng, pharmacological action, dosage form, jelly, import substitution, biomass.*

REFERENCES

1. Hou J. P. The Healing Power of Ginseng. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2020. P.17. DOI: 10.1201/9780429489112
2. Akushskaya A. S. Standardization of raw materials and preparations of ginseng // Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2012. Vol. 14. N 5-3. P. 691-695. (In Russ)
3. Samylina I. A., Sorokina A. A., Pyatigorskaya N. V. Ginseng (*Panax ginseng* CA Mey) // Farmateka. 2010. Vol. 16. P. 93-95. Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7967> (Accessed: 20.02.2023). (In Russ)

4. Nasriev, T. V. Medicinal properties of ginseng // School of young innovators: collection of scientific articles of the 3rd International scientific conference of promising developments of young scientists, Kursk, June 17, 2022 / Southwestern State University; Orel State University named after I.S. Turgenev; Moscow Polytechnic University. Vol. 3. Kursk: Southwestern State University, 2022. P. 49-52. (In Russ)

5. Pavlovich V. A. Biologically active compounds of ginseng (Panax l.) // В 63 Биологически активные соединения в человеческой жизни – 2017: coll. materials of the university student scientific and practical. conf., Brest, December 14, 2017 / Brest. state un-t im. AS Pushkin. Brest: BrSU, 2018. P. 74. (In Russ)

6. State Register of Medicines : website. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (Accessed: 20.02.23). (In Russ)

7. Features of the circulation of arvi pathogens in the background of the appearance and wide distribution of SARS-COV-2 in 2018-2021 // Epidemiology and vaccinal prevention. 2022. Vol. 21. N 4. P. 16-25 Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-tsirkulyatsii-vozbuditeley-orvi-na-fone-poyavleniya-i-shirokogo-rasprostraneniya-sars-cov-2-v-2018-2021-gody> (Accessed: 20.02.23). (In Russ)

8. Akushskaya A. S. True ginseng: results and prospects of a comprehensive pharmacognostic study // Postgraduate readings – 2014: Proceedings of the conference with international participation «Young scientists of the 21st century – from modern technologies to innovations», dedicated to 95 anniversary of Samara State Medical University, Samara, October 24, 2014 / Samara State Medical University. Samara: ООО «TsPR Printing House», 2014. P. 248-250. (In Russ)

УДК 615.322

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ФИТО-СПРЕЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА КАЛЕНДУЛЫ

Хрипкова М.С., студ. 4 курса

Руководитель: Тимошенко Е.Ю., ст. преподаватель

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

308015, Белгород, ул.Победы, д.85, Российская Федерация

E-mail: timoshenko@bsu.edu.ru, 1389128@bsu.edu.ru

Актуальность использования препаратов на основе лекарственного растительного сырья всё возрастает. Большое количество преимуществ заставляет людей отказываться от синтетических лекарственных средств и отдавать предпочтение природным, безопасным и экологичным лекарственным препаратам. Воспаление верхних дыхательных путей – это одно из самых часто встречающихся заболеваний. Лечение представляет собой комплексную терапию.

Календула лекарственная обладает широким спектром фармакотерапевтических эффектов благодаря богатому химическому составу. Фито-спрей на основе экстракта календулы лекарственной можно считать альтернативной лекарственной формой, которую можно использовать для лечения и профилактики. В данной работе в результате проведенных экспериментальных исследований было разработано три модельные смеси.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, календула лекарственная, фито-спрей, жидкий экстракт, заболевания верхних дыхательных путей, противовоспалительный эффект.

Ежегодно в осенне-зимний период большое количество людей страдает от сезонных респираторных инфекций, в том числе от заболеваний верхних дыхательных путей. А для людей, имеющих хронические заболевания – это время их обострения. Острая респираторная вирусная инфекция является самым распространенным инфекционным заболеванием, в среднем за год взрослый болеет не реже 2-3 раз, а ребенок – 6-10 раз [1].

В современном мире наблюдается тенденция к использованию лекарственных препаратов, созданных на основе природного сырья. Ведь они имеют более низкую стоимость, более экологичны, менее вызывают привыкание, а самое главное, сочетая комплекс биологически активных веществ, оказывают воздействие на различные стадии патологического процесса.

Фитотерапия – известный и широко используемый метод лечения и профилактики. Он основан на использовании препаратов из цельного или переработанного лекарственного растительного сырья.

Календула лекарственная это растение, имеющее вековой опыт применения, как в научной, так и в народной медицине большинства стран мира. Благодаря богатому химическому составу лекарственные средства на основе данного сырья находят широкое применение в виде настоев, настоек, мазей, галеновых препаратов, имеющих широкий спектр фармакологической активности.

Цель. Разработка состава и технологии фито-спрея для лечения и профилактики заболеваний верхних дыхательных путей на основе экстракта календулы лекарственной.

Для достижения цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Изучить какой вид экстракта календулы лекарственной будет наиболее богат по химическому составу и наиболее эффективен.

2. Проанализировать фонд лекарственного растительного сырья, используемый для лечения заболеваний верхних дыхательных путей.

3. Разработать технологию изготовления фито-спрея.
4. Провести сравнение эффективности различных модельных смесей и выбрать наиболее действующий состав.

Материалы и методы. Для написания данной работы использованы следующие методы исследования:

1. Изучение и анализ научной теоретической и методической литературы по рассматриваемой теме.
2. Обобщение и систематизирование полученной информации.
3. Эксперимент.
4. Социологические методы такие, как опрос и наблюдение.

Верхние дыхательные пути человека включают полость носа, глотку, гортань, подвязочный отдел трахеи. В нормальном состоянии воздух через них поступает в нижние отделы, но предварительно фильтруется, увлажняется и согревается. Поэтому именно эти отделы наиболее уязвимы к неблагоприятному воздействию окружающей среды.

Воспаление верхних дыхательных путей – это одно из самых часто встречающихся заболеваний, как у детей, так и у взрослых. Особенно это проявляется в осенне-зимний период, когда организм человека чувствителен к резким колебаниям температур, также уменьшение количества солнечных дней, приводит к уменьшению выработки витамина D. В хорошо отапливаемых помещениях с высокой влажностью, большим скоплением людей активно размножаются и развиваются патогенные микроорганизмы, что в дальнейшем приводит к острым респираторным заболеваниям, особенно у людей и взрослых с ослабленным иммунитетом.

В большинстве случаев этиологией заболеваний верхних дыхательных путей являются вирусы (90%), но реже – бактерии (10%) или осложнения, вызванные острой респираторной вирусной инфекцией.

К заболеваниям верхних дыхательных путей относятся: ринит, синусит, фарингит, ларингит, тонзиллит, трахеит.

Лечение заболеваний верхних дыхательных путей представляет собой комплексную терапию. Для каждой формы болезни разработан собственный набор фармакологических средств и методов, направленных на выздоровление. И здесь фитотерапия находит свое применение. Фармацевтический рынок имеет большое разнообразие лекарственного растительного сырья, а также лекарственных средств, обладающих противовоспалительным, антимикробным и иммуномодулирующим действием. Они изготовлены на основе различных лекарственных растений богатых биологически активными веществами, обуславливающих фармакологический эффект.

Спреи – это аэрозоли, высвобождение содержимого которых происходит за счет давления воздуха, создаваемого с помощью механического распылителя насосного типа или при сжатии полимерной упаковки.

Фито-спрей – однофазная или двухфазная жидкость, в состав которой входят различные лекарственные формы природного происхождения.

Преимущества фито-спрея:

- эффект достигается быстрее за счет местного применения (доставка лекарственного препарата напрямую в дыхательные пути);
- более низкая доза необходима для достижения результата за счет сильного диспергирования частиц;
- небольшой размер частиц способствует более глубокому их проникновению в полости и складки, другие труднодоступные места на слизистой поверхности, кожи и в дыхательных путях;
- благодаря наличию дозирующих клапанов практически невозможен риск передозировки;
- снижен риск побочных эффектов;
- удобство и быстрота применения;
- если в составе есть масляная основа, то она покрывает пленкой слизистую поверхность, что предотвращает попадания новой инфекции.

Календула лекарственная и ее лекарственное растительное сырье обладает широким спектром фармакотерапевтических эффектов благодаря богатому химическому составу. Лечебные свойства основаны на содержании в надземной части растения дубильных веществ, тритерпеновых сапонинов, флаваноидов, фенольных соединений, каротиноидов, слизей, органических смол, алкалоидов, макро- и микроэлементов.

Основными свойствами фитопрепаратов и галеновых форм, изготовленных на основе календулы лекарственной, являются бактерицидные, противовоспалительные, иммуномодулирующие, ранозаживляющие, антисептические, спазмолитические, желчегонные, мочегонные, гипотензивные, успокаивающие центральную нервную систему, седативные, противораковые, способствующие нормализации деятельности сердца, уменьшающие отеки.

Результаты и обсуждение. Для выбора основного действующего вещества была проведена сравнительная характеристика разных видов экстрактов, в частности жидкого CO₂-экстракта календулы лекарственной и жидкого экстракта календулы лекарственной, экстрагируемой 70% спиртом этиловым, представленная в таблице 1 [2, 3].

Таблица 1 – Сравнительная характеристика экстрактов календулы лекарственной

Описание	Жидкий экстракт	CO ₂ -экстракт
Внешний вид	Жидкость светло-коричневого цвета	Темная, красно-коричневая густая маслянистая жидкость
Запах, вкус	Приятный аромат; вкус горький	Сильный, характерный для аромата цветков календулы; вкус горький
Экстрагент	70% спирт этиловый	Сжиженный CO ₂ газ
Растворимость	Смешивается с водой, нерастворим в маслах	Растворим в спиртах и маслах, нерастворим в воде

Описание	Жидкий экстракт	CO ₂ -экстракт
Показатель преломления при 20 °С	1,3624	1,4900
Кислотное число, мг КОН/1 г	3,08	16,10
Каротиноиды, %	0,19	0,614
Дубильные вещества, %	0,93	1,150
Флаваноиды, %	0,158	0,140
Отличительные черты	1. После экстракции необходимо отстаивание при температуре 8 – 10°С в течение не менее 2 суток для оседания взвешенных частиц. 2. Необходимо фильтрование полученного экстракта.	1. Биологически активные вещества извлекаются в нативном состоянии, так как экстракция и отгонка протекают при невысоких температурах. 2. Не требуется удаление остатков растворителя. 3. Остатки CO ₂ обладают консервирующими свойствами.

В результате было выявлено, что жидкий CO₂-экстракт календулы превосходит жидкий экстракт по большинству характеристик.

Таким образом, в качестве лекарственной формы предлагается три модельные смеси фито-спрея, обладающие разной эффективностью (таблица 2).

Модельная смесь №1 представляет собой смесь жидкого CO₂-экстракта календулы лекарственной и воды очищенной. Модельная смесь №2 – смесь жидкого CO₂-экстракта календулы лекарственной, жидкого CO₂-экстракта розмарина обыкновенного и воды очищенной. Модельная смесь №3 – смесь жидкого CO₂-экстракта календулы лекарственной, сухого экстракта шалфея лекарственного и воды очищенной.

Таблица 2 – Сравнительная таблица органолептических и физико-химических показателей модельных смесей

Показатели	Модельная смесь №1	Модельная смесь №2	Модельная смесь №3
Внешний вид	Двухфазная жидкость; дисперсионная фаза прозрачная с капельками масла, занимает большую часть объема; дисперсная среда имеет золотисто-оранжевый цвет, занимает верхнюю часть объема. Граница раздела двух фаз четкая.	Двухфазная жидкость; дисперсионная фаза прозрачная с капельками масла, занимает большую часть объема; дисперсная среда имеет золотисто-желтый цвет, занимает верхнюю часть объема. Граница раздела двух фаз четкая.	Двухфазная жидкость; дисперсионная фаза темно-коричневого цвета, занимает большую часть объема; дисперсная среда имеет коричнево-желтый цвет, занимает верхнюю часть объема. Граница раздела двух фаз четкая.
Вкус	Горьковатый	Горьковатый	Горьковатый
Запах	Яркий, травяной	Резкий, яркий, травяной	Яркий, сладкий, травяной
% выхода содержимого	96 %	94 %	95%
Количество доз	275	280	300
Однородность доз	Дозы однородны	Дозы однородны	Дозы однородны
Возможность к реэмульгированию	Реэмульгирование через 25 секунд	Реэмульгирование через 22 секунды	Реэмульгирование через 26 секунд
Масса (с упаковкой)	67,0	66,0	67,0

На основании данных, представленных в таблице 2, можно сделать вывод о том, что органолептические и физико-химические показатели оптимальны.

Заключение. Актуальность использования препаратов на основе лекарственного растительного сырья всё возрастает. Большое количество преимуществ заставляет людей отказываться от синтетических лекарственных средств и отдавать преимущества природным, безопасным и экологичным лекарственным препаратам. Фито-спрей на основе экстракта календулы лекарственной можно считать альтернативной лекарственной формой, которую можно использовать для лечения и профилактики заболеваний верхних дыхательных путей. Данное средство не требует использование дополнительных материалов, поэтому удобно для применения в любом месте и в любое время, как для взрослых, так и для детей.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Челенкова И. Н., Утешев Д. Б., Бунятян Н. Д. Острые и хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 18. N 30. С. 1878-1882.

2. Воскресенская М. Л., Плеханов А. Н., Мондодоев А. Г., Цыремпилов С. В. Фармакотерапевтическая эффективность календулы лекарственной // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2017. N 1. С.73-78.
3. Мальцева В. А., Пелипенко Т. В., Тарасов В. Е., Сенчило О. И., Водяник А. Р. Определение состава и физико-химических свойств экстрактов календулы, полученных при сверхкритических параметрах диоксида углерода // Управление качеством. Электронный журнал для местной промышленности. 2005. N3. URL: <https://fh.kubstu.ru/juk/issues/issue03/st0306.pdf> (Дата обращения: 15.02.2023)

SUMMARY

DEVELOPMENT OF PHYTO-SPRAY COMPOSITION AND TECHNOLOGY FOR TREATMENT AND PREVENTION OF UPPER RESPIRATORY TRACT DISEASES BASED ON CALENDULA EXTRACT

Khripkova M.S., 4th year student

Scientific supervisor: **Timoshenko E.Yu.**, Senior Lecturer

Belgorod National Research University

85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russian Federation

E-mail: timoshenko@bsu.edu.ru, 1389128@bsu.edu.ru

The relevance of the use of preparations based on medicinal plant raw materials is increasing. A large number of benefits force people to abandon synthetic medicines and give preference to natural, safe and environmentally friendly medicines. Inflammation of the upper respiratory tract is one of the most common diseases. Treatment is a complex therapy.

The medicinal calendula has a wide range of pharmacotherapeutic effects due to its rich chemical composition. A phyto spray based on a calendula extract can be considered an alternative dosage form that can be used for treatment and prophylaxis. In this work, as a result of experimental studies, three model mixtures were developed.

Keywords: *medicinal herbal raw materials, medicinal calendula, phyto-spray, liquid extract, diseases of upper respiratory tract, anti-inflammatory effect.*

REFERENCES

1. Chelengkova I. N., Uchelev D. B., Bunatyan N. D. Acute and chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract // Russian Medical Journal. 2010. N 30. P. 1878-1882. (In Russ)
2. Voskresenskaya M. L., Plekhanov A. N., Mondodoev A. G., Tsyrempilov S. V. Pharmacotherapeutic effectiveness of the medicinal calendula // Bulletin of Buryat State University. Medicine and pharmacy. 2017. N 1. P. 73-78. (in Russ)
3. Maltseva V. A., Pelipenko T. V., Tarasov V. E., Senchilo O. I., Vodyanik A. R. Determination of the composition and physico-chemical properties of calendula extracts obtained at supercritical parameters of carbon dioxide // Quality management. E-zine for local industry. 2005. N 3. UAvailable at: <https://fh.kubstu.ru/juk/issues/issue03/st0306.pdf>. (Accessed: 15.02.2023)(in Russ)

УДК 61:615.451.36

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МАСЛА ДЛЯ ПИТАНИЯ И УКРЕПЛЕНИЯ ВОЛОС НА ОСНОВЕ КАСТОРОВОГО И РЕПЕЙНОГО МАСЕЛ С ВИТАМИНАМИ ГРУППЫ В

Худякова С.Д., студ.4 курса

Руководитель: **Тимошенко Е.Ю.**, старший преподаватель

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

308009, Белгород, ул. Победы, д.85, Российская Федерация

E-mail: 1386394@bsu.edu.ru, timoshenko@bsu.edu.ru

В данной работе рассмотрена проблема населения – выпадение и повреждение структуры волос. Распространенность и причины алопеции и повреждение структуры волос. Проанализирован фармацевтический рынок на примере ассортимента интернет-аптек, представленных для питания и укрепления волос. Представлен состав и технология лекарственной формы, обоснованы ее фармакологические свойства.

Ключевые слова: *алопеция, повреждение структуры волос, касторовое масло, репейное масло, цианокобаламин, перидоксин, никотиновая кислота.*

Из-за нынешнего стремительного стиля жизни, ухудшающейся экологии, неправильного и неполноценного питания современных людей, большая часть населения Земли страдают от алопеции, сухости, ломкости и прочих повреждений волос. Волосы ежедневно подвергаются влиянию жары или холода, солнечного света и его излучения, резких перепадов температур при сушке феном или укладке волос с помощью специальных утюжков. Помимо пагубного термического воздействия, волосы терпят на себе ставшими за последнее двадцатилетие повседневными и обычными процедурами – окрашивание, химические завивки и выпрямления, мелирования. Поиск различных способов восстановления, питания, укрепления и увлажнения волос – одна из актуальных проблем на сегодняшний день.

Помимо социальной значимости для пациента, данная проблема имеет так же и широкое ее распространение. Если проанализировать данные ВОЗ, то можно увидеть, что около 75% россиян страдают от облысения в той или иной степени [1].

Для статистики сухих, секущихся и ломких волос, мы провели опрос среди 34 респондентов. В итоге было выявлено, что 60% процентов опрошенных жалуются на секущиеся и ломкие волосы, а 40% заявляют о сухости волос.

Цель исследования – разработка состава и технологии лечебного масла для волос на основе касторового и репейного масел с добавлением витаминов группы В.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- 1) Анализ литературных источников по заболеваниям волос и кожи головы
- 2) Анализ существующих на фармацевтическом рынке жидких наружных лекарственных форм – для лечения диффузной алопеции, укрепления и питания волос.
- 3) Разработка собственного состава масла для лечения и профилактики диффузной алопеции, укрепления и увлажнения волос
- 4) Контроль качества разработанного состава для лечения и профилактики диффузной алопеции, укрепления и питания волос.

Материалы и методы. Материалом исследования данной работы – лечебное масло для волос на основе касторового и репейного масел с добавлением витаминов группы В.

При написании статьи были использованы следующие методы:

- статистическое наблюдение;
- метод сравнения;
- анализ;
- опрос респондентов;
- практическое изготовление лекарственной форм.

Результаты и обсуждения. Для понятия распространенности повреждения структуры волос мы провели исследование в виде опроса 34 респондентов в диапазоне возраста от 18 до 40 лет, который включал в себя вопросы о ломкости, рассечении и сухости волос. Результаты исследования были занесены в таблицу 1.

Таблица 1 – Распространенность различных типов повреждений структуры волос

Кол-во людей страдающих патологией	Патология						
	Сухие волосы	Ломкие волосы	Секущиеся волосы	Ломкие и секущиеся волосы	Ломкие и сухие волосы	Секущиеся и сухие волосы	Секущиеся, сухие и ломкие
Общее количество	25	14	9	8	14	10	8
Среди женского пола	18	10	7	8	11	9	8
Среди мужского пола	7	4	2	0	3	1	0

Исходя из данных таблицы 1, можем сделать вывод о распространенности таких патологий волоса как сухость и ломкость. Среди 60% опрошенных людей жалуются на них, из которых 28% мужчины и 72% женщин.

Против выпадения волос по типу диффузной алопеции на фармацевтическом рынке представлен широкий ассортимент препаратов в виде различных лекарственных форм. Был проведен анализ рынка через сайты аптек «Аптека.ру», «Еаптека» и «Здравсити», результаты которого введены в таблицу 2.

Таблица 2 – Представленные на рынке препараты для лечения выпадения, питания и укрепления волос

Название аптеки	Представленные формы препаратов				Препараты против выпадения волос	Препараты для питания волос	Препараты на основе растительного сырья	Препараты зарубежного производителя
	Шампуни	БАДы	Бальзамы, кондиционеры, маски	Витам. эмульсии для наружного применения				
Аптека.ру	47%	1,5%	44,3%	4,2%	76,6%	19 %	69,2%	67,2%
Еаптека	63%	1%	35%	1%	77%	13,7%	75%	59,7%
Здравсити	55%	1,4%	40,2%	3,4%	72,8%	15%	70%	63,3%

Исходя из приведенных выше данных, можно сделать вывод о том, что большинство представленных на ранке продуктов – шампуни. В этом заключается проблема малого ассортимента, т.к. шампуни, как продукт, имеют больше функцию гигиеническую, а не укрепляющую и питательную.

В качестве лекарственной формы была выбрана эмульсия в виду следующих ее преимуществ:

- скором терапевтическом действии;
- продолжительности действия;
- возможности использования совместно веществ не растворимых в одном растворителе.

В основу для лечебного масла нами было выбрано масло клещевины, как одно из самых богатых на компоненты, улучшающие состояние волос. Оно укрепляет волосные фолликулы, препятствует потере воды, поддерживает оптимальную жирность, восстанавливает гладкость кутикулы, а также повышает гибкости и эластичность волоса [3].

Репейное масло укрепляет волосы, а также обладает тонизирующим, бактерицидным и противоаллергическим действиями на кожу головы и волосы.

Эфирное лавандовое масло, было выбрано в качестве компонента, из-за способности замедлять и предотвращать повреждение волос, вызванное окислением краской для волос. Такое свойство масла позволяет считать его перспективным для восстановления окрашенных волос.

Также в качестве действующих веществ в составе обратной эмульсии были выбраны никотиновая кислота, В₆ и В₁₂. Никотиновая кислота поддерживает необходимое количество влаги волос, стимулирующее их рост и препятствующее их выпадению. Витамин В₆ увлажняет, питает кожу головы и борется с перхотью. Витамин В₁₂ нужен чтобы восстанавливать кислородное насыщение клеток, помогать волосам быстрее восстанавливаться и улучшать их внешний вид [4].

Были изготовлены три модельные смеси компонентов.

Модельная смесь №1: Olei Recini, Olei Artii, Cyanocobalamini, Pyridoxini, Dimexidi, Retinoli.

Модельная смесь №2: Olei Recini, Olei Artii, Cyanocobalamini, Pyridoxini, Acidinicotini, Olei Lavandulae.

Модельная смесь №3: Olei Recini, Olei Artii, Cyanocobalamini, Pyridoxini, Olei Zingiberac, Vitamini E.

Изготовленные варианты состава мази были предложены для тестирования в течении месяца по прописанной схеме применения (1-2 раза в неделю) десятью респондентам в возрасте старше 18 лет, имеющие повреждения волоса. Результаты опроса респондентов представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Оценка органолептических свойств эмульсии респондентами

№ п/п	Модельные смеси	Преимущество органолептических свойств изготовленных эмульсий, %			
		Однородность	Запах	Легкость нанесения	Простота смывания с волос
1	Модельная смесь 1	95	86	95	96
2	Модельная смесь 2	93	97	94	97
3	Модельная смесь 3	97	84	94	96

Из полученных данных, которые указаны в таблице 2.1, делаем вывод о том, что наиболее удовлетворяющими свойствами обладает модельная смесь №2.

Заключение. В ходе работы изучены источники по выбранной нозологии.

Было проведено исследование распространенности проблемы поврежденных волос.

Проанализирован фармацевтический и парафармацевтический рынок на примере трех интернет-аптек на ассортимент для питания и укрепления волос. На рынке представлен малый ассортимент БАДов для наружного применения для питания и укрепления волос.

Выбор состава для лечебного масла был осуществлен в пользу растительных компонентов, хорошо зарекомендовавших себя на рынке препаратов для укрепления и питания волос своей безвредностью и эффективностью.

Разработан состав и технология изготовления масла для питания и укрепления волос на основе касторового и репейного масел с добавлением витаминов группы В.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.39 Готовые лекарственные формы

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Неофитова Е. А., Пупкина К. В., Неофитова Н. Н. Исследование влияния экзогенных факторов на состояние и свойства волос на голове человека с использованием различных методов микроскопии // Ежемесячный международный журнал «Интерактивная наука». 2016. N10. С. 48-50.

2. Ивкин Д. Ю., Ногаева У. В., Флисюк Е. В. и др. Алопеция: от клиники к доклинике и обратно // Формулы фармации. 2019. Т. 1, N 1. С. 44-51. DOI 10.17816/phf18524

3. Евсеева С. Б., Олейникова Т. А. Фитокомпоненты в решении проблем волос и кожи головы // Современные проблемы науки и образования. 2015. N2-2. С. 1-5

4. Савиных А. А. Влияние на структуру волос некоторых витаминов / А. А. Савиных, М. А. Куценко, О. В. Часовских // Гистология. Клиническая и экспериментальная морфология : сборник трудов второй научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 30-летию Кировского ГМУ, Киров, 14–16 декабря 2016 года. Киров: Кировский государственный медицинский университет, 2017. С. 50-51.

5. Хайрутдинов В. Р., Антонова О. В., Шестопапов Н. Е. и др. Современные подходы к терапии алопеции // Эффективная фармакотерапия. 2017. N 2. С. 16-21

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF OILS FOR NUTRITION AND STRENGTHENING HAIR BASED ON CASTOR AND BURDOCK OILS WITH VITAMINS OF GROUP B

Khudyakova S.D., 4th year student

Scientific supervisor: Timoshenko E.Y., senior lecturer

Belgorod State National Research University

85, Pobedy St., Belgorod, 308009, Russian Federation

E-mail: 1386394@bsu.edu.ru, timoshenko@bsu.edu.ru

In this paper, the problem of the population is considered – loss and damage to the hair structure. Prevalence and causes of alopecia and damage to the hair structure. The pharmaceutical market was analyzed on the example of the range of online pharmacies presented for nourishing and strengthening hair. The composition and technology of the dosage form are presented, its pharmacological properties are substantiated.

Keywords: *alopecia, damage to the hair structure, castor oil, burdock oil, cyanocobalamin, peridoxine, nicotinic acid.*

REFERENCES

1. Neofitova E. A., Pushkina K. V., Neofitova N. N. Study of the influence of exogenous factors on the condition and properties of hair on the human head using various microscopy methods // Monthly international journal Interactive Science. 2016. N10. P. 2-4. (In Russ)
2. Ivkin D. Yu., Nogaeva U. V., Flisyuk E. V. et al. Alopecia: from clinic to preclinic and back // Pharmacy formulas. 2019. Vol. 1. N 1. P. 44-51. DOI 10.17816/phf18524. (In Russ)
3. Evseeva S.B., Oleinikova T.A. Phytocomponents in solving problems of hair and scalp // Current problems of science and education. 2015. N2-2. P. 1-5. (In Russ)
4. Savinykh A. A. Influence of some vitamins on hair structure / A. A. Savinykh, M. A. Kutsenko, O. V. Chasovskikh // Histology. Clinical and experimental morphology: a collection of proceedings of the second scientific and practical conference of students and young scientists with international participation, dedicated to the 30th anniversary of the Kirov State Medical University, Kirov, December 14–16, 2016. Kirov: Kirov State Medical University, 2017. P. 50-51.
5. Khairutdinov V. R., Antonova O. V., Shestopalov N. E. Modern approaches to the treatment of alopecia // Effective pharmacotherapy. 2017. N 2. P.7-8. (In Russ)

УДК 61:615.453.6

ПОДБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ МИНИ-ТАБЛЕТОК МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

Церковная К.М., асп. 2 курса (ORCID: 0000-0001-5047-0295)

Научный руководитель: Флисюк Е.В., д. фарм. н., профессор (ORCID: 0000-0001-8077-2462)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: ksenia.kirillova@spcru.ru

Для разработки состава и технологии мини-таблеток амлодипина проведен подбор вспомогательных веществ группы наполнители. Рассмотрено влияние различных марок лактозы моногидрата и микрокристаллической целлюлозы на сыпучесть и прессуемость таблеточных смесей. По показателям сыпучести, насыпной плотности, а также рассчитанным значениям числа Хауснера и индекса Карра выбраны марки наполнителей, придающие таблеточной смеси наилучшие технологические свойства и способные обеспечить однородность дозирования амлодипина в мини-таблетках.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, амлодипин, мини-таблетки, вспомогательные вещества, технологические свойства, прямое прессование.*

Контроль артериального давления (АД) является основным механизмом коррекции артериальной гипертензии (АГ) – одного из главных факторов сердечно-сосудистого риска [1].

Среди классов антигипертензивных лекарственных средств (ЛС) особое место занимают блокаторы кальциевых каналов (БКК), а именно дигидропиридиновые БКК. Представителем данного класса является амлодипин – препарат, отличающийся высокой эффективностью в достижении контроля АД, органопротекцией и снижением риска развития сердечно-сосудистых событий [2].

Благодаря легкости в подборе доз и возможности реализации комбинированной терапии, перспективной лекарственной формой (ЛФ) для терапии АГ выступают мини-таблетки [3].

Целью данной работы является подбор вспомогательных веществ (ВВ) группы наполнители для получения мини-таблеток амлодипина методом прямого прессования.

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Сравнить по показателям сыпучести и насыпной плотности таблеточные смеси, содержащие различные марки наполнителей, применяющихся для прямого прессования.
2. Рассчитать индекс Карра и число Хауснера для исследуемых таблеточных смесей с целью оценки их сыпучести и степени сжимаемости.
3. Выбрать композиции, обладающие наилучшими технологическими свойствами, для дальнейшего получения мини-таблеток методом прямого прессования.

Материалы и методы. Для выполнения экспериментальной части исследования использовалось следующее оборудование Центра коллективного пользования ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России: весы аналитические САРТО-ГОСМ CE224-С с точностью 0,1 мг, Россия; тестер сыпучести гранулированного материала ERWEKA GT, Германия; тестер насыпной плотности ERWEKA SVM 221, Германия; многофункциональная лабораторная установка Unique Machinery DGN-II (смеситель типа «пьяная бочка»), Китай.

Определение технологических свойств таблеточных смесей проводилось согласно методикам, опубликованным в Государственной Фармакопее XIV издания, том 2 [4].

Для проведения исследования использовали активную фармацевтическую субстанцию (АФС) амлодипина безилата фирмы Glochem Industries Pvt. Ltd.

В работе были использованы следующие ВВ: лактозы моногидрат марки Ludipress® LCE (BASF), SuperTab® 30 GR (DFE Pharma), Tablettose® 80, GranuLac® 70, GranuLac® 140 (MEGGLE); микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) марки VIVAPUR® 101, VIVAPUR® 102 и VIVAPUR® 200 (JRS Pharma); кроскармеллоза натрия марки Ac-Di-Sol® WL-729 NF (DuPont); магния стеарат марки TABLUBE® (NITKA PHARMACEUTICAL SPECIALITIES).

Результаты и обсуждение. Методом получения мини-таблеток был выбран метод прямого прессования, как более экономически выгодный и рациональный метод получения таблеток.

Однако, важно учитывать особенности, связанные с параметрами ЛФ и дозировкой действующего вещества (ДВ). К выбранным параметрам мини-таблеток относятся: форма – двояковыпуклая, диаметр – 5 мм и высота – от 2,60 до 2,90 мм. Кроме того, дозировка амлодипина (в форме амлодипина безилата) в разрабатываемом препарате равна 2,5 мг (3,47 мг) и составляет менее 5 % от массы дозированной единицы. Таким образом, в ходе разработки состава и технологии мини-таблеток амлодипина наиболее важной задачей является обеспечение однородности распределения АФС в таблеточной смеси и готовых мини-таблетках. Следовательно, необходимо подобрать ВВ группы наполнители, которые обеспечат высокую сыпучесть и прессуемость таблеточной смеси.

Выбор лактозы моногидрата

На первом этапе исследования проводилось сравнение различных марок лактозы моногидрата, применяемых для прямого прессования, в таблеточных смесях амлодипина. Остальные ВВ (наполнитель МКЦ, дезинтегрант кроскармеллоза натрия, смазывающее вещество магния стеарат) и АФС использовались одной марки и в одинаковых количествах. Составы полученных масс для таблетирования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Составы таблеточных смесей с разными марками лактозы моногидрата, в % от массы мини-таблетки

№ смеси	Лактозы моногидрат					Амлодипина безилат	МКЦ	Кроскармеллоза натрия	Магния стеарат	Итого
	Ludipress	SuperTab	Tablettose 80	GranuLac 70	GranuLac 140					
1	46,04	–	–	–	–	4,96	45,00	3,00	1,00	100,00
2	–	46,04	–	–	–	4,96	45,00	3,00	1,00	100,00
3	–	–	46,04	–	–	4,96	45,00	3,00	1,00	100,00
4	–	–	–	46,04	–	4,96	45,00	3,00	1,00	100,00
5	–	–	–	–	46,04	4,96	45,00	3,00	1,00	100,00

Смешение компонентов таблеточной смеси проводили в лабораторном смесителе типа «пьяная бочка». Предварительно перед загрузкой в смеситель отвешенное количество АФС подвергали дробному смешению с частью наполнителя (лактозы моногидрата).

Определение сыпучести таблеточных смесей № 1-5

Сыпучесть таблеточных смесей № 1-5 измеряли на тестере сыпучести гранулированного материала ERWEKA GT в соответствии с методикой, описанной в ОФС.1.4.2.0016.15 [4].

Оценка сыпучести была произведена в пяти повторах при отсутствии перемешивания. Результаты определения сыпучести таблеточных смесей представлены в таблице 2. По данным таблицы можно сделать вывод, что наилучшая сыпучесть определена у таблеточной смеси № 3. Смесь № 5 не обладает сыпучестью при отсутствии перемешивания, вследствие чего выбывает из эксперимента.

Таблица 2 – Сыпучесть таблеточных смесей с разными марками лактозы моногидрата

№ смеси	1	2	3	4	5
Сыпучесть, с/100 г	6,2 ± 0,1	5,9 ± 0,5	5,7 ± 0,6	11,6 ± 1,9	–
Сыпучесть, г/с	16,2 ± 0,2	17,1 ± 1,6	17,8 ± 2,1	8,7 ± 1,4	0,0

Определение насыпной плотности таблеточных смесей № 1-4

Определение насыпной плотности проводилось на тестере насыпной плотности ERWEKA SVM 221 в соответствии с ОФС.1.4.2.0016.15 [4].

Частота колебаний составляла 250 колебаний в минуту. Был произведен один цикл соскоков цилиндра. По полученным значениям насыпной плотности до и после уплотнения были рассчитаны число Хауснера (ИН) и индекс Карра (СИ). Результаты представлены в таблице 3. Согласно критериям, приведенным в Европейской фармакопее (таблица 4) [5], сыпучесть и степень сжимаемости таблеточных смесей № 1, 3 и 4 – удовлетворительные, смеси № 2 – плохие.

Таблица 3 – Насыпная плотность таблеточных смесей с разными марками лактозы моногидрата

№ смеси	Насыпная плотность, г/мл		Коэффициент прессуемости	Число Хауснера (ИН)	Индекс Карра (СИ), %
	До уплотнения (D ₂)	После уплотнения (D ₃)			
1	0,54	0,69	22	1,28	21,74
2	0,53	0,74	28	1,40	28,38
3	0,61	0,81	25	1,33	24,69
4	0,61	0,81	25	1,33	24,69

Таблица 4 – Оценка числа Хауснера и индекса Карра

Индекс Карра (СИ), %	Сыпучесть и степень сжимаемости	Число Хауснера (ИН)
≤10	Отличная	1,00-1,11
11-15	Хорошая	1,12-1,18
16-20	Средняя	1,19-1,25
21-25	Удовлетворительная	1,26-1,34
26-31	Плохая	1,35-1,45
32-37	Очень плохая	1,46-1,59
≥38	Крайне плохая	≥1,60

Выбор МКЦ

На втором этапе исследования сравнивались различные марки МКЦ: VIVAPUR® 102, часто используемая при прямом прессовании, гранулированная МКЦ VIVAPUR® 200, применяемая для рецептур с плохой сыпучестью, и VIVAPUR® 101. Другие ВВ и АФС использовались одной марки и в одинаковых количествах. Составы таблеточных смесей, содержащих разные марки МКЦ, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Составы таблеточных смесей с разными марками МКЦ, в % от массы мини-таблетки

№ смеси	Вещество	МКЦ			Амлодипина безилат	Лактозы моногидрат	Кроскармеллоза натрия	Магния стеарат	Итого
		101	102	200					
6		45,00	–	–	4,96	46,04	3,00	1,00	100,00
7		–	45,00	–	4,96	46,04	3,00	1,00	100,00
8		–	–	45,00	4,96	46,04	3,00	1,00	100,00

Смешение компонентов композиций № 6-8 проводилось аналогично смешению компонентов таблеточных смесей № 1-5.

Определение сыпучести и насыпной плотности таблеточных смесей № 6-8

Оценка сыпучести и насыпной плотности таблеточных смесей № 6-8 проводилась также, как для смесей № 1-5.

По данным таблицы 6 можно сделать вывод, что наилучшая сыпучесть определена у таблеточной смеси № 8. Это подтверждает данные рекомендаций, согласно которым МКЦ 200 улучшает сыпучесть таблеточных смесей. Смесь № 6, содержащая МКЦ 101, не обладает сыпучестью при отсутствии перемешивания. Дальнейшие испытания для данного образца не проводились.

Таблица 6 – Сыпучесть таблеточных смесей с разными марками МКЦ

№ смеси	6	7	8
Сыпучесть, с/100 г	–	4,5 ± 0,7	0,8 ± 0,3
Сыпучесть, г/с	0,0	22,3 ± 3,3	–

Результаты определения насыпной плотности, а также рассчитанные значения ИН и СИ для таблеточных смесей № 7 и 8 представлены в таблице 7. Согласно критериям, приведенным в таблице 4, можно сделать вывод, что сыпучесть и степень сжимаемости таблеточной смеси, содержащей МКЦ 200, хорошая; смеси, содержащей МКЦ 102, удовлетворительная.

Таблица 7 – Насыпная плотность таблеточных смесей с разными марками МКЦ

№ смеси	Насыпная плотность, г/мл		Коэффициент прессуемости	Число Хауснера (ИН)	Индекс Карра (СИ), %
	До уплотнения (D_z)	После уплотнения (D_c)			
7	0,54	0,69	22	1,28	21,74
8	0,61	0,69	12,5	1,13	11,59

Заключение. В ходе данного исследования проведен подбор ВВ группы наполнители (лактозы моногидрата и МКЦ) для дальнейшего получения мини-таблеток методом прямого прессования. По показателям сыпучести и насыпной плотности сравнивались таблеточные смеси, содержащие разные марки лактозы моногидрата (смеси № 1-5) и МКЦ (смеси № 6-8). Основываясь на результатах анализа, в качестве наполнителей для получения мини-таблеток амлодипина выбраны лактозы моногидрат *Tabletose*[®] 80 и МКЦ *VIVAPUR*[®] 200. Композиции с данными марками ВВ обладают наилучшими технологическими свойствами (сыпучесть и прессуемость), что является необходимым условием обеспечения однородности распределения АФС в смеси и готовых мини-таблетках.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России: использовалось оборудование ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. N 12. С. 143-228. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-143-228
2. Карпов Ю. А. Индивидуальный подход к лечению пациентов с АГ и коморбидной патологией: роль блокаторов кальциевых каналов // РМЖ. 2021. Т. 29. N 1. С. 17-24.
3. Mitra B. et al. Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool // International journal of pharmaceutics. 2017. Vol. 525. N 1. P. 149-159. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.04.037
4. ОФС.1.4.2.0016.15 Степень сыпучести порошков // Государственная фармакопея РФ / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. Москва, 2018. С. 2188-2194. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/379/> (Дата обращения: 27.02.2023).
5. European Pharmacopoeia 10th edition. Strasbourg: Council of Europe, 2019.

SUMMARY

SELECTION OF EXCIPIENTS FOR THE PRODUCTION OF ANTIHYPERTENSIVE MINI-TABLETS BY DIRECT COMPRESSION METHOD

Tserkovnaya K.M., 2nd year postgraduate student (ORCID: 0000-0001-5047-0295)

Scientific supervisor: **Flisyuk E.V.**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (ORCID: 0000-0001-8077-2462)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: ksenia.kirillova@spcpcu.ru

The excipients for the production of amlodipine mini-tablets were selected. The influence of various brands of lactose monohydrate and microcrystalline cellulose on the flowability and compressibility of tablet mixtures is considered. According to the flowability, bulk density, as well as the calculated values of Hausner Ratio and Carr Index, the excipients, that give the tablet mixture the best technological properties, were selected.

Keywords: *hypertension, amlodipine, mini-tablets, excipients, technological properties, direct compression.*

REFERENCES

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Russian Journal of Cardiology. 2018. Vol. 23, N12. P. 143-228. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-143-228 (in Russ)
2. Karpov Yu. A. Individual'nyi podkhod k lecheniyu patsientov s AG i komorbidnoi patologiei: rol' blokatorov kal'tsievykh kanalov // RMJ. 2021. Vol. 29, N1. P. 17-24. (in Russ)

3. Mitra B. et al. Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool // International journal of pharmaceutics. 2017. Vol. 525, N1. P. 149-159. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.04.037
4. OFS.1.4.2.0016.15 Stepen' sypuchesti poroshkov // Gosudarstvennaja farmakopeja RF. / Ministry of Health of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2. Moscow, 2018. P. 2188-2194. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/379/> (Accessed: 27.02.2023) (in Russ)
5. European Pharmacopoeia 10th edition. Strasbourg: Council of Europe, 2019.

УДК 539.217 2:66.084

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОРИСТЫХ ЧАСТИЦ С ПУЗЫРЬКАМИ ГАЗА

Цыганкова Л.А., студ. 4 курса, Колегов Д.А., студ. 4 курса

Руководители: Рубцова Л.Н., канд. фарм. наук, доцент, Мошинский А.И., канд. техн. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: lada.tsigankova@gmail.com

Предложена математическая модель извлечения целевого компонента из пористой частицы путем интенсивных столкновений пузырьков газа с этой частицей. Предполагается дискретное описание процесса, связанное с количеством указанных столкновений. Среднее значение концентрации целевого компонента определяется при помощи распределения Пуассона. Осуществлен переход к непрерывной по времени модели и получено ее решение.

Ключевые слова: целевой компонент, экстрагирование, пористая частица, взаимодействие.

Целью данной работы было предложить дискретную математическую модель экстракции необходимого компонента из пористых частиц путем их взаимодействия с пузырьками газа.

Существует несколько математических моделей для описания процесса экстрагирования [1-3]. Для анализа исследуемой дискретной модели используется метод теории вероятности [4].

В рассматриваемой дисперсной системе средний размер пузырька ρ существенно меньше размера (радиуса) пористой частицы R , содержащей целевой компонент, т. е. $R \gg \rho$. Считая динамические процессы внутри пузырька слабоинтенсивными, можем полагать избыток давления газа в пузырьке равным $2\sigma/\rho$, где σ – коэффициент поверхностного натяжения. В таком случае при соприкосновении частицы с пузырьком и разрушении части поверхностного слоя (газ-жидкость) пузырька, на небольшом участке границы между частицей и пузырьком возникнет относительно большое избыточное давление, которое выдавливает из частицы целевой компонент.

Будем полагать, что за время между ударами пузырьков о частицу концентрация экстрагента успевает выровняться как внутри частицы, так и в межчастичном пространстве. Выделим три объема (площади) в пространстве аппарата (рис. 1). Частица состоит из двух областей с объемами V_1 (объем проникшей после взаимодействия с пузырьком межчастичной жидкостью) и V_2 (объем в котором сохраняется экстрагент). Оставшуюся часть сферической ячейки составляет межчастичное пространство, приходящееся на одну частицу.

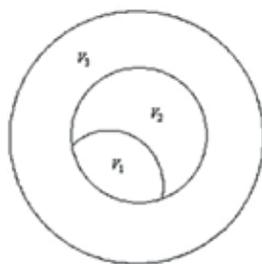


Рисунок 1. Схема разбиения пространства, связанного с частицей

Таким образом отношение объема межчастичного пространства V_3 к объему частицы, которое мы считаем постоянным числом в течении процесса, определяется формулой $\varphi = V_3 / (V_1 + V_2)$. Доля объема частицы, связанная с оставшимся в ней экстрагентом равна $\chi = V_2 / (V_1 + V_2)$. В данной работе мы не будем рассматривать процесс удаления целевого компонента из межчастичного пространства.

Пусть в некоторый момент до очередного ($i+1$ -го) взаимодействия частицы с пузырьками концентрации экстрагента в частице и межчастичном пространстве равны соответственно c_i и b_i . Тогда материальный баланс по экстрагенту таков:

$$c_{i+1}(V_1 + V_2) = c_i V_2 + b_i V_1, \quad b_{i+1} V_3 = b_i V_3 + (c_i - b_i) V_1;$$

или

$$c_{i+1} = c_i + 1(-\chi)b_i, \quad b_{i+1} = b_i + (c_i - b_i)(1 - \chi)/\varphi. \quad (1)$$

Таким образом изменение концентрации экстрагента после удара пузырька о частицу определяется матрицей \mathbf{B} с компонентами $\mathbf{B}_{11} = \chi$, $\mathbf{B}_{12} = 1 - \chi$, $\mathbf{B}_{21} = (1 - \chi)/\varphi$, $\mathbf{B}_{22} = 1 - (1 - \chi)/\varphi$. Введя вектор-столбец

$$\mathbf{Z}_i = \begin{pmatrix} c_i \\ b_i \end{pmatrix},$$

формулы (1) можно представить в матричном виде

$$\mathbf{Z}_{i+1} = \mathbf{B} \cdot \mathbf{Z}_i \quad (2)$$

Тогда после N взаимодействий частицы с пузырьками значение концентраций c_N и b_N определяется выражением

$$\mathbf{Z}_N = \mathbf{B}^N \cdot \mathbf{Z}_0 \quad (3)$$

где \mathbf{Z}_0 – матрица-столбец начального состояния. Для вычисления N -ой степени матрицы \mathbf{B} целесообразно привести ее к диагональной форме [5].

Собственные значения матрицы \mathbf{B} находятся из уравнения [5]:

$$|\mathbf{B} - \lambda \mathbf{E}| = 0, \quad (4)$$

где \mathbf{E} – единичная матрица. Раскрыв определитель получаем для нахождения λ квадратное уравнение

$$(\mathbf{B}_{11} - \lambda)(\mathbf{B}_{22} - \lambda) = \mathbf{B}_{12} \cdot \mathbf{B}_{21}, \quad (5)$$

которое имеет решения

$$\lambda_1 = 1; \lambda_2 = \chi - \frac{(1-\chi)}{\varphi} = y. \quad (6)$$

Отвечающие им собственные вектора можно взять в виде

$$\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \text{и} \quad \begin{pmatrix} -\varphi \\ 1 \end{pmatrix}$$

соответственно. Построив из этих столбцов матрицу \mathbf{W} и обратную ей \mathbf{W}^{-1}

$$\mathbf{W} = \begin{pmatrix} 1 & -\varphi \\ 1 & 1 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{W}^{-1} = \begin{pmatrix} 1 & \varphi \\ 1 + \varphi & 1 + \varphi \\ -1 & 1 \\ 1 + \varphi & 1 + \varphi \end{pmatrix}, \quad (7)$$

согласно общей теории [16] матрицу \mathbf{B} можно представить как произведение матриц

$$\mathbf{B} = \mathbf{W} \cdot \mathbf{D} \cdot \mathbf{W}^{-1}, \quad (8)$$

где \mathbf{D} – диагональная матрица, на диагонали которой стоят собственные числа λ_1 и λ_2 :

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & y \end{pmatrix}. \quad (9)$$

Теперь выражение (3) можно записать так

$$\mathbf{Z}_N = \mathbf{W} \cdot \mathbf{D}^N \cdot \mathbf{W}^{-1} \cdot \mathbf{Z}_0, \quad (10)$$

где

$$\mathbf{D}^N = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & y^N \end{pmatrix}. \quad (11)$$

В обычной (не слишком плотной) системе реализуется неравенство $\varphi > 1$. Учитывая также, что $\chi < 1$, можно убедиться в выполнении неравенства $|y| < 1$. В таком случае при достаточно большом числе столкновений N , $y^N \rightarrow 0$, и матрица $\mathbf{D}^N \cong \mathbf{D}^\infty$ имеет только один ненулевой элемент $\mathbf{D}_{11} = 1$. При этом из соотношения (10) следует, что происходит полное выравнивание концентрации экстрагента по всему объему системы

$$c_\infty = b_\infty = \frac{c_0 + \varphi b_0}{1 + \varphi}. \quad (12)$$

В частном случае, когда в начальный момент времени целевого компонента не было в межчастичном пространстве, то есть $b_0 = 0$, формула (12) упрощается.

Отметим еще один случай $\varphi \gg 1$, имеющий место при малой доле частиц в общем объеме системы. При анализе проще опираться на формулы (1), из которых следует, во-первых, что концентрация b_i не меняется при столкновениях,

и во-вторых, для c_i получается формула геометрической прогрессии $c_{i+1} = \chi c_i$, если принять, что в начальный момент времени в межчастичном пространстве не было экстрагента ($b_0 = 0$, а значит и $b_i = 0$).

Часто интерес представляет только концентрация экстрагента в частице. Если, как и выше, считать $b_0 = 0$, то из соотношения (10) можно получить

$$c_N = (\mathbf{W}_{11} \mathbf{W}_{11}^{-1} + \mathbf{W}_{12} \mathbf{W}_{21}^{-1} y^N) c_0 = \frac{c_0}{1 + \varphi} (1 + \varphi y^N). \quad (13)$$

Видим, что при принятых условиях формула (13) согласуется с (12) при $N \rightarrow a$.

Примечательно наличие у матрицы \mathbf{B} собственного числа, равного единице. Попробуем найти закон сохранения для системы (2). Из соотношений (1) легко получаем

$$c_{i+1} + \varphi b_{i+1} = c_i + \varphi b_i = c_0 + \varphi b_0, \quad (14)$$

что представляет собой закон сохранения массы экстрагента в системе. Это выражение можно использовать для исключения одной из переменных в системе (1) и тем самым свести вычисления к одномерным матрицам (числам). Имеем, исключая b_{i+1} :

$$c_{i+1} = (1 - \chi)(c_0 + \varphi b_0) / \varphi + \chi c_i. \quad (15)$$

Решение этого разностного уравнения, которое легко сводится к геометрической прогрессии, имеет вид

$$c_N = \frac{c_0 + \varphi b_0}{1 + \varphi} + \frac{\varphi(c_0 - b_0)}{1 + \varphi} y^N. \quad (16)$$

Для концентрации экстрагента в межчастичном пространстве из зависимостей (14) и (16) находим

$$b_N = \frac{c_0 + \varphi b_0}{1 + \varphi} - \frac{c_0 - b_0}{1 + \varphi} y^N. \quad (17)$$

что согласуется с формулой (14).

Естественно, что точно такое же выражение получается при записи в компонентах матричного равенства (10). В частности, при $b_0 = 0$ (17) переходит в (13).

Поскольку число ударов пузырьков о частицу за данное время может быть различным, целесообразно использовать функцию распределения для целочисленной случайной величины N при определении средней концентрации. На практике для подобных целей чаще всего используется распределение Пуассона [6]. Вероятность осуществления k столкновений, согласно распределению Пуассона, определяется формулой

$$P_k = \frac{\langle N \rangle^k}{k!} \exp(-\langle N \rangle). \quad (18)$$

где $\langle N \rangle$ – среднее число (математическое ожидание) ударов по частице.

В таком случае для средней концентрации (математического ожидания $\langle c \rangle$) имеем

$$\begin{aligned} \langle c \rangle = \sum_{i=0}^{\infty} P_i c_i &= \frac{c_0 + \varphi b_0}{1 + \varphi} + \frac{\varphi(c_0 - b_0)}{1 + \varphi} \exp(-\langle N \rangle) \sum_{i=0}^{\infty} \frac{\langle N \rangle^i y^i}{i!} = \\ &= \frac{c_0 + \varphi b_0}{1 + \varphi} + \frac{\varphi(c_0 - b_0)}{1 + \varphi} \exp[\langle N \rangle(y - 1)] \end{aligned} \quad (19)$$

При этом постоянное слагаемое при осреднении по статистике Пуассона не меняется (P_k отвечают вероятностям для полной системы событий). Аналогично имеем

$$\langle b \rangle = \sum_{i=0}^{\infty} P_i b_i = \frac{c_0 + \varphi b_0}{1 + \varphi} - \frac{c_0 - b_0}{1 + \varphi} \exp[\langle N \rangle(y - 1)] \quad (20)$$

Поскольку $\langle N \rangle \sim \infty$ (например, $\langle N \rangle = \pi R^2 n u t$, где n – концентрация частиц, u – их средняя скорость), то формула (20) совпадает с известной [10] зависимостью

$$\mu = \frac{\langle b \rangle}{b_{\infty}} = 1 - \frac{c_0 - b_0}{c_0 + \varphi b_0} \exp(-\zeta \tau), \quad b_{\infty} = \frac{c_0 + \varphi b_0}{1 + \varphi}, \quad (21)$$

где постоянная ζ определяется коэффициентом пропорциональности в зависимости $\langle N \rangle \sim \infty$ и формулой (20).

Определенный интерес представляет модификация системы при малых изменениях от удара к удару пузырька о частицу, что характерно для больших значений времени и связано с крупномасштабными изменениями во времени. При этом можно использовать следующую аппроксимацию для концентраций c_i и b_i

$$c_{i+1} = c_i + T \frac{dc_i}{dt}, \quad b_{i+1} = b_i + T \frac{db_i}{dt} \quad (22)$$

где T – среднее время между столкновениями. Подставляя эти соотношения в (1) и опуская индекс i , получаем систему обыкновенных дифференциальных уравнений

$$\frac{dc}{dt} = b - c, \quad \varphi \frac{db}{dt} = c - b, \quad t = \frac{(1-\chi)\tau}{T}, \quad (23)$$

которую дополняют начальные условия

$$c(0) = c_0, \quad b(0) = b_0. \quad (24)$$

Складывая уравнения (23) и интегрируя, находим первый интеграл

$$c + \varphi b = c_0 + \varphi b_0, \quad (25)$$

имеющий тот же физический смысл, что и (14). Выражая из (25) b как функцию c и подставляя результат в первое уравнение (23), приходим к уравнению для определения c

$$\varphi \frac{dc}{dt} = c_0 + \varphi b_0 - (1 + \varphi)c. \quad (26)$$

Решение уравнения (26) при соответствующем условии (24) имеет вид

$$c = \frac{c_0 + \varphi b_0}{1 + \varphi} + \frac{\varphi(c_0 - b_0)}{1 + \varphi} \exp\left(-\frac{\tau}{\theta}\right), \quad \theta = \frac{\varphi\tau}{(1 + \varphi)(1 - \chi)}, \quad (27)$$

по форме совпадающий с (19) при $\langle N \rangle \sim \infty$. При помощи (25) определяем также концентрацию в межчастичном пространстве

$$b = \frac{c_0 + \varphi b_0}{1 + \varphi} - \frac{c_0 - b_0}{1 + \varphi} \exp\left(-\frac{\tau}{\theta}\right) \quad (28)$$

При $\tau \rightarrow \infty$ получаем тот же результат, что и для дискретной модели (12).

Заключение. По итогу в статье описана модификация дискретной и непрерывной модели выделения из пористой частицы целевого компонента, а также получено финальное значение концентрации целевого компонента в частице.

В перспективе уравнение процесса можно обобщить на учет удаления целевого компонента из межчастичного пространства.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.00.00 Химическая технология. Химическая промышленность
61.13.00 Процессы и аппараты химической технологии
61.13.21 Химические процессы

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабенко Ю. И., Иванов Е. В. Экстрагирование. Теория и практические приложения. Санкт-Петербург: НПО «Профессионал», 2009. 336 с.
2. Мошинский А. И. Тепломассоперенос в пористом материале при учете релаксации потока массы // Математическое моделирование. 2015. Т. 27. № 4. С. 97-114.
3. Мошинский А. И. Моделирование тепломассообменных процессов на основе обобщенных диффузионных уравнений. Москва: Изд-во КНОРУС, 2019. 444 с.
4. Аннаоразов О., Керимов Т. Б. Теория вероятности и особенности ее изучения // Вестники науки. 2022. Т. 5. № 10(55). С.207-210.
5. Солопова В.В. Применение линейной алгебры в экономическом исследовании // Известия института систем управления СГЭУ. 2020. № 1(21). С. 214-216.
6. Стратонович Р. Л., Полякова М. С. Элементы молекулярной физики, термодинамики и статистической физики. Москва: Изд-во МГУ, 1981. 176 с.

SUMMARY

MATHEMATICAL MODELING OF THE INTERACTION OF POROUS PARTICLES WITH GAS BUBBLES

Tsygankova L.A., 4th year student, **Kolegov D.A.**, 4th year student
Scientific supervisors: **Rubtsova L.N.**, Cand. of Pharm. Sciences, associate professor,
Moshinskiy A.I., Cand. of Tech. Sciences, associate professor
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: lada.tsigankova@gmail.com

A mathematical model is proposed for extracting the target component from a porous particle by intense collisions of gas bubbles with this particle. A discrete description of the process associated with the number of specified collisions is assumed. The

average concentration of the target component is determined using the Poisson distribution. The transition to a time-continuous model was carried out and its solution was obtained.

Keywords: *target component, extraction, porous particle, interaction.*

REFERENCES

1. Babenko Yu. I., Ivanov E. V. Extra-gation. Theory and practical applications. Saint Petersburg: NGO «Professional», 2009. 336 p. (in Russ).
2. Moshinsky A. I. Heat and mass transfer in a porous material taking into account the relaxation of the mass flow // Mathematical modeling. 2015. Vol. 27, N. 4. P. 97-114. (in Russ).
3. Moshinsky A. I. Modeling of heat and mass transfer processes based on generalized diffusion equations. Moscow: KNORUS Publishing House, 2019. 444 p. (in Russ).
4. Annaorazov O., Kerimov T.B. Probability theory & features of its study // Heralds of science. 2022. Vol. 5. N 10(55). P. 207-210. (in Russ).
5. Solopova V. V. Financial security in the economic security of the economic entity // Proceedings of the Institute of Control Systems SSEU. 2020. N 1(21). P. 214-216 (in Russ).
6. Stratonovich R. L., Polyakova M. S. Elements of molecular physics, thermodynamics and statistical physics. Moscow: Publishing House of Moscow State University, 1981. 176 p. (in Russ).

УДК 615.454.144

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ОХЛАЖДАЮЩЕЙ МАЗИ ПРОТИВ УКУСОВ КОМАРОВ С ДОБАВЛЕНИЕМ МЕНТОЛА, ОКСИДА ЦИНКА НА ОСНОВЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Чистякова В.В., студ. 4 курса

Руководитель: Тимошенко Е.Ю., старший преподаватель

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

308009, Белгород, ул. Победы, д.85, Российская Федерация

E-mail: 1382150@bsu.edu.ru

В данной работе рассмотрена проблема населения – укусы комаров, реакции и неприятные симптомы, вызываемые ими. Проанализирован фармацевтический ассортимент лекарственных препаратов, помогающих избавиться не только от неприятных ощущений, но и жизнеугрожающих заболеваний. Представлен состав лекарственной формы и обоснованы фармакологические действия выбранных действующих веществ.

Ключевые слова: *аллергические реакции, инфекционные заболевания, эфирные масла, ментол, оксид цинка, мази.*

Комары – кровососущие насекомые, которые могут встречаться повсеместно, они способны передвигаться на большие расстояния, их передвижение зависит также от пассивного фактора – ветра. Это служит высокому риску контакта с комарами. Многие люди хотя бы раз подвергались укусам комаров, и часть из них получали аллергические реакции, сопровождающиеся неприятными симптомами, такими как: кожный зуд, высыпания в виде крапивницы, покраснение в месте укуса, иногда с возникновением отёка кожи, и это только местные симптомы. Никто не исключает возникновения общих проявлений: слабость, затруднение дыхания, головокружение, обморочное состояние, а в тяжелых случаях – коматозное состояние [1].

В связи с этим актуальным становится разработка новых лекарственных средств. На фармацевтическом рынке с каждым годом появляется все больше и больше лекарственных препаратов, основная часть из которых относится к антигистаминным. По нашим исследованиям очень мало препаратов на растительной основе, которые помогают избавиться от неприятных симптомов, такие как зуд и воспаление. Именно поэтому разработка состава и технологии новых лекарственных средств и форм на основе растительного сырья, которые помогут облегчить симптомы реакций кровососущих насекомых является актуальной.

По данным Министерства Здравоохранения, в России с аллергической реакцией на укусы комаров сталкивается от 5% до 20,5% в зависимости от региона. Так, например, для Московского региона статистика предоставляет 14,3% [2].

Местное население, как правило, более устойчиво по отношению к укусам комаров, вследствие развития иммунологической толерантности при многократных контактах.

Цель: разработка состава и технологии охлаждающей мази против укусов комаров с добавлением ментола, оксида цинка на основе эфирных масел.

Задачи: проанализировать фармацевтический рынок препаратов против укусов комаров, разработать состав и технологию многокомпонентной мази, провести контроль качества готовой мази.

Фармацевтический рынок в настоящее время предлагает широкий ассортимент лекарственных препаратов, помогающих избавиться от неприятных ощущений после укусов комаров, также устранить аллергические реакции и средства для предотвращения укусов насекомых.

Среди выбора препаратов люди предпочитают мази, гели и бальзамы. Мы проанализировали чаще всего используемые лекарственные формы, которые были представлены в таблице 1 [3].

Таблица 1 – Ассортимент лекарственных форм, предназначенных для лечения данной нозологии, на фармацевтическом рынке

Торговое наименование	Действующее вещество	Мазевая основа	Страна производитель
Фенистил гель	Диметинден	Парафин	Германия
Левомиколь	Хлорамфеникол, диоксиметилтетрагидрапиримидин	Полиэтиленоксиды	Россия
Звездочка	Масло гвоздичное, камфора, масло коры коричника ароматного, масло мяты перечной, масло эвкалипта	Воск пчелиный	Вьетнам
Банеоцин	Неомицин, бацитрацин	Парафин	Австрия
Цинковая мазь	Цинка оксид	Вазелин	Россия
Белодерм	Бетаметазон	Парафин	Хорватия
Псило-бальзам	Дифенгидрамина гидрохлорид	Карбомер	Россия
Белосалик	Салициловая кислота, бетаметазон	Парафин	Хорватия

По данным таблицы можно сделать вывод о том, что ассортимент препаратов, основу которых составляют лекарственные вещества растительного происхождения мало представлен на фармацевтическом рынке по сравнению с синтетическими лекарственными препаратами.

В качестве лекарственной формы нами была выбрана мазь, в виду своих положительных характеристик:

- Простота и удобство применения
- Экономичность
- Легкость в приготовлении
- Обеспечение концентрации лекарственных веществ в месте нанесения
- Пролонгированный эффект

В качестве действующих веществ в нашей лекарственной форме были выбраны ментол, масло эвкалипта, масло мяты, масло гвоздики.

Ментол – вызывает раздражающее действие на нервные рецепторы, помогает уменьшить боль, имеет незначительное антисептическое свойство. При нанесении на поверхность кожи вызывает холод, легкое покалывание. Обладает анестезирующим, противовоспалительным действием.

Масло мяты – эффективно справляется с воспалительными явлениями, оказывает антисептическое, успокаивающее и противомикробное действие [5].

Масло эвкалипта – сильный антисептик, купирует болевые ощущения. Используется при заболеваниях кожного покрова, в том числе инфекционного характера [4].

Масло гвоздики – универсальный ингредиент, обладает обезболивающим, антимикробным, противовоспалительным, ранозаживляющим действием. Применяется для купирования признаков заболевания кожи, опорно-двигательного аппарата, при инфекциях и язвах. Способствует укреплению защитных сил организма, повышает регенерацию, оказывает согревающий эффект.

Были изготовлены три варианта состава мази.

Модельная смесь №1. *Oleum Menthae, Mentholum, Oxydum Zinci, Vaselinum*

Модельная смесь №2. *Oleum Eucalypti, Mentholum, Oxydum Zinci, Vaselinum*

Модельная смесь №3. *Oleum Caryophylli, Mentholum, Oxydum Zinci, Vaselinum*

На заключительном этапе нашей исследовательской работы был проведен контроль качества трех полученных лекарственных форм.

По органолептическим свойствам мазь – белого цвета, по однородности – однородна, механических включений не выявлено, отклонения по массе – не выявлены.

Результаты и обсуждение. Изготовленные варианты состава мази были представлены двадцати респондентам в возрасте от 19 до 28 лет.

Таблица 2 – Результаты опроса респондентов

№ п/п	Вариант	Требования, отмеченные респондентами (в % соотношении)		
		Органолептические свойства (цвет, запах)	Консистенция	Однородность
1	Модельная смесь 1	70%	36%	35%
2	Модельная смесь 2	55%	30%	35%
3	Модельная смесь 3	5%	34%	30%

По данным таблицы 2 был сделан вывод, что большую значимость для респондентов придают органолептические свойства. Консистенция и однородность мази на результаты опроса не повлияли. Более предпочтительной для респондентов оказалась лекарственная форма, изготовленная в соответствии с модельной смесью №1.

Готовая лекарственная форма представляет собой однородную комбинированную мазь белого цвета, с характерным запахом мяты и ментола, которая при нанесении на кожу равномерно распределяется по пораженному участку.

Заключение. Проанализирован фармацевтический рынок препаратов против укусов комаров, основными из которых являются мази, бальзамы, суспензии, растворы и таблетки.

Лекарственные препараты, зарекомендовавшие себя на рынке и пользующиеся спросом у потребителей, в основном представлены препаратами синтетического происхождения, направленными на купирование аллергической реакции, облегчение неприятных симптомов в виде раздражения, воспаления и зуда. Самые распространенные из них – «Фенистил гель», «Бепантен плюс», «Левомиколь», «Банеоцин», «Авантан», «Акридерм», «Гидрокортизон», «Меновазин». Сейчас также в продаже имеются специальные пластыри от укусов, снимающие зуд.

Разработан состав и технология многокомпонентной мази с добавлением ментола, оксида цинка на основе эфирных масел. Выбор компонентов был осуществлён в пользу ингредиентов растительного происхождения – масла мяты, масла эвкалипта и масла гвоздики ввиду их ярко выраженных антисептических, противовоспалительных свойств, доступности, экономичности. Ограничением к применению является индивидуальная непереносимость компонентов.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.39 Готовые лекарственные формы

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А. В. Аллергология: укус комара // ЭндоМедЛаб: сайт. URL: https://medcentr-endomedlab.ru/allergologija/ukus_komara.html (Дата обращения: 14.02.2023)
2. Нестерова Ю. В. Инсектная аллергия: в мире насекомых // Medaboutme: сайт. URL: https://medaboutme.ru/articles/insektnaya_allergiya_v_mire_nasekomykh/#:~:text=В%20России%20с%20аллергией%20на,и%20больше%2C%20развивается%20сыпь%2C%20зуд (Дата обращения: 14.02.2023)
3. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России»: сайт. URL: <https://www.vidal.ru/> (Дата обращения: 14.02.2023)
4. ФС 2.5.0107.18 Эвкалипта прутовидного листа // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Том IV. Москва, 2018. С. 6641-6648. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/1459/> (Дата обращения: 14.02.2023)
5. ФС 2.5.0029.15 Мята перечной листа // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Том IV. Москва, 2018. С. 6284-6232. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/1101/> (Дата обращения: 14.02.2023)

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF A COOLING OINTMENT AGAINST MOSQUITO BITES WITH THE ADDITION OF MENTHOL, ZINC OXIDE BASED ON ESSENTIAL OILS

Chistiakova V.V., 4th year student

Scientific supervisor: Timoshenko E.Yu., senior lecturer

Belgorod State National Research University

85, Pobedy St., Belgorod, 308009, Russian Federation

E-mail: 1382150@bsu.edu.ru, timoshenko@bsu.edu.ru

In this paper, the problem of the population is considered – mosquito bites, reactions and unpleasant symptoms caused by them. The pharmaceutical assortment of medicines that help to get rid of not only unpleasant sensations, but also life-threatening diseases is analyzed. The composition of the dosage form is presented and the pharmacological actions of the selected active substances are substantiated.

Keywords: *allergic reactions, infectious diseases, essential oils, menthol, zinc oxide, ointments.*

REFERENCES

1. Alekseev A.V. Allergology: mosquito bite // EndoMedLab: website. Available at: https://medcentr-endomedlab.ru/allergologija/ukus_komara.html (Accessed: 14.02.2023) (In Russ)
2. Nesterova Y. V. Insect allergy: in the world of insects // Medaboutme: website. Available at: https://medaboutme.ru/articles/insektnaya_allergiya_v_mire_nasekomykh/#:~:text=В%20России%20с%20аллергией%20на,и%20больше%2C%20развивается%20сыпь%2C%20зуд (Accessed: 14.02.2023) (In Russ)
3. Vidal's Handbook «Medicines in Russia»: website. Available at: <https://www.vidal.ru/> (Accessed: 14.02.2023) (In Russ)
4. FS 2.5.0107.18 Eucalyptus rod-shaped leaves // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. IV. Moscow, 2018. P. 6641-6648. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/1459/> (Accessed: 14.02.2023) (In Russ)
5. FS 2.5.0029.15 Peppermint leaves // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. IV. Moscow, 2018. P. 6284-6232. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/1101/> (Accessed: 14.02.2023) (In Russ)

УДК 60:615.322

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ПРОТИВ ПЕРХОТИ С БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ ПИЖМЫ И КРАПИВЫ**Чистякова Е.С.**, маг. 1 года обучения

Научный руководитель: **Легостева А.Б.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: chistyakova.elena@spcspu.ru

Данная работа посвящена разработке состава лечебно-косметического средства против перхоти в виде бальзама для волос с биологически активными веществами (БАВ) цветков пижмы и травы крапивы. В ходе работы проведен обзор научной литературы, результаты которого будут использованы в дальнейших исследованиях по разработке состава лечебно-косметического средства против перхоти с экстрактами пижмы и крапивы.

Ключевые слова: *волосы, бальзам для волос, перхоть, себорейный дерматит, пижма обыкновенная, крапива двудомная, биологически активные вещества.*

Одной из тенденций развития отечественного фармацевтического рынка является увеличение доли парафармацевтической продукции в ассортименте аптек, которая по разным источникам составляет от 40 до 67%, из них средства лечебной косметики – от 12 до 43% [1]. Широко представлены в аптеках лекарственные средства для волос, преимущественно импортного производства (фирмы Франции, Германии и США). Большинство из предлагаемых средств предназначены для лечения различного рода аллопеций, перхоти, для лечения больных сухой и жирной себореей волосистой части головы [2].

Одновременно следует отметить относительно небольшое количество отечественных косметических средств для волос. В связи с чем представляет интерес создание лечебно-косметического средства на основе отечественного лекарственного растительного сырья (ЛРС) для лечения заболеваний волос и кожи головы [2].

В лечебно-косметических средствах для волос широко используются растения, содержащие каротиноиды, флавоноиды, фитонциды, эфирные масла, смолы и другие, обеспечивающие противовоспалительное, ранозаживляющее, антимикробное и другие виды действия.

В косметике растения используются в свежем виде, в виде водных извлечений из высушенного растительного сырья, в виде спиртовых извлечений (настойки, экстракты), масляных, пропиленгликолевых, углекислотных и других извлечений.

Следует отметить, что активную роль в обеспечении биологического действия лечебно-косметических средств выполняют вспомогательные вещества, выполняющие различные функции. Вспомогательные вещества используются в качестве эмульгаторов, консервантов, регуляторов pH, антиоксидантов, отдушек и других.

Для лечения различных патологий волос и кожи головы в косметике нашли широкое применение бальзамы для волос.

Цель. Целью данной работы является разработка состава лечебно-косметического средства в виде бальзама для волос с содержанием растительного лекарственного сырья для лечения и профилактики перхоти.

Задачи. Для достижения поставленной цели поставлены следующие задачи:

- 1) Обзор научной литературы по актуальности выпуска лечебно-косметического средства против перхоти.
- 2) Обзор литературы по составу биологически активных веществ лекарственного растительного сырья, используемого в косметике.
- 3) Аналитический обзор литературы характеристик ЛРС пижмы и крапивы.
- 4) Обзор номенклатуры вспомогательных ингредиентов, используемых в производстве косметических средств для волос.

Заболевания волос представляют собой важную медико-социальную проблему, связанную с широкой их распространенностью и значительным влиянием на качество жизни человека. Заболевания кожи головы составляют по частоте примерно 4 % от общего количества кожных заболеваний. Однако истинная распространенность заболеваний волос гораздо выше, так как значительное число больных редко обращаются за профессиональной медицинской помощью [3].

Проблема волосистой части головы не только распространена, но и социально значима. По данным статистики, каждый третий житель Земного шара страдает проблемами кожи волосистой части головы. Состоянием кожи головы недовольно около 80% населения нашей страны [3].

По статистике каждый третий житель планеты старше 12 лет имеет перхоть или другие проявления себорей [3].

Перхоть – синдром, характеризующийся высокой скоростью чешуйчатого отслоения частиц кожи на протяжении сравнительно долгого времени. Перхоть является легкой клинической формой себорейного дерматита [3].

В России не менее 48% взрослого населения хотя бы один раз в жизни страдали перхотью. Многие считают перхоть временным неудобством. А между тем, это болезнь, к которой надо относиться с повышенным вниманием и не надеяться, что она исчезнет сама по себе [3].

Себорейный дерматит (СД) – хроническое воспалительное заболевание, поражающее те участки кожи головы, на которых в большом количестве имеются сальные железы [4].

Заболевание проявляется на волосистой части головы четко ограниченными бляшками, состоящими из сливающихся милиарных папул желто-розового цвета и покрытыми псориазоформными чешуйками. При прогрессировании процесса эти бляшки захватывают всю волосистую часть головы до границы с гладкой кожей.

Течение себорейного дерматита – острое или хроническое. При обострениях процесса на волосистой части головы нарастает экссудация, возникает зуд, интенсивное диффузное выпадение волос [4].

Наружное лечение себорейного дерматита направлено на снятие клинических симптомов заболевания с помощью антимикробных препаратов. В связи с этим используют этиотропные и патогенетические средства, которые помогают снять воспаление, зуд, регулировать салоотделение, оказывать антибактериальное действие, улучшающее микроциркуляцию [4].

Учитывая физиологические аспекты появления себорейного дерматита, наиболее рациональным методом его лечения и профилактики является применение специальных гигиенических средств, в частности бальзамов, шампуней, масок и лосьонов [4].

На основании представленных данных литературы можно говорить об актуальности разработки состава лечебно-косметического средства в виде бальзама против перхоти.

Принимая во внимание применение растений в косметической практике, представляет интерес разработать состав бальзама для волос, содержащий биологически активные вещества (БАВ) таких растений, как пижма обыкновенная и крапива двудомная.

Для обоснования данного выбора, рассмотрим БАВ растений, виды растительного сырья, используемого в косметике, результаты представим в виде таблицы 1 [5-8].

Таблица 1 – БАВ растений, виды растительного сырья, используемые в косметике

БАВ растения	Виды биологической активности	Растения/сырье, содержащие группу БАВ
Фитостерины	Противовоспалительное , антиоксидантное действие. Благоприятное влияние на липидный обмен.	Крапива двудомная , тыква обыкновенная (семена), пальма сабаль, лопух
Дубильные вещества	Вязущее, подсушивающее, антибактериальное действие	Тысячелистник, бадан толстолистный, виды тополя, ивы, гранат, чай китайский, гаммелис, шалфей, черника, пижма обыкновенная, крапива двудомная
Эфирные масла	Антибактериальное действие, улучшающее микроциркуляцию	Масло чайного дерева, масло мелиссы, масло лаванды, масло герани, шалфей, апельсин, лимона, бергамота, экстракты тысячелистника, розмарина, шалфей, сосны, кедр, пижма обыкновенная
Салицилаты	Кератолитическое, антимикробное, улучшающее микроциркуляцию	Виды ивы, тополь черный, пион уклоняющийся, лабазник вязолистный, малина
Флавоноиды	Противовоспалительное, антиоксидантное, капилляропротекторное, улучшающее микроциркуляцию	Солодка, ромашка аптечная, календула лекарственная, пижма обыкновенная, крапива двудомная
Каротиноиды	Репаративное, антиоксидантное	Календула, масло облепихи, масло семян тыквы, томат, крапива двудомная
Полисахариды	Противовоспалительное	Мать-и-мачеха, алтей, подорожник, липа, ромашка
Алкалоиды	Антимикробное	Чистотел большой, крапива двудомная, пижма обыкновенная
Кремний	Подсушивающее	Хвощ полевой, крапива двудомная , лопух

Далее рассмотрим биологию, распространение, химический состав, фармакологические свойства выбранного растительного сырья, для производства бальзама против перхоти.

Характеристика цветков пижмы, листьев крапивы представлена в таблице 2 [6-13]:

Таблица 2 – Характеристика цветков пижмы, листьев крапивы

Характеристика	Пижма	Крапива
<u>Растение</u>	<i>Пижма обыкновенная</i> (лат. <i>Tanacetum vulgare</i> L.) – многолетнее травянистое растение, семейство астровые – Asteraceae	<i>Крапива двудомная</i> (лат. <i>Urtica dioica</i> L.) – многолетнее травянистое двудомное растение, (усаженное жгучими волосками), семейство крапивные Urticaceae
<u>Ботаническое описание</u>	Пижма обыкновенная- крупное растение высотой 50-150 см с прямостоячими стеблями, ветвистыми в верхней части, и очередными перисторассеченными листьями. Цветочные корзинки собраны в щитковидные соцветия. Цветки в корзинке трубчатые, желтые. Семянки без хохолка. Растение имеет характерный (бальзамический) запах. Цветет в июле-сентябре, плоды созревают в августе-октябре.	Крапива двудомная- многолетнее травянистое растение с длинным ползучим корневищем. Стебли прямостоячие, четырехгранные, неветвистые, высотой 60-170 (200) см, с супротивными широко- или узкояйцевидными черешковыми листьями, покрытыми, как и стебли, жгучими волосками. Плод- семянка. Цветет в июне-августе, плоды созревают в августе-сентябре.

Характеристика	Пижма	Крапива
<u>Распространение в странах СНГ</u>	<p>Пижма обыкновенная имеет евразийский ареал. Распространена почти по всей европейской части СНГ (кроме восточных районов Предкавказья, Закавказья, нижнего течения рек Волги и Урала), а также в Западной Сибири и на севере Казахстана. В Восточной Сибири, на Дальнем Востоке, в Восточном Казахстане и Киргизии встречается как заносное растение.</p> <p>Это растение лесной и лесостепной зоны, поднимающееся в горах до среднегорного пояса. По лугам и сорным мест заходит в степную и полупустынную зоны. Часто образует заросли у жилья, на мусорных местах, в песчаных карьерах, придорожных канавах, на галечниках, железнодорожных насыпях, вырубках и среди зарослей кустарников.</p>	<p>Растет по опушкам лесов, по берегам рек и ручьев, по оврагам, пустырям, в кустарниках, в тенистых лесах, как сорняк около жилья и дорог.</p> <p>Произрастает в Европейской части России, на Кавказе, в Западной Сибири, встречается в Восточной Сибири, на Дальнем Востоке и в Средней Азии. Широко распространена во всех районах СНГ.</p>
<u>Химический состав</u>	<p>Соцветия пижмы содержат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • эфирное масло (1,5-2 %), в состав которого входят в основном бициклические монотерпеноиды: <ul style="list-style-type: none"> о <i>бета</i>-туйон (до 47 %) о <i>альфа</i>-туйон, о камфора, о борнеол, о туйол, о пинен. • значительное количество флавоноидных соединений – производные <ul style="list-style-type: none"> о акацетина, о лютеолина, о апигенина, о кверцетина и о изорамнетина; • фенолкарбоновые кислоты; • горькое вещество танацетин; • дубильные вещества (до 6 %); • алкалоиды; • витамин С (аскорбиновая кислота). 	<p>Листья крапивы содержат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • витамины К, В1, В2, С; • каротиноиды <ul style="list-style-type: none"> о β-каротин, о виолаксантин, о ксантофилл, о ксантофилл-эпоксида; • дубильные вещества (3,2 %); • хлорофилл (до 5 %); • гликозид уртицин, • флавоноиды (1,96 %): <ul style="list-style-type: none"> о кверцетин, о изорамнетин, о кемпферол; • органические кислоты <ul style="list-style-type: none"> о щавелевая, о муравьиная, о фумаровая, о молочная, о янтарная, о лимонная, о хинная; • фенолкарбоновые кислоты (кофейная, галловая, кумаровая, феруловая); • крахмал (до 10 %); • алкалоиды (0,010—0,29 %): никотин, гистамин, ацетилхолин, 5-гидрокситриптамин; • кумарин эскулетин; • фитостеринны; • макро- и микроэлементы.
<u>Фармакологические свойства</u>	<p>Цветки пижмы оказывают</p> <ul style="list-style-type: none"> • бактерицидное; • бактериостатическое; • спазмолитическое; • вяжущее действие; • подсушивающее; • капилляропротекторное, улучшающее микроциркуляцию действия. 	<p>Растения оказывают:</p> <ul style="list-style-type: none"> • регенерирующее; • кровоостанавливающее; • тонизирующее; • противовоспалительное; • репаративное действия.

Характеристика	Пижма	Крапива
<u>Польза для кожного покрова головы и самих волос</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Дубильные вещества.</i> Этот компонент пижмы является эффективным средством для лечения поражений инфекционного характера. Он же избавляет от себореи, перхоти и алопеции, то есть потери волос. • <i>Масла эфирные.</i> Обладая противомикробным действием, эфирные масла ускоряют заживление микротрещинок кожного покрова головы. • <i>Витамины.</i> Особо велико содержание в пижме витамина С. Аскорбиновая кислота считается одним из наиболее действенных средств для борьбы с ломкостью локонов. Еще она приводит в норму работу сальных желез. Также витамин С выполняет еще одну очень важную функцию – бережет шевелюру от отрицательного воздействия ультрафиолетовых лучей и других негативных факторов окружающей среды. • <i>Флавоноиды.</i> Особенно нуждаются в данном компоненте волосные фолликулы. Он значительно их укрепляет, что предотвращает чрезмерное выпадение. Более того, благодаря флавоноидам волосы начинают расти быстрее, чем прежде. • <i>Органические кислоты.</i> Для здоровья волос они играют значительную роль, так как являются их составляющей. Потому применение пижмы так благоприятно отражается на состоянии волос. К ним возвращается сила – они перестают выпадать и быть ломкими. • <i>Алкалоиды.</i> Пересушенным и поврежденным волосам необходимо увлажнение. Именно этим и полезны алкалоиды для волос. Также они прекрасно тонизируют пряди. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Высокое содержание ацетилхолина, гистамина и муравьиной кислоты</i> обеспечивает эффективное увлажнение прядей, очищение от сальных загрязнений. • <i>Витамин А</i> играет важную роль в процессах регенерации кожи головы, фолликул и структуры волос. • <i>Аскорбиновая кислота</i> оказывает комплексное оздоровительное воздействие на локоны. Благодаря антиоксидантным свойствам стимулирует выработку коллагена, укрепляет корни волос. • <i>Витамин К</i> способствует естественной пигментации локонов. Темным волосам придает более насыщенный оттенок и здоровый блеск, а светлым прядям добавит золотистое сияние. • <i>Каротин</i> обеспечивает увлажнение и контролирует деятельность сальных желез. В результате волосы дольше остаются чистыми и сохраняют свежий вид. • <i>Дубильные вещества</i> содержатся в крапиве в большом количестве и обладают высокой биологической активностью. Оказывают благотворный эффект при лечении воспаленной кожи головы, перхоти, и себореи. Дубильные вещества закрывают чешуйки волос, делая их послушными и гладкими. • <i>Флавоноиды</i> препятствуют выпадению волос, укрепляют корни. • <i>Органические кислоты</i> – это ключевые участники метаболических процессов в клетках волос и коже головы, которые восстанавливают клеточную структуру, оказывая защитное и питательное действие.

В дальнейшем, при разработке технологии бальзама против перхоти намечено использование экстрактов из пижмы и крапивы полученных с применением двухфазной системы экстрагентов. Вместе с тем, в составе бальзама целесообразно применять ряд вспомогательных веществ, которые будут служить в роли корригентов запаха, консервантов, формообразователей и др.

Согласно данным обзора литературы, номенклатура вспомогательных веществ, используемых в производстве косметических средств для волос представлена в таблице 3 [14- 23].

Таблица 3 – Номенклатура вспомогательных веществ, используемых в производстве косметических средств для волос

Компонент	Свойства, назначение
1. Масло кокосовое	Обладает противомикробным эффектом – помогает при воспалениях кожных покровов; является естественным антиоксидантом – защищает клетки от агрессивных воздействий окружающей среды, выводит токсины; устраняет первопричину грибкового поражения кожи; обладает регенерирующими свойствами – заживляет поврежденные ткани, восстанавливает структуру волос, уплотняет и утолщает волосяную стержень; глубоко питает волосы, не утяжеляя их; создает защитную пленку, препятствующую вредному воздействию UV-лучей.
2. Касторовое масло	Проникает в глубокие слои волоса и луковицы, глубоко питает и насыщает полезными веществами; распределяется по всей длине, сглаживая открытые сухие чешуйки, за счет чего волосы становятся эластичными и блестящими; мягко питает и успокаивает чувствительную кожу головы, устраняет шелушение и зуд, избавляет от перхоти, заживляет микроповреждения и трещинки кожных покровов.
3. Масло жожоба	Средство увлажняет и питает кожу, восстанавливает повреждения, избавляет от раздражений, покраснений и воспалений. Масло обладает противовоспалительными свойствами, способно стимулировать регенерацию клеток кожи, быстро заживляет трещины травмы, порезы, дерматиты и раздражение.
4. Цетеариловый спирт	Относится к жирным спиртам. Он способствует однородности смесей из несмешивающихся жидкостей (вода и масло) и может стимулировать сгущение продукции для кожи и волос. Он также способствует смягчению и поддержанию хорошего состояния кожи.
5. Изопропил миристрат	Изопропилмиристрат относится к группе эмоленгов – веществ, которые остаются на поверхности кожи, придавая ей гладкость и мягкость. Он оказывает на кожу поверхностное действие, обладает хорошим смягчающим действием, славится своей способностью закреплять и удерживать ароматы, не оставляет на коже неприятной жирной пленки, создает хорошее скольжение, способствует равномерному распределению цветочных пигментов в косметике.

Компонент	Свойства, назначение
6. Глицерин	Обладает увлажняющими, смягчающими и защитными свойствами. Его название происходит от греческого glykerós, что означает “сладкий” Глицерин представляет собой сладкую, вязкую жидкость без цвета и запаха. Он способен эффективно притягивать и удерживать воду.
7. Стеарамидопропил диметилламин	Это катионный производный, придающий волосам мягкость, блеск и объем, а также облегчающий их расчесывание. Он снижает статическое электричество и облегчает укладку. Это также эмульгирующий компонент, роль которого заключается в смешивании водной и масляной фаз. И наконец, он позволяет равномерно распределять продукт при его использовании.
8. Гидроксид натрия	Это щелочной агент, который в небольших количествах добавляется в разные средства персонального ухода. Может использоваться для того, чтобы сбалансировать или поддержать уровень pH средства: за счет этого он может оставаться неизменным или лучше соответствовать естественному уровню pH кожи. Этот ингредиент действует в качестве стабилизатора средства
9. Гуаргидрокси-пропил хлорид гидроксипропил-тримоннум	Он придает мягкость волосам и облегчает их расчесывание. Данный элемент снижает статическое электричество, делает волосы эластичными, мягкими и блестящими, также придает им объем. Он используется в средствах для ухода за волосами, а также в средствах по уходу за кожей.
10. Каприлил гликоль	Помогает поддерживать хорошее состояние кожи, предотвращая потерю влаги и смягчая ее. Он применяется в продукции для кожи и волос.
11. Лимонная кислота	Универсальный ингредиент, широко используемый в средствах по уходу за кожей благодаря отшелушивающим свойствам. Кроме того, это стабилизатор, имеющий способность захватывать ионы металлов, естественным образом присутствующие в воде, что повышает эффективность моющих средств. Лимонная кислота также может использоваться для регулирования уровня pH и (или) нейтрализации запахов других компонентов.
12. Винная кислота	Это встречающаяся в природе органическая кислота, которая известна своей способностью нейтрализовать базовые ингредиенты и поддерживать постоянный уровень pH. Оптимальный уровень pH может являться важным условием стабильности средств. Кроме того, она известна своей способностью маскировать запахи других ингредиентов.
13. Цетиловые эфиры	Представляют собой комбинацию сложных эфиров со смягчающими свойствами, которые придают кремообразность текстуре средств по уходу за волосами. Они также используются в средствах по уходу за кожей.
14. Сорбат калия	Используется в качестве консерванта, препятствующего размножению микроорганизмов в косметической продукции.
15. Бензоат натрия	Используется в качестве консерванта, препятствующего размножению микроорганизмов в косметической продукции (противогрибкового).
16. Салициловая кислота	Оказывает на кожу антисептическое и бактерицидное действие. Не позволяет размножаться опасным бактериям, которые вызывают воспаления и другие проблемы с эпидермисом. Способствует более быстрому восстановлению кожи и ее регенерации. Снижает активность сальных желез, регулирует выработку кожного сала. При правильном выборе косметических средств эффект матирования достигается без пересушивания
17. Линалол	Душистое вещество, которое естественным образом присутствует в эфирных маслах. Выступает в качестве отдушки.
18. Гераниол	Душистое вещество, которое естественным образом присутствует в эфирных маслах. Выступает в качестве отдушки.

Именно различные комбинации и соотношения извлечений из ЛРС и вспомогательных ингредиентов, позволят в будущем подобрать наиболее выгодный состав лечебно-косметического средства для волос против перхоти.

Заключение. Таким образом, в ходе данной работы выполнен обзор научной литературы, результаты которого будут использованы в дальнейшем, при оптимизации состава лечебно-косметического средства против перхоти с БАВ пияжмы и крапивы.

Также стоит отметить, что в процессе выполнения работы:

- 1) Осуществлен обзор научной литературы по актуальности выпуска лечебно-косметического средства против перхоти.
- 2) Произведен обзор литературы по составу биологически активных веществ лекарственного растительного сырья, используемого в косметике.
- 3) Проведен аналитический обзор литературы характеристик ЛРС пияжмы и крапивы.
- 4) Реализован обзор номенклатуры вспомогательных ингредиентов, используемых в производстве косметических средств для волос.

На основании вышесказанного, можно сказать, что все ранее поставленные задачи выполнены.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

76.31.00 Фармакология

ЛИТЕРАТУРА

1. Истомина Е. Россияне стали покупать больше косметики для волос // Российская газета. 2015. N1003. С. 8.
2. Бекебаев Н.К. Фармацевтическая разработка крема для укрепления волос с фитоконпонентами // Международный научный журнал «Вестник науки». 2019. Т.4, N 6(15). С. 418-423.

3. Менг Ф. М. К вопросу о распространенности заболеваний волос среди населения // Сибирский медицинский журнал. 2006. Т. 59, N1. С.23-26.
4. Корнишева В. Г., Могилева Е. Ю. Себорейный дерматит (обзор) // Проблемы медицинской микологии. 2012. Т. 14. N 3. С. 3-11.
5. Евсеева С. Б. Фитокомпоненты в составе косметических средств для ухода за жирной кожей и лечения акне // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. N 10-5. С. 874-878.
6. Яцок В. Я., Чалый Г. А., Сошникова О. В. Биологически активные вещества травы крапивы двудомной // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. 2006. N1. С.25-29.
7. Куркина А. В., Хусаинова А. И. Актуальные аспекты стандартизации сырья и препаратов пижмы обыкновенной // Медицинский альманах. 2010. N2(11). С.322-326.
8. Яковлева А. И. Биологически активные вещества пижмы обыкновенной *Tanacetum vulgare* L., произрастающей в Центральной Якутии / А. И. Яковлева, В. В. Семенова // Химия растительного сырья. 2010. N 3. С. 144-152.
9. Хусаинова А.И. Сравнительная характеристика диагностических признаков цветков пижмы обыкновенной и бес-смертника песчаного. Интер-медикал. 2014. 5. 81-86.
10. Карпухин М. Ю. Использование крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) в фитотерапии / М. Ю. Карпухин, А. А. Юрин, К. А. Чусовитина // Аграрное образование и наука. 2019. N4. С. 25.
11. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/> (дата обращения: 25.02.2023)
12. ФС.2.5.0031.15 Пижмы обыкновенной цветки // Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Том IV. Москва, 2018. С. 6328-6335. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/1146/> (Дата обращения 25.02.2023)
13. ФС.2.5.0019.15 Крапивы двудомной листья // Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Том IV. Москва, 2018. С. 6134-6143. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/952/> (Дата обращения 25.02.2023)
14. Райское наслаждение для ваших волос: кокосовое масло // Alerana : сайт. URL: <https://www.alerana.ru/stati/vosstanovlenie-olos-pravilnyu-ukhod-stimulirovanie-rosta/rayskoe-naslazhdenie-dlya-vashikh-olos-kokosovoe-maslo/> (Дата обращения: 25.02.2023)
15. Касторовое масло для волос: польза и применение // Alerana : сайт. URL: <https://www.alerana.ru/stati/vosstanovlenie-olos-pravilnyu-ukhod-stimulirovanie-rosta/kastorovoe-maslo-dlya-olos-polza-i-primenenie/> (Дата обращения: 25.02.2023)
16. Масло жожоба – настоящее спасение для ослабленных волос: // Alerana : сайт. URL: <https://www.alerana.ru/stati/vosstanovlenie-olos-pravilnyu-ukhod-stimulirovanie-rosta/maslo-zhozhoba/> (Дата обращения: 25.02.2023)
17. Салициловая кислота // Aravia professional: сайт. URL <https://aravia-prof.ru/guide/components/salitsilovaya-kislota/> (Дата обращения: 25.02.2023)
18. Бальзам для волос Укрепляющий // ECO laboratorie. Naturel&organic. URL: https://ec-l.ru/catalog/ukhod-za-olosami/balzam-dlya-olos-ukrepluyushchiy_el/ (Дата обращения: 25.02.2023)
19. Маска для волос Питание и увлажнение // ECO laboratorie. Naturel&organic. URL: https://ec-l.ru/catalog/ukhod-za-olosami/maski/maska-dlya-olos-pitanie-i-uvlazhnenie_el/ (Дата обращения: 25.02.2023)
20. Маска 3 в 1 для волос, нуждающихся в увлажнении и мягкости // Garnier. URL: <https://www.garnier.ru/hair/beauty/fructis/fructis-superfood/mask-fructis-aloe> (Дата обращения: 25.02.2023).
21. Кокосовое масло нерафинированное // Formula мыла. URL: <https://soap-formula.ru/store/for-soap/compo/base-oil/cocos-unrefin.html> (Дата обращения: 25.02.2023).
22. Масло жожоба // SKIN.RU. URL: <https://skin.ru/ingredient/maslo-zhozhoba/> (дата обращения: 25.02.2023).
23. Изопропилмиристат // LEDEBUT cosmetic ingredients. URL: <https://ledebut.ru/product/izopropilmiristat/> (Дата обращения: 25.02.2023).

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC AND COSMETIC PRODUCT AGAINST DANDRUFF WITH BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF TANSY AND NETTLE

Chistyakova E.S., undergraduate 1th year student

Academic adviser: **Legosteva A.B.**, Doctor of Pharm. Sciences, Professor

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: chistyakova.elena@spcpu.ru

This work is devoted to the development of anti-dandruff treatment and cosmetic product in the form of a hair balm containing medicinal plant raw materials (PRM) based on flowers of tansy and nettle herbs. In the course of the work a review of the scientific literature was carried out, the results of which will be used in further work on the development of the composition of medicinal and cosmetic products against dandruff with extracts of tansy and nettle.

Keywords: *hair, hair balm, dandruff, seborrheic dermatitis, common tansy, nettle, biologically active substances.*

REFERENCES

1. Istomina E. Russians began to buy more cosmetics for hair // Rossiyskaya Gazeta. 2015. N1003. C.8. (In Russ)
2. Bekebaev N. K. Pharmaceutical development of the cream for strengthening hair with phytocomponents // International Scientific Journal «Vestnik Nauki» 2019. N 6, Vol.4 P.418-423. (In Russ)
3. Meng F. M. To the question of the prevalence of hair diseases among the population // Siberian medical journal. 2006. Vol. 59, N 1. P. 23-26 (In Russ)
4. Kornisheva V. G., Mogileva E. Yu. Seborrheic dermatitis (review) // Problems of Medical Mycology. 2012. Vol. 14. N 3. P. 3-11. (In Russ)
5. Evseeva S. B. Phytocomponents in the composition of cosmetics for oily skin care and treatment of acne // International Journal of Applied and Basic Research. 2015. N 10-5. P. 874-878. (In Russ)
6. Yatsyuk V. Y, Chaly G. A., Soshnikova O. V. Biologically active substances of the herb nettle dicot // Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician IP Pavlov. 2006. N1. P. 25-29. (In Russ)
7. Kurkina A. V., Khusainova A. I. Actual aspects of the standardization of raw materials and preparations of common tansy // Medical Almanac. 2010. N2(11). P.322-326. (In Russ)
8. Yakovleva A. I. Biologically active substances of common dwarf tanacetum vulgare L., growing in Central Yakutia / A. I. Yakovleva, V. V. Semanova // Chemistry of plant raw materials. 2010. N3. P. 144-152. (In Russ)
9. Khusainova A.I. Comparative characteristics of the diagnostic features of flowers of common tansy and sandy immortelle. Inter-medical. 2014. 5. 81-86.
10. Karpukhin M. Yu. The use of nettle (*Urtica dióica* L.) in phytotherapy / M. Yu. Karpukhin, A. A. Jurin, K. A. Chusovitina // Agrarian Education and Science. 2019. N 4. P. 25. (In Russ)
11. State pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 1. 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/> (Accessed: 25.02.2023)
12. FS.2.5.0031.15 Common tansy flowers // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Volume IV. Moscow, 2018. P. 6328-6335. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/1146/> (Accessed 02.25.2023).
13. FS.2.5.0019.15 Stinging nettle leaves // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Volume IV. Moscow, 2018. S. 6134-6143. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/952/> (Accessed 25.02.2023).
14. Paradise pleasure for your hair: coconut oil // Alerana: website. Available at: <https://www.alerana.ru/stati/vosstanovlenie-voles-pravilnyy-ukhod-stimulirovanie-rosta/rayskoe-naslazhdenie-dlya-vashikh-voles-kokosovoe-maslo/> (Accessed: 25.02.2023)
15. Castor oil for hair: application and application // Alerana: site. Available at: <https://www.alerana.ru/stati/vosstanovlenie-voles-pravilnyy-ukhod-stimulirovanie-rosta/kastorovoe-maslo-dlya-voles-polza-i-primeneniye/> (Accessed: 25.02.2023)
16. Jojoba oil is a real salvation for weakened hair: // Alerana: site. Available at: <https://www.alerana.ru/stati/vosstanovlenie-voles-pravilnyy-ukhod-stimulirovanie-rosta/maslo-zhohzoba/> (Accessed: 25.02.2023)
17. Salicylic acid // Aravia professional: site. Available at: <https://aravia-prof.ru/guide/components/salitsilovaya-kislota/> (Accessed: 25.02.2023)
18. Hair balm Strengthening // ECO laboratorie. naturel&organic. Available at: https://ec-l.ru/catalog/ukhod-za-volesami/balzam-dlya-voles-ukreplyayushchiy_el/ (Accessed :25.02.2023)
19. Hair mask Nutrition and hydration // ECO laboratorie. naturel&organic. Available at: https://ec-l.ru/catalog/ukhod-za-volesami/maski/maska-dlya-voles-pitanie-i-uvlazhnenie_el/ (Accessed: 25.02.2023)
20. Маска 3 в 1 для волос, нуждающихся в увлажнении и мягкости // Garnier. Available at: <https://www.garnier.ru/hair/beauty/fructis/fructis-superfood/mask-fructis-aloe/> (Accessed: 25.02.2023).
21. Unrefined coconut oil // Formula soap. Available at: <https://soap-formula.ru/store/for-soap/compo/base-oil/cocos-unrefin.html> (Accessed: 25.02.2023).
22. Jojoba oil // SKIN.RU. Available at: <https://skin.ru/ingredient/maslo-zhohzoba/> (Accessed: 25.02.2023).
23. Spropyl myristate. Available at: <https://ledebut.ru/product/izopropilmiristat/> (Accessed: 25.02.2023).

УДК 60-7

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРЕБОВАНИЙ К ЯЙЦУ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА
ИНАКТИВИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА**

Шамайлова П.Е., маг. 1 года обучения (ORCID: 0000-0003-4480-058X)

Руководитель: **Полякова И.Н.**, кандидат химических наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14
E-mail: shamajlova.polina@spcpu.ru

В процессе производства инактивированной вакцины для профилактики гриппа промежуточные продукты должны контролироваться на наличие посторонних агентов. Не стали исключением и яйца инкубационные, применяемые для получения куриных эмбрионов, которые также могут быть инфицированы. Иностранные производители руководствуются требованиями Европейской фармакопеи и рекомендациями ВОЗ при производстве яиц инкубационных для иммунобиологических препаратов. В РФ же в незначительной степени приведены требования к яйцам при производстве

посевного материала, а к яйцам, используемым для производства ВАЖ, нет строгих требований. С целью унификации существующих стандартов был введен новый ГОСТ Р, в котором собраны все необходимые требования, которые бы надлежащим образом контролировали яйца инкубационные для иммунобиологических производств.

Ключевые слова: иммунобиотехнология, инактивированная вакцина для профилактики гриппа, вирус гриппа, инкубационные яйца, требования к производству инкубационных яиц, яйца от здоровых стад.

Грипп входит в группу острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и представляет собой наиболее массовое заболевание, встречающееся в течение всего года, особенно осенью и зимой. Грипп очень легко передается от человека к человеку воздушно-капельным путем, когда больной кашляет, чихает или просто разговаривает. Даже легкая форма гриппа может быть опасна для заболевшего и тех, кто с ним контактирует в течение всего периода проявления симптомов [1].

Список возможных осложнений после гриппа обширный – пневмония, ринит, синусит, бронхит, отит, миокардит и перикардит, миозит, поражения почек, оболочек головного и спинного мозга, сосудов. Также при гриппе обостряются имеющиеся хронические заболевания.

Существует 4 типа вирусов сезонного гриппа – типы А, В, С и D. Вирусы гриппа А и В циркулируют и вызывают сезонные эпидемии болезни. Самым распространённым штаммом вируса гриппа является «свиной грипп» – А(Н1N1), второе место занимает штамм гриппа А(Н3N2) и В. Вирус гриппа С приводит к легким инфекциям, а вирус гриппа D, в основном, инфицирует крупный рогатый скот [2].

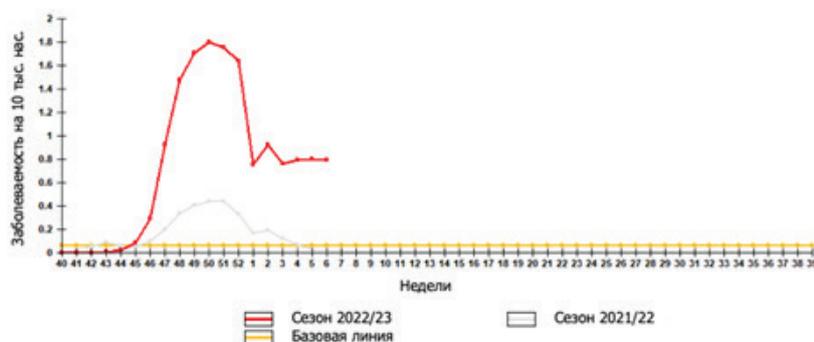


Рисунок 1. Сравнение заболеваемости гриппом по данным клинической диагностики в сезоны 2021/22 и 2022/23 гг. [3]

В последнее время также замечено резкое увеличение количества больных гриппом по сравнению с сезоном 21/22 гг [3]. Это говорит о том, что необходимо активнее бороться с вирусом, разрабатывать и внедрять лекарственные препараты, способные предотвратить заболеваемость (рис. 1).

Согласно позиции Всемирной организации здравоохранения, наиболее эффективным средством против гриппа является вакцинация, ведь именно вакцина может обеспечить высокую защиту от различных видов вируса гриппа [4].

Целью и задачами данной работы является анализ и сравнение существующих стандартов, регламентирующих качество инкубационных яиц, используемых при производстве инактивированных вакцин для профилактики гриппа.

Производство вакцины для профилактики гриппа включает ряд последовательных стадий с обязательным внутри-производственным контролем: получение главного и рабочего посевных материалов; накопление вируса; очистку и концентрацию; расщепление вируса (при необходимости); производство препарата; маркировку; фасовку. На каждой стадии должны быть предусмотрены: система и схема анализа показателей качества в ходе технологического процесса и испытания конечного продукта; соблюдение условий и сроков хранения промежуточных и конечного продукта, обеспечивающее стабильность качества в течение срока годности продукта. Также инактивированная вакцина для профилактики гриппа должна быть безопасной, а это означает отсутствие различных патогенных организмов в ее составе.

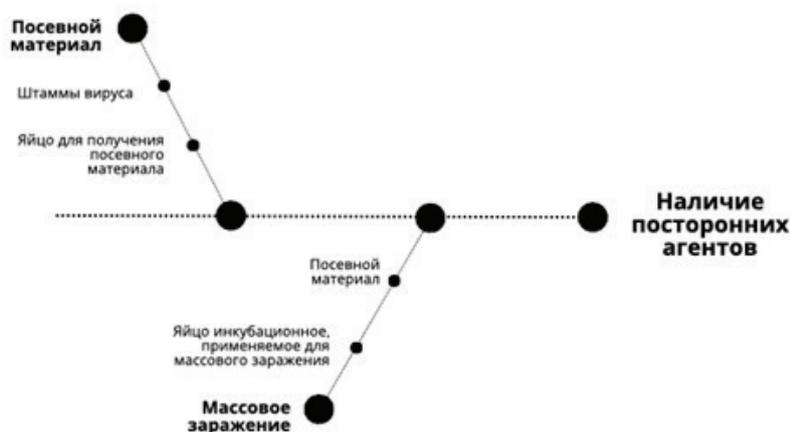


Рисунок 2. Диаграмма Исикавы – Наличие посторонних агентов в инактивированной вакцине для профилактики гриппа

Целесообразно проводить контроль на посторонние агенты в начале производственного цикла с целью предотвращения попадания посторонних агентов в промежуточные продукты вакцины для профилактики гриппа. При оценке рисков попадания инфекций микоплазмы, лейкоза и туберкулеза (рис. 2) в промежуточные продукты можно выделить следующие пути заражения: посевной материал (штаммы вирусов, яйцо для получения посевного материала) и массовое заражение (посевной материал и яйцо инкубационное, применяемого для массового заражения). Штаммы вирусов поставляются исключительно от Всемирной организации здравоохранения вместе со всеми сертификатами качества, яйца для получения посевного материала для производства вакцин, имеют статус SPF и производятся в соответствии с Европейской фармакопеей 5.2.2. CHICKEN FLOCKS FREE FROM SPECIFIED PATHOGENS FOR THE PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF VACCINES [5]. В России до определенного момента не было документа, следовало которому можно было бы производить яйца для иммунобиологических производств, поэтому при контроле яиц инкубационных для массового заражения производители зачастую пользовались своими собственными спецификациями.

На присутствие посторонних агентов должны быть испытаны промежуточные полупродукты готовой вакцины: контрольные клеточные культуры, объединенный вирусный сбор вакцинного и посевного вирусов вакцин (рабочий посевной материал и главный посевной материал), куриные эмбрионы, вирусная аллантоисная жидкость, объединенный вирусный сбор. Все производственные процессы, технологическое оборудование и методы контроля должны быть валидированы и должны осуществляться с соблюдением установленных требований к правилам организации производства и контроля качества лекарственного препарата, гарантирующих его качество и безопасность для человека. Производство вакцины должно проводиться в помещениях, исключающих работу с другими патогенными микроорганизмами и антибиотиками. Не допускается производство препарата на территории, на которой расположены производственные здания по производству антибиотиков, если не соблюдены требования к защитным зонам, согласно действующим санитарным правилам. Обязательным условием технологического процесса производства вакцины является соблюдение поточности, исключающей возможность перекреста промежуточных продуктов и полуфабрикатов, получаемых на разных стадиях производства, и их контаминацию посторонними веществами, в первую очередь посторонней микрофлорой [6], а именно должно контролироваться присутствие микоплазм, микобактерий туберкулеза, а также лейкоза птиц. Если хоть в одном из полупродуктов был обнаружен патоген, то всю продукцию бракуют [7]. Требования к испытанию на присутствие микоплазмы приводятся в ГФ РФ ОФС.1.7.2.0031.15 [8].

Куриные эмбрионы, которые используются при производстве вакцин, должны быть получены из птицеводческих хозяйств, благополучных по возбудителям, патогенным для человека. Качество поставляемых эмбрионов должно быть подтверждено ветеринарными свидетельствами, должно соответствовать ГФ РФ ОФС 1.7.2.0006.15 «Испытание вирусных вакцин на присутствие посторонних агентов» [6].

Требования к инактивированной вакцине для профилактики гриппа также изложены и в зарубежных нормативных документах. Так, например, в Европейской фармакопее 2.6.16. TESTS FOR EXTRANEIOUS AGENTS IN VIRAL VACCINES FOR HUMAN USE приведены строгие требования к контролю качества каждого отдельного промежуточного продукта с четким указанием температурного и временного режима для каждого отдельного случая. Должны проводиться испытания как на наличие лейкозы, микоплазмы и туберкулеза, так и на другие инфекции, например, вирусы, поглощающие кровь. В яйцах, используемых в производстве инактивированных вакцин для профилактики гриппа в качестве как посевного материала, так и валового продукта, не должно быть геммаглютинирующих и других посторонних агентов, к тому же эти яйца должны иметь статус SPF [9].

Яйцо SPF (Specific Pathogen Free – свободные от определенных патогенов), относится к яйцам, полученным от стада птиц, не содержащих специфических патогенов в соответствии с Европейской фармакопеей и предназначенное исключительно для использования в диагностических, исследовательских или фармацевтических целях [10] Такие условия достигаются на специализированных фермах за счет очень сложной системы контроля и правил содержания стада. В Европе яйца SPF используются для производства всех живых вакцин и инактивированных вакцин из куриных эмбрионов для ветеринарного применения.

В Европейской фармакопее 5.2.2. CHICKEN FLOCKS FREE FROM SPECIFIED PATHOGENS FOR THE PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF VACCINES [5] указано, что для достижения и поддержания SPF-статуса все производственные этапы должны находиться под полным контролем. Каждое стадо размещено таким образом, чтобы свести к минимуму риск заражения. Помещение, в котором содержится стадо, не должно располагаться рядом с любыми птичьими стадами, не попадающим под классификацию SPF. SPF стада размещаются в изоляторе или в здании с фильтрованным воздухом под положительным давлением. Принимаются соответствующие меры для предотвращения проникновения грызунов, диких птиц, насекомых и неуполномоченного персонала. Персонал, имеющий право входить на объект, не должен иметь контактов с другими птицами или с агентами, потенциально способными заразить стадо. Персоналу рекомендуется принять душ и сменить одежду или надеть защитный костюм перед входом на контролируемый объект.

Все поступающие предметы в курятник стерилизуются. В частности, рекомендуется, чтобы корм был соответствующим образом обработан, чтобы избежать попадания нежелательных микроорганизмов, и чтобы вода была, по крайней мере, питьевого качества, например, из хлорированного источника. Птицам в стае не назначают никаких лекарств, которые могли бы помешать выявлению какого-либо заболевания.

Ведется постоянный учет общего состояния здоровья стада, и любые отклонения от нормы расследуются. Факторы, подлежащие мониторингу, включают заболеваемость, смертность, общее физическое состояние, потребление корма, суточную яйценоскость и качество яиц, фертильность и выводимость. Записи ведутся в течение как минимум 5 лет. Под-

робная информация о любом отклонении от нормы в этих параметрах производительности или обнаружении какой-либо инфекции доводится до сведения пользователей яиц как можно скорее.

Стадо SPF должно быть получено от цыплят, у которых нет антител к следующим возбудителям:

1. Аденовирусы птиц 1-ой группы;
2. Вирус птичьего инфекционного бронхита;
3. Вирус птичьего инфекционного ларинготрахеита;
4. Вирусы лейкоза птиц;
5. Вирус птичьего нефрита;
6. Птичий орторевовирус;
7. Вирус ретикулоэндотелиоза птиц;
8. Вирус куриной анемии;
9. Вирус синдрома выпадения яйца;
10. Вирус инфекционной бурсальной болезни (болезнь Гамборо);
11. Вирус гриппа А;
12. Вирус болезни Марека;
13. Болезнь Ньюкасла;
14. *Mycoplasma gallisepticum*;
15. *Mycoplasma synoviae*;
16. *Salmonella pullorum*;
17. Вирус птичьего энцефаломиелиита;

Это достигается путем тестирования 2 поколений, предшествующих назначенному стаду SPF.

Также в Европейской фармакопее 5.2.2. [5] приведены подробные требования к контролю вышеперечисленных патогенов, например, на наличие сальмонеллы или лейкоза птицы.

Только при соблюдении требований к стаду, можно получить яйцо, которое впоследствии станет SPF, то есть пригодным для производства вакцин.

Помимо Европейской фармакопеи качество инактивированной вакцины для профилактики гриппа контролируется Руководством ЕМА [11]. В этом документе приводятся подробные требования к каждому отдельному процессу производства (валидация методик, квалификация оборудования, контролируемые патогены, стабильность промежуточного продукта и т.д.) с теоретическими дополнениями, например, какие адъюванты могут использоваться при производстве. Также есть ссылки на Европейскую фармакопею 5.2.2 [5].

Требования к яйцу инкубационному, применяемое для массового заражения прописаны в одном из отчетов ВОЗ [10]. А именно там говорится о том, что яйца должны быть из здоровых стад, которые контролируются методами, одобренными местными органами по охране здоровья животных. Поскольку для производства вакцины требуется большое количество яиц, нецелесообразно использовать яйца SPF. В некоторых странах проводится мониторинг стад на наличие вирусов птичьего гриппа. В обеих ситуациях (производство посевного материала и массовое заражение яиц) стадо не должно было быть вакцинировано живой вакциной против вируса болезни Ньюкасла. Также рекомендуется получать яйца от молодых птиц. В странах, где использование живой вакцины против болезни Ньюкасла является обязательным, вакцинацию следует проводить в течение первых нескольких недель жизни цыплят и задолго до использования стада для производства яиц.)

Что касается отечественных требований к яйцу инкубационному, то их можно встретить незначительно в Государственной Фармакопее [7], однако конкретного документа, где бы определялись требования к яйцу инкубационному для иммунобиологических производств, не было.

С целью унификации документов, включающих в себя требования к яйцу инкубационному для фармацевтического применения, Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в 2022 году был введен, а в 2023 году – утвержден ГОСТ Р 70610-2022 «Яйца куриные инкубационные для иммунобиологических производств. Технические условия» [12], в котором собраны все основные требования к яйцу инкубационному, в том числе и приведенные в иностранных документах [10, 11].

Новый ГОСТ Р, при его соблюдении птицефабриками, позволит обеспечить фармпроизводителей стандартизованным по качеству яйцом от здоровых стад и выпускать вакцины, полностью соответствующие мировым требованиям.

ГОСТ Р 70610-2022 устанавливает, что куриные яйца должны быть получены из хозяйств, благополучных в отношении бактериальных, вирусных, протозойных и других болезней животных, опасных для человека, что должно быть подтверждено ветеринарными свидетельствами с приложениями о проведенных лабораторных исследованиях и справками ветеринарной лаборатории о санитарном состоянии поголовья, включающими микробиологический и биохимический контроль, и программой вакцинации и результатами исследований на отсутствие возбудителей инфекционных заболеваний. Также стандартом установлены требования к органолептическим и физико-химическим характеристикам яиц, требования к их маркировке и упаковке, транспортированию и хранению [12].

Утверждение нового стандарта по-настоящему важное мероприятие, поскольку по оценке Санкт-Петербургского НИИ вакцин и сывороток, только в Российской Федерации потребность в яйцах, полученных от здоровых стад, для производства гриппозных вакцин составляет более 150 млн штук в год. Почти весь объем импорта таких яиц используется для производства российских вакцин, поставляемых на экспорт, в частности вакцин против гриппа.

Утверждение ГОСТ Р, контролирующей параметры яиц инкубационных для производства вакцин, установит единоеобразие в регламентирующих документах, что приведет к порядку в производстве.

Таблица 1 – Итоговая сводная таблица сравнения различных критериев, стандартизирующих выпуск инкубационных яиц

Критерий сравнения	European Pharmacopoeia 2.6.16; 5.2.2	ГОСТ Р 70610-2022
Характер распространения	Законодательный	Рекомендательный
Область применения	Производство и контроль качества вакцин и промежуточных продуктов	Иммунологические препараты
Требования к содержанию стада	В 5.2.2. подробно описаны условия создания и содержания стада, кормовой и питьевой режимы, контроль на наличие заболеваний, уход, условия посещения курятников, санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, требования к микроклимату в птичнике, утилизация и обеззараживание помета птиц и отработанной воды, обращение с отходами	Подробно описаны условия создания и содержания стада, кормовой и питьевой режимы, контроль на наличие заболеваний, уход, условия посещения курятников, санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, требования к микроклимату в птичнике, утилизация и обеззараживание помета птиц и отработанной воды, обращение с отходами
Наличие ветеринарных свидетельств на стадо	Обязательно	Обязательно
Технические требования, предъявляемые к яйцу	Не указаны	Внешний вид, свойства скорлупы, состояние и положение воздушной камеры, состояние и положение желтка, содержимое желтка, уровень неоплодотворённых яиц
Физико-химические требования, предъявляемые к яйцу	Не указаны	Величина воздушной камеры, индекс формы, толщина скорлупы, кислотное число желтка, pH желтка и белка
Нормирование микробиологической чистоты яйца	Не указаны	Перечислены требования из ОФС 1.2.4.0002.18 ГФ РФ
Транспортировка и хранение яйца	Не указаны	Указана скорость движения транспорта, температурный режим, обязательная периодическая квалификация транспорта
Хранение	Не указаны	Указаны сроки годности, температурный режим и влажность воздуха

Заключение. При сравнении существующих требований на инкубационное яйцо удалось обнаружить различия:

1) Международные стандарты [5, 9, 10] предъявляют высокие требования к здоровому стаду: наличие патогенов, контроль этих патогенов, контроль здоровья стада, обязательное отсутствие вакцинации кур. Такой подход обеспечивает надлежащее качество инкубационных яиц, однако это и требует больших материальных вложений.

2) ГОСТ Р 70610-2022 включает в себя все необходимые требования, следуя которым можно добиться производства яйца инкубационного высокого качества, используемого в фармацевтической промышленности. В ГОСТ Р представлены менее строгие требования, чем в международных, однако достаточные для того, чтобы утверждать о надлежащем качестве яиц.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

62.13.27 Оптимизация биотехнологических процессов

62.09.99 Прочие виды биотехнологического сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Что такое грипп и какова есть опасность? // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека URL: <https://www.rosпотребнадзор.ru/region/zika/zika.php?ysclid=leo0xv0adj807565781> (дата обращения: 01.03.2023).

2. Грипп // Всемирная организация здравоохранения URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (дата обращения: 01.03.2023).

3. Еженедельный бюллетень по гриппу // ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» URL: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/ (дата обращения: 18.02.2023).

4. Вакцины против гриппа: Документ по позиции ВОЗ – май 2022 года // Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 2022. Т. 97. N 19. С. 185-208

5. 5.2.2. Chicken flocks free from specified pathogens for the production and quality control of vaccines // European Pharmacopoeia. Strasbourg, 2020.

6. ФС.3.3.1.0028.20 Вакцина гриппозная инактивированная // Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Том IV. Москва, 2018. С. 5402-5418. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/231/> (Дата обращения: 18.02.2023)

7. ОФС 1.7.2.0006.15 Испытание вирусных вакцин на присутствие посторонних агентов // Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Том III. Москва, 2018. С. 2773-2782. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/969/> (Дата обращения: 18.02.2023)

8. ОФС.1.7.2.0031.15 Испытание на присутствие микоплазм // Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Том III. Москва, 2018. С. 2797-3008. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/1185/> (Дата обращения: 18.02.2023)
9. 2.6.16. Tests for extraneous agents in viral vaccines for human use // European Pharmacopoeia. Strasbourg, 2020.
10. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixtieth report / World Health Organization. WHO technical report series. N977. Geneva: 2009. 242 p.
11. Regulation of the European Parliament and of the Council of the European Union 1221/2009 of 25 November 2009 on the voluntary participation of organizations in the Community Eco- Management and Auditing System (EMAS) and repealing Regulation (EU) 761/2001 and European Commission Decisions 2001/681/EU and 2006/193/EU // Official Journal of the European Union. N L 114. 04.24.2001. P. 1.
12. ГОСТ Р 70610-2022 Яйца куриные инкубационные для иммунобиологических производств. Технические условия. Москва: Российский институт стандартизации, 2023. 20 с.

SUMMARY

APPROVAL OF A NEW STATE STANDARD IS A BREAKTHROUGH IN THE FIELD OF IMMUNOBIOLOGY

Shamajlova P.E., 1st year master student (ORCID: 0000-0003-4480-058X)

Scientific supervisor: **Poliakova I.N.**, Ph.D., scientific researcher

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: shamajlova.polina@spcpcu.ru

During the production of inactivated influenza vaccine, intermediates should be monitored for the presence of foreign agents. Incubation eggs used to produce chicken embryos, which can also be infected, are no exception. Foreign manufacturers are guided by the requirements of the European Pharmacopoeia and WHO recommendations in the production of incubation eggs for immunobiological preparations. In the Russian Federation, the requirements for eggs in the production of seed material are given to a small extent, and there are no strict requirements for eggs used for the production of vegetables. In order to unify existing standards, a new GOST R was introduced, which contains all the necessary requirements that would properly control incubation eggs for immunobiological production.

Keywords: *immunobiotechnology, inactivated vaccine for the prevention of influenza, influenza virus, incubation eggs, requirements for the production of incubation eggs, eggs from healthy birds.*

REFERENCES

1. What is the flu and what is the danger? // Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being URL: <https://www.rosпотребнадзор.ru/region/zika/zika.php?ysclid=leo0xv0adj807565781> (Accessed: 01.03.2023) (in Russ).
2. Influenza // World Health Organization URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (Accessed: 01.03.2023) (in Russ).
3. Weekly bulletin on influenza // FSBI «Scientific Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev» URL: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/ (Accessed: 02.18.2023) (in Russ).
4. Influenza vaccines: A document on the position of WHO – May 2022 // Weekly Epidemiological Bulletin. 2022. N 97. N 19. P. 185-208 (in Russ).
5. 5.2.2. Chicken flocks free from specified pathogens for the production and quality control of vaccines // European Pharmacopoeia. Strasbourg, 2020.
6. FS.3.3.1.0028.20 Inactivated influenza vaccine // State Pharmacopoeia of the Russian Federation / Ministry of Health of the Russian Federation. XIV ed. Volume IV. Moscow, 2018. P. 5402-5418. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/231/> (Accessed: 02.18.2023) (in Russ).
7. OFS 1.7.2.0006.15 Testing of viral vaccines for the presence of foreign agents // State Pharmacopoeia of the Russian Federation / Ministry of Health of the Russian Federation. XIV ed. Volume III. Moscow, 2018. S. 2773-2782. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/> (Accessed: 02.18.2023) (in Russ).
8. OFS.1.7.2.0031.15 Test for the presence of mycoplasmas // State Pharmacopoeia of the Russian Federation / Ministry of Health of the Russian Federation. XIV ed. Volume III. Moscow, 2018. S. 2797-3008. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/1185/> (Accessed: 02.18.2023) (in Russ).
9. 2.6.16. Tests for extraneous agents in viral vaccines for human use // European Pharmacopoeia. Strasbourg, 2020.
10. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixteen report / World Health Organization. WHO Technical Report Series. N 977. Geneva: 2009. 242 p.
11. Regulation of the European Parliament and of the Council of the European Union 1221/2009 of 25 November 2009 on the voluntary participation of organizations in the Community Eco- Management and Auditing System (EMAS) and repealing Regulation (EU) 761/2001 and European Commission Decisions 2001/681/EU and 2006/193/EU // Official Journal of the European Union. N L 114. 04.24.2001. P.1.
12. GOST R 70610-2022 Hatching chicken eggs for immunobiological production. Technical conditions. Moscow: Russian Institute for Standardization, 2023. 20 с.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЭКСТРАКЦИИ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЗ КОРНЕЙ *GLYCYRRHIZA GLABRA* L. С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИРОДНЫХ ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ**Шикова В.А.**, студ. 2 курса (ORCID: 0000-0003-3028-4238)Руководитель: **Буракова М.А.**, к. фарм. н., доцент (ORCID: 0000-0002-3880-0359)Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация**E-mail:** ikka2207@gmail.com

Природные глубокие эвтектические растворители (NADES) являются новым классом растворителей, используемым для извлечения различных групп биологически активных веществ из природного сырья. NADES на основе сорбита и молочной кислоты является перспективным экстрагентом для экстракции глицирризиновой кислоты из корней солодки. В процессе оптимизации были подобраны наиболее выгодные условия экстрагирования, чтобы добиться максимального выхода глицирризиновой кислоты: температура проведения анализа 41°C, время экстрагирования 29 минут, добавление 30% воды в NADES и соотношение растворителя и взятого сырья 25:1. Наиболее значимыми факторами, влияющими на количественный выход целевого компонента являются время экстрагирования и соотношение сырья:экстрагент.

Ключевые слова: солодка; природные глубокие эвтектические растворители; NADES; оптимизация; глицирризиновая кислота.

Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L.) – это небольшое многолетнее лекарственное растение из семейства бобовые (Fabaceae), широко распространенное на территории России, включая европейскую часть, Южную и Западную Сибирь, Казахстана, Китая, Индии и Средиземноморского региона [1]. Кроме того, её культивируют в различных других европейских регионах, таких как Италия, Франция, Германия, Испания. *G. glabra* является одним из наиболее широко используемых растений древней медицины. Известны её упоминания в тибетской, монгольской, русской и китайской традиционных медицинах, а также в Аюрведе [1].

В настоящее время корни солодки широко используются во всем мире на фармацевтическом рынке, в косметической и пищевой отраслях промышленности. Солодка хорошо известна своим применением для лечения язвы желудка. *G. glabra* используется как эффективное противокашлевое и отхаркивающее, антибактериальное, противогрибковое, противовирусное, антиоксидантное и иммуностимулирующее средство. Известны также препараты с солодкой, проявляющие осветляющий и выравнивающий тон кожи эффекты [1].

В солодке идентифицировано более 400 биологически активных соединений, среди которых доминируют тритерпеновые сапонины, главной из которых является глицирризиновая кислота и её соли (до 25%), а также флавоноиды [1]. Чаще всего в качестве сырья для экстракции глицирризиновой кислоты используются корни солодки.

Экстракция является важным и решающим этапом обработки растений и пищевых продуктов с точки зрения извлечения желаемых биологически активных соединений с оптимальным выходом без ущерба для их функциональных качеств. Традиционные методы, в том числе мацерация, применяемые для извлечения биоактивных соединений, требуют больших затрат времени и имеют низкую эффективность извлечения. Для преодоления этих недостатков, в последнее время всё чаще прослеживается тенденция к применению «зелёных технологий» экстракции растительного сырья.

Чтобы уменьшить или исключить использование органического растворителя и повысить эффективность процессов экстракции, в этом исследовании использовали природные глубокие эвтектические растворители (Natural Deep Eutectic Solvents – NADES). Это новый класс растворителей, который получают из природных и легкодоступных компонентов. Они представляют собой смеси акцепторов водородных связей (например, карбоновые кислоты: молочная, лимонная и др.) с донорами (например, сахараиды: сорбит, глюкоза и др.) [2]. Ключевым преимуществом NADES как перспективных растворителей является их способность к «настройке» свойств, и высокая растворяющая способность [3]. Кроме того, этот класс растворителей обладает экологическими преимуществами, такими как биоразлагаемость, негорючесть и устойчивость на воздухе.

В различных исследованиях сообщалось об использовании NADES для извлечения целевых биоактивных молекул, таких как флавоноиды, терпеноиды, алкалоиды и полифенолы [2].

Одним ограничивающим в использовании фактором является высокая вязкость NADES. С этим связана меньшая скорость диффузии, но её можно снизить, добавив воду. Это приводит к повышению эффективности экстракции желаемых соединений.

Целью данного исследования являлось определение оптимальных условий экстракции глицирризиновой кислоты из корней *G. glabra* с использованием NADES в качестве экстрагента.

Для достижения поставленной цели было необходимо выполнить следующие задачи:

– оптимизировать процесс экстракции корней *G. glabra*;

– выяснить, какой фактор является наиболее важным для улучшения выхода глицирризиновой кислоты из корней *G. glabra* при экстракции NADES.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использовали растительное сырьё «Корни солодки» АО «Красногорск.лекарства» (Красногорский завод лекарственных средств) г. Красногорск, Россия, лот № 30417, дата упаковки 08.2022).

Для синтеза NADES использовали: сорбит (Фруктовое счастье, с. 180821) и молочная кислота (AP L1705070869).

Для проведения количественного анализа глицирризиновой кислоты были взяты этанол (22/02.10.2019), ацетон (16/02.10.2020), трихлоруксусная кислота (A17.12.18).

Для приготовления NADES использовали метод нагревания [3]. Молочную кислоту и сорбит использовали в мольном соотношении 1:3 [3]. Предварительно взвешенные компоненты помещали в колбу и нагревали на магнитной мешалке при постоянном перемешивании со скоростью 700 об/минут в течение 60 минут при 70 ± 2 °С до образования прозрачной жидкости.

Перед экстракцией корни солодки измельчали на эксцельспоре (Bosch MMR08A1) и просеивали через сито с диаметром отверстий 2 мм. 2 г порошкообразного растительного сырья смешивали с растворителем в соотношении согласно матрице дизайна эксперимента (Таблица 2) в колбе Эрленмейера вместимостью 50 мл и оставляли для набухания в течение 10 минут при комнатной температуре. Экстракцию проводили при разных температурах и разной продолжительности при перемешивании со скоростью 500 об/минут (табл. 1). После экстракции образцы центрифугировали при 8000 об/минут. в течение 10 минут. Жидкий слой использовали для последующего анализа.

Количественное определение глицирризиновой кислоты в извлечениях выполняли в соответствии с методикой ФС.2.5.0040.15 в модификации М.В. Егорова и В.А. Куркина [4]. Около 2 г (точная навеска) образца помещали в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляли 10 мл 3% раствора трихлоруксусной кислоты в ацетоне, перемешивали и нагревали с обратным холодильником в кипящей водяной бане в течении 20 минут. Затем в колбу приливали 12 мл 3% раствора трихлоруксусной кислоты в ацетоне, охлаждали и фильтровали через бумажный фильтр. Колбу промывали 2 раза по 4 мл раствором 3% трихлоруксусной кислоты в ацетоне, фильтруя через тот же фильтр. К полученному фильтрату прибавляли по каплям раствор аммиака концентрированного до образования густого осадка. Раствор с осадком фильтровали через бумажный фильтр. Осадок с фильтром переносили в колбу, в которой производилось осаждение, и растворяли в 25 мл воды (раствор А). Из колбы с получившимся раствором брали 5 мл, переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, и объём доводили водой до метки (раствор Б).

Оптическую плотность раствора Б измеряют на спектрофотометре (Shimadzu UV-1240) при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения (в качестве раствора сравнения использовали воду).

Содержание глицирризиновой кислоты в извлечении в процентах (X) рассчитывали по формуле 1:

$$X = \frac{A \cdot 822 \cdot 25 \cdot 20 \cdot 100}{a \cdot 1 \cdot 11000 \cdot 1000} \quad (1)$$

где А – оптическая плотность испытуемого раствора;

а – навеска субстанции, г;

822 – молекулярная масса глицирризиновой кислоты, г/моль;

11000 – молярный показатель поглощения глицирризиновой кислоты.

Результаты и обсуждения. На основании ранее проведенных предварительных экспериментов и литературных данных в качестве перспективного NADES для экстракции глицирризиновой кислоты была выбрана эвтектическая смесь сорбит:молочная кислота (3:1) [3]. В качестве параметра оптимизации была использовали концентрацию глицирризиновой кислоты в извлечениях (%). Основные факторы, влияющие на параметр оптимизации: температура экстракции (°С), время экстракции (час), содержание воды в экстрагенте (%) и соотношение объема экстрагента к массе сырья. Оценку степени извлечения глицирризиновой кислоты проводили по схеме многофакторного трехуровневого планирования эксперимента со звездными точками с применением малого композиционного плана Дрейпера–Лина. План был выполнен в 18 экспериментах (8 экспериментов в виде куба, 8 экспериментов в качестве звездных точек и 2 эксперимента в качестве центральных точек) в границах, определенных в пространстве параметров. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы STATGRAPHICS Centurion XV. Уровень доверительной вероятности принимали равным 95%. Для получения математической модели процесса экстракции глицирризиновой кислоты из корней солодки реализована одна повторность плана после его рандомизации. Уровни варьирования факторов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Факторы, обозначения факторов и их уровни

Фактор	Обозначение фактора	Уровень		
		-1	0	+1
Температура экстракции, °С	X1	30	50	70
Время экстракции, ч	X2	0.5	1.0	1.5
Концентрация воды, %	X3	20	30	40
Соотношение ж/тв	X4	30	40	50

Учитывая, что необходимое количество звездных точек равно 8 (двое больше, чем количество переменных), для кубической части плана требуется не менее семи точек. Матрица плана в закодированных значениях представлена в таблице 2. Для исключения эффекта блокировки последовательность выполнения экспериментов была рандомизирована.

Таблица 2 – Матрица дизайна и ответы для малого композиционного дизайна Дрейпера-Лина

Номер эксперимента	X1	X2	X3	X4	Экспериментальные значения	Рассчитанные значения
1	0	0	0	0	1.06	1.007
2	1	1	-1	-1	1.05	1.002
3	0	-1.68179	0	0	0.92	0.995
4	-1	1	-1	1	1.16	1.112
5	1	1	1	-1	0.80	0.742
6	0	0	0	1.68179	0.84	0.915
7	-1	-1	1	-1	1.29	1.232
8	0	0	1.68179	0	0.83	0.917
9	0	0	0	-1.68179	1.06	1.134
10	0	0	0	0	1.13	1.007
11	0	0	-1.68179	0	1.02	1.082
12	1.68179	0	0	0	0.60	0.675
13	-1	1	1	1	0.98	0.922
14	-1	-1	-1	-1	1.24	1.192
15	0	1.68179	0	0	0.90	0.975
16	1	-1	1	1	0.74	0.682
17	-1.68179	0	0	0	0.93	1.005
18	1	-1	-1	1	0.71	0.662

В моделирование и оптимизации процесса экстракции глицирризиновой кислоты были включены полученные экспериментальные данные для четырех независимых переменных (температура экстракции, время, количество воды в NADES и соотношение фаз) (табл. 1). Концентрацию глицирризиновой кислоты в NADES извлечениях анализировали с использованием метода многофакторного регрессионного анализа в виде полиномиальной модели второго порядка (уравнение 2). Достоверность модели была определена путем сравнения экспериментальных и предсказанных значений.

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} X_i^2 + \sum_j \sum_j \beta_{ij} X_i X_j \quad (2)$$

где Y – прогнозируемый результат (GA);

β_0 – постоянный коэффициент;

β_i – линейный коэффициент;

β_{ii} – квадратичный коэффициент;

β_{ij} – коэффициенты перекрестного произведения;

X_i, X_j – независимые переменные.

Полученные значения концентрации глицирризиновой кислоты в извлечениях были обработаны с получением квадратичной полиномиальной модели и проверены с помощью дисперсионного анализа. Высокое значение коэффициента детерминации ($R^2 0,856$) подтвердило соответствие экспериментальных данных предсказанной квадратичной модели (рис. 1).

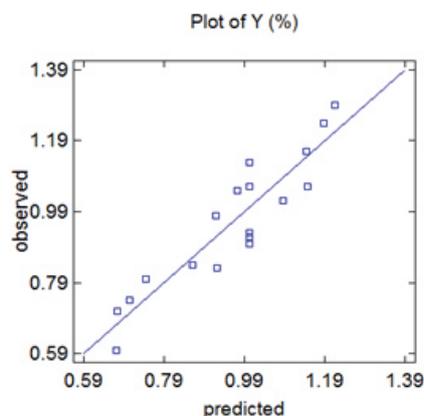


Рисунок 1. График нормальной вероятности оцениваемых эффектов для глицирризиновой кислоты

Концентрация глицирризиновой кислоты в NADES извлечениях *G. glabra* варьировалась от минимального 0.6% (опыт 12: температура 85 °С, время экстракции 60 минут, концентрация воды в NADES 30%, соотношение фаз 40:1) до

максимального 1.29% (опыт 7: температура 30 °С, время экстракции 30 минут, концентрация воды в NADES 40%, соотношение фаз 30:1). Широкий диапазон указывает на значительное влияние параметров процесса экстракции на эффективность извлечения и целесообразность оптимизации.

Методом пошагового регрессионного анализа для повышения точности и надежности прогноза параметра Y (концентрация глицирризиновой кислоты в извлечениях) было построено уравнение 3 в кодированных переменных:

$$Y = 1.003 - 0.098 * X1 - 0.049 * X3 - 0.085 * X4 - 0.058 * X1^2 - 0.064 * X2 * X3 + 0.073 * X2 * X4 \quad (3)$$

Дисперсионный анализ свидетельствует о высоких качествах модели для параметра Y . Модель имеет достаточную информационную способность: коэффициент детерминации 0.844; следовательно, она статистически значима. Уровень значимости при оценке по критерию Фишера $p=0.0007$ ($F_{\text{exp}} 9.94 < F_{\text{tab}}$).

Длительное тепловое воздействие в разбавленном растворе NADES отрицательно влияет на эффективность экстракции глицирризиновой кислоты. Возможно, длительная обработка менее вязкой среды при повышенной температуре и перемешивании приводит к насыщению её кислородом воздуха. Длительная экстракция с перемешиванием также приводит к накоплению свободных радикалов, а глицирризиновая кислота как антиоксидант восстанавливается для их нейтрализации. Установлено, что сокращение времени экстракции снижает потребление энергии, что важно с точки зрения «зеленой химии». Минимизация энергопотребления при сохранении или улучшении конечного выхода экстракционного процесса, т. е. максимизация энергоёмкости, стала золотым правилом «зеленой химии» [5].

В целом, наибольшее влияние на эффективность экстракции глицирризиновой кислоты из корней солодки с использованием NADES на основе сорбита:молочной кислоты оказало температура экстракции, за ней следуют количество воды в NADES и соотношение фаз. В различных работах показано, что повышение температуры и процентное содержание добавленной воды существенно влияет на вязкость NADES, тогда как Dai и соавт. [2] указали, что в растворителях с меньшей вязкостью подвижность растворенных веществ интенсифицируется, что также позволяет улучшить экстракцию.

Влияние температуры экстракции на концентрацию глицирризиновой кислоты представлен на рисунке 2А.

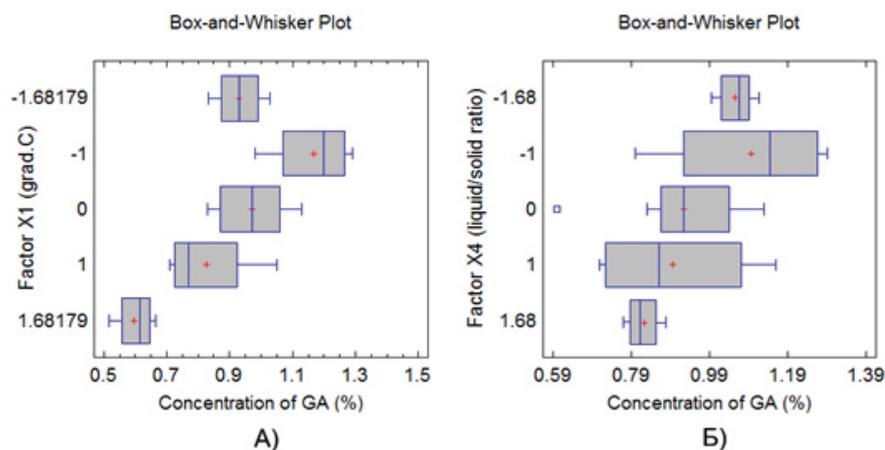


Рисунок 2. Влияние температуры (А) и соотношения фаз (Б) на экстракцию глицирризиновой кислоты

Независимо от используемого метода экстракции, температуру считают наиболее важным фактором, влияющим на неё. Повышенная температура снижает поверхностное натяжение и вязкость растворителей, что особенно важно для вязких жидкостей, таких как NADES. Это приводит к лучшему смачиванию образца и облегчению проникновения растворителя в матрицу. В то же время повышенная температура облегчает растворение и десорбцию целевых соединений, препятствуя адгезии к твердой матрице, ослабляя физико-химические взаимодействия, такие как Ван-дер-Ваальсовы силы, водородные связи, дипольный момент и др. [5]. О положительном влиянии температуры как линейного члена уравнения (уравнение 2) сообщалось и в других работах, посвященных процессам экстракции с использованием NADES. Однако повышенная температура может вызвать химическую деградацию либо NADES, либо целевых соединений, и в некоторых сообщениях докладывалось о пожелтении растворителя, что считается разложением NADES при температуре выше 75 °С [5]. Интересно, что при изучении экстракции глицирризиновой кислоты из корней *G. glabra* было также обнаружено, что выход экстракции глицирризиновой кислоты увеличивается с уменьшением времени экстракции, отношения сырья к растворителю и температуры [6].

Температурный эффект сопровождался значительным отрицательным влиянием отношения ж/тв, которое находится в соответствии с законами массопереноса. Большое значение отношения ж/тв обеспечивает лучшую движущую силу из-за более высокого градиента концентрации между NADES и растительным сырьём. Однако, большое соотношение ж/тв может привести к уменьшению содержания целевых соединений в экстрактах, полученных с помощью NADES, что может ограничить их использование в других пищевых, особенно косметических или фармацевтических продуктах. Таким образом, уровень отношения фаз ж/тв (25÷30:1 NADES/корни солодки) является наиболее подходящим для экстракции глицирризиновой кислоты (Рис. 2Б).

Глицирризиновая кислота является слабой кислотой и, следовательно, что в кислых условиях существует в виде не-ионизированной молекулярной формы. В растворах при $\text{pH} < 2$ глицирризиновая кислота находится в молекулярной форме и может образовывать водородные связи через карбоксильные группы. Таким образом, применение NADES на основе карбокси кислот повышает вероятность образования водородных связей между глицирризиновой кислотой и растворителем и, следовательно, полноту экстракции.

Оптимизация и проверка модели

Рассчитанными оптимальными условиями в исследованном экспериментальном диапазоне для получения максимума были температура 41°C , время 29 минут, 30% воды в NADES и соотношение фаз ж/тв 25:1. Модель была проверена путем приготовления извлечения при полученных оптимальных условиях экстракции и сравнения экспериментально полученных значений с предсказанными откликами. Полученная концентрация глицирризиновой кислоты в извлечениях из корней солодки в оптимальных условиях составили $1.42 \pm 0.02\%$ при теоретической концентрации глицирризиновой кислоты 1.44%. Этот результат проверки также подтвердил, что полученная модель (3) экстракции глицирризиновой кислоты NADES была предсказуемой и воспроизводимой.

Заключение. На основании проведённой работы был изучен процесс экстракции глицирризиновой кислоты с использованием NADES в качестве экстрагента. Были выявлены факторы, которые наиболее сильно влияют на количественный выход глицирризиновой кислоты: время экстрагирования и соотношение ж/тв, другие исследованные факторы значимого влияния не оказали. В результате оптимизации установлены оптимальные параметры экстракции: температура проведения анализа 41°C , время экстрагирования 29 минут, добавление 30% воды в NADES и соотношение растворителя и взятого сырья 25:1.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pastorino G., Cornara L., Soares S., Rodrigues F., Oliveira M.B.P.P. Licorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review // *Phytotherapy Research*. 2018. Vol. 32(12). P. 2323-2339. <https://doi.org/10.1002/ptr.6178>.
2. Dai Y., Rozema E., Verpoorte R., Choi Y.H. Application of natural deep eutectic solvents to the extraction of anthocyanins from *Catharanthus roseus* with high extractability and stability replacing conventional organic solvents. // *J. Chromatogr. A*. 2016. Vol. 1434. P. 50–56. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.01.037>
3. Shikov A. N., Shikova V. A., Whaley A. O., Burakova M. A., Flisyuk E. V., Whaley A. K., Terninko I. I., Generalova Y. E., Gravel I. V., Pozharitskaya O. N. The ability of acid-based natural deep eutectic solvents to co-extract elements from the roots of *Glycyrrhiza glabra* L. and associated health risks // *Molecules*. 2022. Vol. 27. Art. 7690. <https://doi.org/10.3390/molecules27227690>
4. Егоров М. В., Куркин В. А. Качественный и количественный анализ лекарственного препарата «Солодки сироп» // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. N. 4. С. 553-553.
5. Doldolova K., Bener M., Lalikoğlu M., Aşçı Y.S., Arat R., Apak R. Optimization and modeling of microwave-assisted extraction of curcumin and antioxidant compounds from turmeric by using natural deep eutectic solvents. // *Food Chem*. 2021. Vol. 353. P. 129337. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129337>
6. Khanahmadi M., Ghaffarzadegan R., Khalighi-Sigaroodi F., Naghdi Badi H., Mehrafarin A., Hajiaghace R. Optimization of the glycyrrhizic acid extraction from licorice by Response Surface Methodology // *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*. 2018. Vol. 37(1). P. 121-129. <https://doi.org/10.30492/ijcce.2018.26370>

SUMMARY

OPTIMIZATION OF THE EXTRACTION OF GLYCYRRHIZIC ACID FROM THE ROOTS OF *GLYCYRRHIZA GLABRA* L. USING NATURAL DEEP EUTECTIC SOLVENTS

Shikova V.A., 2nd year student (ORCID: 0000-0003-3028-4238)

Scientific supervisor: Burakova M.A., Ph.D., Associate Professor (ORCID: 0000-0002-3880-0359)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, prof. Popova st., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: ikka2207@gmail.com

Natural deep eutectic solvents (NADES) are a new class of solvents used to extraction of different compounds from natural raw materials. Sorbitol:lactic acid NADES is a perspective solvent for the extraction of glycyrrhizic acid from licorice roots. In optimization process there were chosen the most favorable extraction conditions: the temperature of extraction is 41°C , time of extraction is 29 minutes, 30% of water in NADES, ratio of solvent to raw material is 25:1. The most significant factors influencing the concentration of the glycyrrhizic acid in NADES extract were the extraction time and the ratio of raw to solvent.

Keywords: licorice; natural deep eutectic solvents; NADES; optimization; glycyrrhizic acid.

REFERENCES

1. Pastorino G., Cornara L., Soares S., Rodrigues F., Oliveira M.B.P.P. Licorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review // *Phytotherapy Research*. 2018. Vol. 32(12). P. 2323-2339. <https://doi.org/10.1002/ptr.6178>.

2. Dai Y., Rozema E., Verpoorte R., Choi Y.H. Application of natural deep eutectic solvents to the extraction of anthocyanins from *Catharanthus roseus* with high extractability and stability replacing conventional organic solvents. // J. Chromatogr. A. 2016. Vol. 1434. P. 50–56. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.01.037>
3. Shikov A. N., Shikova V. A., Whaley A. O., Burakova M. A., Flisyuk E. V., Whaley A. K., Terninko I. I., Generalova Y. E., Gravel I. V., Pozharitskaya O. N. The ability of acid-based natural deep eutectic solvents to co-extract elements from the roots of *Glycyrrhiza glabra* L. and associated health risks // Molecules. 2022. Vol. 27. Art. 7690. <https://doi.org/10.3390/molecules27227690>
4. Egorov M. V., Kurkin V. A. Qualitative and quantitative analysis of pharmaceutical «glycyrrhizae syrup» // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015. Vol. 4. P. 553-553. (In Russ)
5. Doldolova K., Bener M., Lalikoğlu M., Aşçı Y.S., Arat R., Apak R. Optimization and modeling of microwave-assisted extraction of curcumin and antioxidant compounds from turmeric by using natural deep eutectic solvents. // Food Chem. 2021. Vol. 353. P. 129337. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129337>
6. Khanahmadi M., Ghaffarzadegan R., Khalighi-Sigaroodi F., Naghdi Badi H., Mehrafarin A., Hajiaghace R. Optimization of the glycyrrhizic acid extraction from licorice by Response Surface Methodology // Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering. 2018. Vol. 37(1). P. 121-129. <https://doi.org/10.30492/ijcce.2018.26370>

УДК 61:615.454

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ВЕТЕРИНАРИИ (ОБЗОР)

Шиц Д.Д., студ. 4 курса

Руководитель: Шебитченко Т.С., ст. преподаватель кафедры ПТАП (ORCID 0000-0003-1423-4492)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: darya.shic@spcru.ru

Основной задачей данного обзора являлся анализ литературных источников с целью выявления перспективных соединений для создания на их основе лекарственных пленок, включающих водно-спиртовые и/или сухие экстракты из лекарственного растительного сырья. По итогам обзора, наиболее перспективными пленкообразователями оказались производные целлюлозы (метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы), альгинат натрия, бентонитовые глины и карбомеры. Однако, для решения поставленной в перспективе задачи, а именно – разработки фито пленки для лечения ран во второй фазе раневого процесса у животных (не требующих достижения показателя «Стерильность» для готовой лекарственной формы), наиболее подходящими пленкообразователями являются карбомеры и бентонитовые глины.

Ключевые слова: лекарственные пленки, экстракты, производные целлюлозы, альгинат натрия, карбомер.

Одной из актуальных задач фармацевтической технологии является разработка, создание и совершенствование лекарственных форм с целью повышения терапевтического эффекта входящих в состав формы действующих веществ и удовлетворения запросов потребителя в плане удобства применения лекарственного средства. С этой точки зрения лекарственные пленки имеют ряд преимуществ перед другими формами местного действия, такими как мази, пасты, кремы, линименты, растворы и т.д.

Так, согласно ОФС.1.4.1.0035.18., пленки являются твердой дозированной формой, что уже на данном этапе обеспечивает равномерность применяемых доз лекарственных веществ, в отличие от аналогичных не дозированных форм, где равномерность дозировки обеспечивается либо с помощью специальных мерных устройств, таких как ложечки, лопаточки, стаканы, шприцы и др., либо остается на усмотрение потребителя.

Еще одним достоинством пленок является возможность пролонгировать эффект [1] за счет более медленной диффузии действующих веществ из полутвердой матрицы, нежели чем из мягкой мажевой основы, что значительно снижает частоту применения лекарственного препарата.

При возникновении нежелательной побочной реакции, например, аллергии на вещества, входящие в состав пленки, ее можно быстро удалить с поверхности кожи или слизистой. Также при необходимости возможнократно увеличить дозировку за счет аппликации еще одной единицы препарата.

В качестве пленкообразующей основы (матрицы) могут быть использованы различные вещества, такие как желатин, пуллулан, модифицированная целлюлоза, альгинат и другие полимерные материалы природного или синтетического происхождения. В качестве вспомогательных веществ в состав пленок вводятся пластификаторы, консерванты, адгезивные вещества, стабилизаторы. Выбор основы и вспомогательных веществ напрямую зависит от того, в каком виде планируется вводить в форму субстанцию и предполагаемого места аппликации.

Цель данного обзора – рассмотреть возможности разработки состава лекарственной пленки на основе водно-спиртовых и/или сухих экстрактов из лекарственного растительного сырья (ЛРС) для лечения ран во второй фазе раневого процесса и воспалений кожи у животных.

Наиболее широко применяемой основой для создания пленок является желатин. Данный материал представляет собой продукт частичного гидролиза белка коллагена, что определяет его основное преимущество – высокую биосовме-

стимость с тканями человеческого организма. Кроме того, желатин хорошо растворим в воде и способен застывать при комнатной температуре. Помимо всего прочего, желатин оказывает гемостатическое действие, что делает его хорошим носителем при необходимости остановить кровотечение в месте патологии [2].

Известен состав пленкообразующей основы, включающий желатин (28,57 % масс.), глицерин (5,00 % масс.) и воду (66,43 % масс.) [3], где глицерин выполняет роль влагорегулятора или пластификатора, т.е. обеспечивает равномерность высыхания и препятствует деформации пленки при сушке.

Известна фито пленка с желатиновой матрицей, где в качестве лекарственной субстанции используются водно-спиртовые извлечения из ЛРС [4]. Наряду с желатином, глицерином и водой очищенной (ВО), данная композиция содержит метилцеллюлозу (МЦ) (1-5 % масс.), диметилсульфоксида (ДМСО) (0,1-3,5 % масс.) и поливинилпирролидон (ПВП) (0,1-2 % масс.). При этом МЦ выполняет роль пленкообразователя, ПВП – осмотически активного агента, а ДМСО – пенетратора, способствующего переносу биологически активных веществ (БАВ) в более глубокие ткани организма. Экстракты из ЛРС при этом вводятся в смесь раствора МЦ, глицерина, ПВП и ДМСО при перемешивании и нагревании на водяной бане до 37-40 °С, после чего в смесь вливается раствор желатина, приготовленный отдельно. Для удаления пузырей воздуха из массы используется 40 % этанол.

Основным недостатком желатина как пленкообразователя является его высокая подверженность микробной контаминации, что может отрицательно сказаться как на сроке хранения готового лекарственного препарата, так и на фармакологическом действии входящих в его состав БАВ. Данное свойство желатина может потребовать дополнительной стерилизации готового лекарственного средства, подбора температурных и временных режимов стерилизации с учетом свойств БАВ и использования герметичной стерильной упаковки.

Еще одним перспективным пленкообразователем является модифицированная целлюлоза, например, МЦ или натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ). Однако, недостатком данных полимеров для решения поставленных задач является их высокая растворимость в воде. Так, известно, что пленки на основе МЦ и Na-КМЦ полностью растворяются в воде через 10-16 минут [5], что может быть актуально при лечении офтальмологических заболеваний, где данные полимеры нашли широкое применение [6], но не подходит для использования в дерматологии, так как при случайном контакте кожи с водой нанесенная пленка может потерять свою форму.

Наблюдается высокий интерес к использованию и других полисахаридов, например, альгината натрия в качестве основы для пленок [7, 8]. Было показано [9], что альгинат натрия обладает иммуномодулирующими свойствами, что может оказывать дополнительный положительный эффект при заживлении ран.

При исследовании [8] композиций, содержащих натрия альгинат в качестве пленкообразователя, были выявлены удовлетворительные свойства двух составов пленок на его основе (при содержании альгината 3% масс., глицерина 2% масс., ВО до 100% масс. и альгината 2% масс., Na-КМЦ 2% масс., глицерина 3% масс., ВО до 100% масс.), однако по показателям средняя масса, механическая прочность и паронепроницаемость данные составы уступали пленке, содержащей Na-КМЦ 3% масс., глицерин 2% масс. и ВО до 100 % масс.

В качестве активной фармацевтической субстанции в данном исследовании были использованы сухие экстракты из ЛРС, что говорит о возможности вводить подобные субстанции в полисахаридные основы.

Хорошие технологические показатели были отмечены для матрицы, содержащей натрия альгинат 4 % масс. и глицерина 2 % масс [10]. Предпочтение данному составу было отдано за счет дополнительных гемостатических свойств альгината натрия.

Помимо наиболее популярных природных и полусинтетических основ, большой интерес представляют также синтетические полимеры, такие как карбомеры и полиэтилен гликоли, традиционно используемые в качестве гелеобразователей, и минеральные соединения, такие как бентонитовые глины, обладающие способностью к набуханию.

Карбополы или карбомеры являются производными акриловой кислоты, нередко в литературных источниках можно встретить аналогичное понятие редкосшитые акриловые полимеры (РАП). Основной особенностью данных веществ является способность образовывать прозрачные гели при относительно небольшой концентрации самого полимера. Механизм гелеобразования связан с особенностями строения молекулы карбопола, которая в обычном состоянии свернута в клубок и имеет слабокислую реакцию за счет наличия карбоксильных групп. При добавлении нейтрализующего агента, например щелочи или аминов, молекула разворачивается, что приводит к образованию геля.

Основным преимуществом применения РАП является их широкая номенклатура, что позволяет подобрать конкретную марку полимера под поставленную задачу.

Так, Карбопол 940 и Карбопол 980 используются для получения прозрачных водных и водно-спиртовых гелей, а также подходят для получения устойчивых суспензий [11].

Были проведены исследования составов пленок [12], содержащих различные полимеры в качестве основы, среди которых был также Карбопол 940 1% масс. В качестве пластификатора был использован глицерин 2% масс. По результатам анализа, полученные из карбомера пленки выдерживали испытания на механическую прочность, растворимость и осмотическую активность. Было отмечено, что высвобождение действующих веществ из данной основы происходит медленнее, чем из основ, содержащих МЦ и Na-КМЦ. Таким образом, РАП могут быть использованы в качестве пленкообразователя при необходимости обеспечить пролонгированное действие лекарственного препарата.

Еще один положительный эффект применения карбополов – отсутствие благоприятных условий для размножения микроорганизмов, а следовательно повышение срока хранения готовой лекарственной формы без необходимости введения консервантов.

Не менее перспективной основой могут являться бентониты и другие неорганические вещества, способные к набуханию.

Была разработана фито пленка на основе бентонитовой глины и поливинилового спирта (ПВС) [13]. В качестве активной субстанции в состав пленки включался сухой экстракт из АРС. Наиболее оптимальный состав содержал 10% масс. пленкообразующей основы при соотношении ПВС-бентонитовая глина 1:9, 5% масс. глицерина, и 1% масс. сухого экстракта.

Преимуществом использования бентонитов является их адсорбирующая способность (в том числе в отношении эксудата и некоторых микроорганизмов), гидрофильность, а также эмульгирующие свойства при необходимости вводить в состав лекарственной формы гидрофобные вещества [14]. Сами по себе бентониты также обладают ранозаживляющими свойствами [15], что делает их хорошей основой для гелей и пленок, предназначенных для нанесения на пораженные участки кожи.

По результатам обзора литературы были получены данные о наиболее перспективных пленкообразователях для создания на их основе фито пленки с ранозаживляющим и противовоспалительным действием. Основные свойства пленкообразователей приведены в таблице.

Таблица – Основные свойства пленкообразователей

Пленкообразователь	Допустимая концентрация, % масс.	Вспомогательные вещества, % масс.	Возможность введения экстрактов	Недостатки
Желатин	До 30	Глицерин (пластификатор), 5	Да, водно-спиртовые	Высокая подверженность микробной контаминации
Производные целлюлозы (МЦ, Na-КМЦ)	1-5	Глицерин, 2	Да, водно-спиртовые, сухие	Высокая растворимость в воде
Альгинат натрия	Около 3-х	Глицерин, 2	Да, сухие	Плохая механическая прочность полученных пленок
Карбомер (Карбопол 940)	1	Глицерин, 2	Да, водно-спиртовые, сухие	-
Бентонитовые глины	До 10	Глицерин, 5 ПВС, 1	Да, сухие	-

Таким образом, наилучшими технологическими свойствами обладают карбомеры и бентонитовые глины, поэтому данные пленкообразователи могут быть использованы в качестве основы для разработки состава пленок. Помимо всего прочего, преимуществом карбомеров является возможность обеспечить замедленное высвобождение действующих веществ и низкая подверженность микробной контаминации, а преимуществом бентонитовых глин – дополнительный ранозаживляющий и противовоспалительный эффект вероятно за счет способности данного материала к сорбции микроорганизмов. Более того, была показана возможность вводить в данные основы водно-спиртовые и/или сухие экстракты, что делает вероятным создание фито пленки с использованием данных веществ в качестве пленкообразователей.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств

61.45.36 Лекарственные средства из природного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Кищенко В. М. и др. Пленки в российской медицине и косметологии: история развития, классификация, технология // Фармация и фармакология. 2020. Т. 8. N 2. С. 124-132.
2. Ананьев В. Н. [и др.]. Применение лекарственных препаратов на основе желатина // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2009. N 4. С. 621-622.
3. Состав основы для лекарственных пленок: пат. 2147874 С1 Рос. Федерация. N 98102892/14. ООО Аптека «Реагент». Заявл. 03.02.1998. Опубл. 27.04.2000
4. Способ получения лекарственной фито пленки: пат. 2155071 С1 Рос. Федерация. № 99117395/14 / Мизина П.Г. Заявл. 10.08.1999. Опубл. 27.08.2000
5. Голованенко А. А. Основные подходы к стандартизации пленок лекарственных // Современные проблемы науки и образования. 2012. N2. С. 420.
6. Локтионова И. В. Возможности получения лекарственных препаратов пролонгированного действия для офтальмологии на основе карбоксиметилцеллюлозы // Образовательный, научный и инновационный процессы в нанотехнологиях: сборник докладов участников VIII Всероссийской конференции, Курск, 12–13 октября 2017 года. Курск: 2017. С. 117-119.
7. Хволис Е. А., Чащина С. В. Разработка технологии и оценка биологической активности фито пленок на основе извлечений из *Stellaria media* L // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2017. N 1(15). С. 56-61.
8. Алексеева И. В., Соловьева К. А., Веселкова Т. А. Разработка состава, технологии и оценка качества фито пленок на основе сухих растительных экстрактов // Современные проблемы науки и образования. 2012. N 5. С. 355.
9. Криштанова Н. А. [и др.]. Перспективы использования растительных полисахаридов в качестве лечебных и лечебно – профилактических средств // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2005. N 1. С. 212-221.

10. Плетнева И. В., Фомиченко В. О., Головенко Н. В. Разработка технологии полимерной лекарственной пленки, содержащей настойку эвкалипта // Современная фармация: проблемы и перспективы развития: материалы V межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. / ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России. Владикавказ: Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, 2015. С. 218-221.
11. Аюпова Р. Б. [и др.]. Карбомеры и мягкие лекарственные формы на их основе //Хабаршысы. 2013. N 3. С. 57-60.
12. Никитина Н. В. и др. Биофармацевтические исследования при разработке состава и технологии противовоспалительных стоматологических фитопленок // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сборник научных трудов. Вып. 73. Пятигорск : ИИА-КМВ, 2018. С. 196-203.
13. Абдимаalik Н. Ж. и др. Свойства фитопленок на основе поливинилового спирта и бентонитовой глины // Фармация Казахстана. 2019. N 10. С. 29-33.
14. Капсалимова Э. Н., Ерекешова Г. К., Сакипова З. Б. Возможности бентонитов в разработке лекарственных форм //Вестник Казахского национального медицинского университета. 2014. N 5. С. 60-62.
15. Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Демина Н. Б. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных форм //Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49. N 9. С. 39-46.

SUMMARY

PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF MEDICINAL FILMS BASED ON EXTRACTS FROM MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS FOR VETERINARY USE (REVIEW)

Shitc D.D., U.G. 4th year student

Scientific supervisor: **Shebitchenko T.S.**, senior lecturer (ORCID 0000-0003-1423-4492)

St.Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Professor Popov str., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: darya.shic@spcpu.ru

The main objective of this review was to analyze literature sources in order to identify promising compounds for creating medicinal films on their basis, including hydroalcoholic and/or dry extracts from medicinal plant raw materials. Based on the results of the review, cellulose derivatives (methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose), sodium alginate, bentonite clays and carbomers turned out to be the most promising film formers. However, to solve the problem set in the future, namely, the development of phytofilms for the treatment of wounds in the second phase of the wound process in animals (which do not require the achievement sterility for the finished dosage form), the most suitable film formers are carbomers and bentonite clays.

Keywords: *medicinal films, extracts, cellulose derivatives, sodium alginate, carbomer.*

REFERENCES

1. Kishchenko V. M. [et al.]. Plenki v rossiyskoy meditsine i kosmetologii: istoriya razvitiya, klassifikatsiya, tekhnologiya // Farmatsiya i farmakologiya. 2020. T. 8. N2. P. 124-132. (In Russ)
2. Anan'yev V. N. [et al.]. Primeneniye lekarstvennykh preparatov na osnove zhelatina // Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina. 2009. N4. P. 621-622. (In Russ)
3. Sostav osnovy dlya lekarstvennykh plenok: pat. 2147874 C1 Russ. Federation. N 98102892/14 / OOO Apteka «Reagent». Dec. 03.02.1998. Publ. 27.04.2000 (In Russ)
4. Sposob polucheniya lekarstvennoy fitoplenki: pat. 2155071 S1 Russ. Federation. № 99117395/14 / Mizina P.G. Dec. 10.08.1999. Publ. 27.08.2000 (In Russ)
5. Golovanenko A. L. [et al.]. Osnovnyye podkhody k standartizatsii plenok lekarstvennykh // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2012. N 2. P. 420. (In Russ)
6. Loktionova I. V. [et al.]. Vozmozhnosti polucheniya lekarstvennykh preparatov prolongirovannogo deystviya dlya oftal'mologii na osnove karboksimitilsellyulozy // Obrazovatel'nyy, nauchnyy i innovatsionnyy protsessy v nanotekhnologiyakh: sbornik dokladov uchastnikov VIII Vserossiyskoy konferentsii, Kursk. October 12 – November 13. 2017. Kursk: Kurskiy gosudarstvennyy universitet, 2017. P. 117-119. (In Russ)
7. Khvolis Ye. A., Chashchina S. V. Razrabotka tekhnologii i otsenka biologicheskoy aktivnosti fitoplenok na osnove izvlecheniy iz *Stellaria media* L // Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennykh sredstv. 2017. N 1(15). (In Russ)
8. Alekseyeva I. V., Solov'yeva K. L., Veselkova T. A. Razrabotka sostava, tekhnologii i otsenka kachestva fitoplenok na osnove sukhikh rastitel'nykh ekstraktov // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2012. N 5. P. 355. (In Russ)
9. N. A. Krishtanova [et al.]. Perspektivy ispol'zovaniya rastitel'nykh polisakharidov v kachestve lechebnykh i lechebno – profilakticheskikh sredstv // Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya. 2005. N 1. P. 212-221. (In Russ)
10. Pletneva I. V., Fomichenko V. O., Golovenko N. V. Development of technology for a polymeric drug film containing tincture of eucalyptus // Modern Pharmacy: problems and development prospects: materials of the V interregional scientific and practical conference with international participation. / GBOU VPO SOGMA of the Ministry of Health of Russia. Vladikavkaz: North Ossetian State University. K.L. Khetagurova, 2015. P. 218-221. (In Russ)
11. Ayupova R. B. [et al.]. Karbomery i myagkiye lekarstvennyye formy na ikh osnove // Khabarshysy. 2013. N 3. P. 57-60. (In Russ)

12. Nikitina N. V. et al. Biofarmatsevticheskiye issledovaniya pri razrabotke sostava i tekhnologii protivovospalitel'nykh stomatologicheskikh fitoplenok // Razrabotka, issledovaniye i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii : sbornik nauchnykh trudov. Issue 73. 2018. Pyatigorsk: RIA-KMV, P. 196-203. (In Russ)
13. Abdimalik N. ZH. [et al.] Svoystva fitoplenok na osnove polivinilovogo spirta i bentonitovoy gliny / // Farmatsiya Kazakhstana. 2019. N 10. P. 29-33. (In Russ)
14. Kapsalyamova E. N., Yerekeshova G. K., Sakipova Z. B. Vozmozhnosti bentonitov v razrabotke lekarstvennykh form // Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta. 2014. N. 5. P. 60-62. (In Russ)
15. Anurova M. N., Bakhrushina Ye. O., Demina N. B. Obzor sovremennykh geleobrazovately v tekhnologii lekarstvennykh form // Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal. 2015. T. 49. N 9. P. 39-46. (In Russ)

УДК 615.262.1

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МАСКИ ДЛЯ ЛИЦА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЭФФЕКТОМ ВОЗРАСТНОЙ КАТЕГОРИИ С 14 ДО 20 ЛЕТ

Шопска М.Н., студ. 4 курса

Руководитель: Тимошенко Е.Ю., ст. преподаватель

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

308015, Белгород, ул. Победы, д. 85, Российская Федерация

E-mail: mshopska@yandex.ru

В статье собрана основная информация о заболевании акне, его лечении и профилактике. Рассмотрены виды масок для лица, их основные активные компоненты. На основе теоретических данных разработаны и описаны три состава модельных смесей противовоспалительных масок. Проведены испытания на основе опроса фокус-группы для выявления наиболее эффективного состава. В результате выявлено, что наиболее эффективной является модельная смесь №1, оказывающая кроме противовоспалительного эффекта также очищающий.

Ключевые слова: маска для лица, противовоспалительное, акне, постакне, очищающее, осветляющее, освежающее.

Акне – это хроническое заболевание волосяных фолликулов, которым страдает от 60 до 80% молодых людей в возрасте от 12 до 24 лет, по мере взросления данная проблема может завершиться, но у некоторого процента людей может продолжаться всю жизнь. В некоторых случаях акне может проявляться особо тяжелыми поражениями кожи [1].

В настоящее время выделяется также синдром постакне – группа вторичных симптомов, которые развиваются после первичных форм угревой болезни. Наиболее частыми проявлениями постакне является гиперпигментация, патологические рубцы, формирование атером и милиумов. Причинами возникновения синдрома постакне являются: длительное течение болезни, тяжелая степень развития воспалений, травматизация кожи самим пациентов, позднее или неправильно подобранное лечение [2].

Для лечения требуется комплексный подход. Целью лечения является санация кожи, восстановление ее защитных свойств, уменьшение рогового слоя кожи, нормализация выделения кожного сала, предотвращение образования рубцов и пигментных пятен при заживлении воспалений.

Для профилактики развития акне применяются различные косметические и космецевтические средства, которые очищают и увлажняют кожу, сужают поры, нормализуют выделение кожного сала, при этом они не должны пересушивать ее или травмировать, чтобы не вызвать дополнительные воспаления.

Для ежедневного ухода применяются различные пенки, гели, лосьоны, тоники, эмульсии, крема и др.; для дополнительного – средства с защитой от ультрафиолетового излучения, отбеливающие средства, а также маски.

Цель. Разработка состава и технологии маски для лица с противовоспалительным эффектом возрастной категории с 14 до 20 лет.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

- 1) анализ литературы для более глубокого изучения темы;
- 2) разработка состава, выбор основы и активных компонентов маски;
- 3) разработка технологии и изготовление модельных смесей;
- 4) оценка эффективности каждого образца, выбор наиболее эффективного.

Материалы и методы. Для написания данной работы использованы следующие методы исследования:

- 1) анализ справочной литературы, научно-технической документации, публикаций на данную тему;
- 2) эксперименты и испытания с целью подтверждения выдвинутых гипотез;
- 3) социологические исследования (опрос) для выявления наилучшего образца из разработанных.

Теоретической базой для данной курсовой работы стали различные публикации отечественных и зарубежных ученых, изучавших субстанции и вещества, которые могут быть использованы в изготовлении данной маски, также нормативно-техническая документация, справочная литература, Государственная Фармакопея и т.д.

Маска для лица – это мягкая косметическая форма, предназначенная для нанесения на лицо и оказывающая положительный эффект на кожу, скрывающая либо устраняющая недостатки. Может быть противовоспалительной, охлаждающей, осветляющей, увлажняющей и т.д.

В зависимости от формы выпуска маски для лица могут выпускаться на различных основах: тканевые, кремовые, гелевые, глиняные, маски-пленки, альгинатные, пузырящиеся.

В качестве активных компонентов могут быть использованы различные соединения, например:

- 1) эфирные масла (лаванды, ромашки, чайного дерева, мяты перечной, эвкалипта, ромашки аптечной, розмарина лекарственного и др.);
- 2) экстракты (календулы, алоэ, розы, арники горной и др.);
- 3) кислоты (салициловая, гликолевая, молочная и др.);
- 4) неорганические соединения (соединения серы, магния и др.);
- 5) различные виды глин (белая, зеленая, черная и др.);
- 6) витамины (А, В, С, Е и др.).

Результаты и обсуждение. Выбор основы для косметической маски основывается на ее основном эффекте. В данной работе для масок с противовоспалительным действием были выбраны глиняная, гелевая и альгинатная основы. Изучив основные свойства и оказываемые эффекты активных компонентов, были разработаны 3 состава масок, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Варианты модельных смесей масок косметических с противовоспалительным эффектом

№	Основа маски	Вспомогательные компоненты
1	Смесь глин	Эфирное масло Ромашки аптечной, эфирное масло Розмарина лекарственного
2	Альгинат натрия	Экстракт Арники горной сухой, цинка оксид, борная кислота
3	Гель	СО ₂ -экстракт Алоэ жидкий, эфирное масло Мята перечной, эфирное масло Эвкалипта

Исходя из представленных в таблице 1 компонентов, можно сделать вывод о дополнительных свойствах данных масок, кроме противовоспалительного: первая маска обладает очищающим эффектом, вторая – осветляющим, третья – освежающим.

Модельная смесь №1. Благодаря сочетанию белой и зеленой глин в основе маска оказывает антибактериальное, противовоспалительное действие, сужает и очищает поры. Эфирное масло ромашки успокаивает кожу, способствует уменьшению покраснений и восстановлению кожи. Эфирное масло розмарина лекарственного сужает поры и дополнительно очищает кожу [3].

Технология изготовления: в ступку отвешивают глину белую и зеленую, растирают, прикрыв листом бумаги, добавляют воду по частям, перемешивают, к полученной основе добавляют эфирные масла розмарина и ромашки, перемешивают до однородной консистенции. Полученную маску упаковывают в пластмассовую тубу, оформляют к отпуску.

Особенности применения: при нанесении на кожу лица следует избегать зону век; при подсыхании маски на лице стоит сбрызнуть ее небольшим количеством воды для предотвращения обезвоживания кожи; при возникновении жжения или покраснений необходимо сразу смыть маску и обратиться к врачу (возможны аллергические реакции).

Модельная смесь №2. Активные компоненты, входящие в состав данной маски, помимо противовоспалительного эффекта, могут оказывать отбеливающее, устраняя гиперпигментацию; основа маски – альгинат натрия – также оказывает противовоспалительное действие. Данная маска будет полезна для людей как с акне, так и с постакне [4].

Технология изготовления: в ступку отвешивают альгинат натрия, кислоту борную, цинка оксид и сухой экстракт арники горной, перемешивают до получения однородного порошка. Упаковывают в пластмассовую банку. Перед применением ее необходимо смешать с водой до образования густой консистенции и нанести на лицо, снять после полного застывания.

Особенности применения: порошок разводят водой до образования сметано-подобной консистенции без комочков в неметаллической посуде; желательно, чтобы накладывал маску на лицо другой человек, а пациент лежал, чтобы маска оказала дополнительный лифтинг-эффект. Замешивать и наносить маску необходимо быстро, так как она может застыть уже в посуде.

Модельная смесь №3. Сочетание ингредиентов данной маски позволяет ей оказывать сильное охлаждающее и анальгезирующее действие на кожу, снимать зуд. Жидкий экстракт алоэ увлажняет и успокаивает кожу. Основой для маски послужил гель на водной основе, приготовленный из альгината натрия.

Технология изготовления: в ступку отвешивают альгинат натрия, по частям при постоянном помешивании добавляют воду до образования геля без комочков, к полученной основе добавляют экстракт Алоэ и эфирные масла. Упаковывают в непрозрачную пластиковую баночку.

Особенности применения: перед применением маску необходимо перемешать или взболтать для лучшего распределения жидких компонентов в геле. Маска обладает ярко выраженным охлаждающим эффектом, поэтому с осторожностью должна применяться у людей с высокой чувствительностью.

Для проверки эффективности и выбора наилучшего образца был проведен опрос специально отобранной фокус-группы. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Оценка эффективности модельных смесей

Критерии	Члены фокус-группы						№ образца	Сумма баллов
	1	2	3	4	5	6		
Органолептические свойства (запах, цвет, консистенция)	4	3	5	3	4	3	1	22
	4	4	4	2	4	3	2	21
	2	1	2	4	3	2	3	14
Удобство применения	5	4	4	3	3	5	1	24
	1	3	2	1	4	2	2	13
	4	3	4	5	4	3	3	23
Ощущения во время применения	4	5	3	4	4	5	1	25
	3	4	2	5	4	3	2	21
	1	2	4	2	1	1	3	11
Оценка основного (противовоспалительного) действия	4	4	5	3	5	2	1	23
	3	2	4	1	3	1	2	14
	4	5	2	4	2	3	3	20
Оценка дополнительных эффектов	5	4	3	2	5	4	1	23
	4	2	5	4	3	1	2	19
	5	3	4	4	3	3	3	23
Итоговая оценка							1	115
							2	89
							3	91

Исходя из результатов опроса можно сделать вывод, что наибольшей эффективностью обладает модельная смесь №1 (маска глиняная очищающая): модельная смесь №1 на протяжении опроса показывала стабильный результат, была достаточно высоко оценена по всем показателям, что подтверждает ее высокую эффективность. Другие образцы были оценены достаточно высоко, но имели значительные минусы: модельная смесь №2 тяжела в применении, а модельная смесь №3 обладает слишком резким запахом.

Заключение. В ходе работы было разработано 3 состава противовоспалительных масок для лица с различными основами и активными компонентами. После изучения свойств компонентов было выявлено, что данные образцы оказывают кроме основного эффекта дополнительные: маска №1 – очищающая, маска №2 – осветляющая, маска №3 – освежающая.

Основываясь на физико-химических свойствах выбранных основ и входящих в них компонентов, были разработаны технологии изготовления для каждой модельной смеси. С учетом изученных органолептических и физико-химических свойств готовых образцов были выбраны соответствующие упаковки для каждой смеси (пластмассовая туба для смеси №1, пластиковая банка для смеси №2, пластиковая непрозрачная баночка для смеси №3); также был выбран способ хранения для каждого образца.

Для оценки эффективности модельных смесей были проведены социологические исследования. Была собрана фокус-группа, члены которой после применения оценивали каждый образец по определенным критериям, ставя оценки каждой маске по шкале от 1 до 5. Для каждого образца рассчитан общий балл, по которому был выявлен наиболее эффективный образец.

В результате проведенных исследований было выявлено, что наибольшей эффективностью обладает модельная смесь №1: она высоко оценивается по всем критериям опроса фокус-группы, обладает приемлемыми органолептическими свойствами и оказывает предполагаемые эффекты в полной мере. Модельные смеси №2 и №3 показали более низкие результаты, но в определенных случаях также могут быть использованы.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.00 Технология химико-фармацевтических средств

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Клименкова Н. В., Шиманская И. Г. Современные подходы к лечению акне и постакне // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2017. № 3. С. 59-67.
2. Свечникова Е. В., Дубина Л. Х., Кожина К. В. Современные представления о постакне. Новые возможности коррекции // Медицинский альманах. 2018. № 3. С. 137-139.
3. Бондарев А. В., Жилиякова Е. Т. Изучение физических и химических свойств медицинских глин для косметики // Фармация и фармакология. 2014. Т 2. № 2(3). С. 6-9.
4. ОФС.2.2.0018.15 Цинка оксид // Государственная фармакопея РФ/ Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Т. III. Москва, 2018. С. 2046-2048. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol3/1831/> (дата обращения: 08.02.2023)

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF A FACE MASK WITH ANTI-INFLAMMATORY EFFECT FOR THE AGE GROUP FROM 14 TO 20 YEARS OLD

Shopska M.N., 4th year student

Scientific supervisor: Timoshenko E. Yu., Senior Lecturer

Belgorod National Research University

85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation

E-mail: mshopska@yandex.ru

The article contains basic information about acne disease, its treatment and prevention. Types of facial masks and their main active components are considered. On the basis of theoretical data three compositions of model mixtures of anti-inflammatory masks are developed and described. Tests based on a focus group survey were conducted to identify the most effective composition. As a result, it was found that the most effective is the model mixture №1, which besides the anti-inflammatory effect also has a cleansing effect.

Keywords: *facial mask, anti-inflammatory, acne, post-acne, cleansing, brightening, refreshing.*

REFERENCES

1. Klimentkova N. V., Shimanskaya I. G. Sovremennye podkhody k lecheniyu akne i postakne // Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'ye. 2017. N 3. P. 59-67. (in Russ)
2. Svechnikova E. V., Dubina L. Kh., Kozhina K. V. Sovremennye predstavleniya o postakne. Novye vozmozhnosti korrektsii // Meditsinskiy al'manakh. 2018. N 3. P. 137-139. (in Russ)
3. Bondarev A. V., Zhilyakova E. T. Izuchenie fizicheskikh i khimicheskikh svoystv meditsinskikh glin dlya kosmetiki // Farmatsiya i farmakologiya. 2014. Vol. 2. N 2. P. 6-9. (in Russ)
4. OFS.2.2.0018.15 Tsinka oksid // Gosudarstvennaya farmakopeya RF/ Ministerstvo zdравоохранeniya Rossijskoj Federacii. XIV ed. Vol. III. Moscow, 2018. P. 2046-2048. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol3/1831/> (Accessed: 08.02.2023) (in Russ)

УДК 004.94

ОСОБЕННОСТИ МЕТОДА ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИЗДЕЛИЙ ПУТЕМ ПОСЛОЙНОГО НАПЛАВЛЕНИЯ МАТЕРИАЛА

Юдников Д.М., студ. 2 курса, Раевский В.М., студ. 2 курса, Василенко М.Д., студ. 2 курса

Руководитель: Недосекова Т.С. кандидат технических наук, доцент

Консультант: Гусев К.А., младший научный сотрудник

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: Danilaudnikov@gmail.com

В условиях ограниченного импорта, необходимо непрерывно обеспечивать выпуск новых высококачественных изделий. Это приводит к необходимости минимизировать сроки на подготовку изделий в серийное производство. Одним из способов сокращения затрат является применение технологии FDM, моделирования методом послойного наплавления (англ. fused deposition modeling) – технологии, широко применяемая для 3D печати объектов из термопластичных полимеров и их композитов.

Ключевые слова: *аддитивные технологии, трёхмерная печать, 3D модель, 3D моделирование.*

Аддитивные технологии и 3D печать в целом предполагает создание цифровых 3D моделей, которые намного упрощают визуализацию и в некоторых случаях заменяют 2D чертежи. 2D чертежи дают достаточный объем информации о конструкции и ее элементах, но не дают наглядного представления о трёхмерных взаимодействиях и связях с другими объектами и о взаимосвязи собственных компонентов конструкции. Вследствие ограничений 2D изображений проверка чертежа может занять больший промежуток времени, нежели трёхмерной сборки. В некоторых случаях для проверки 2D чертежей приходится создавать физическую модель – прототип, на котором производится проверка размеров и функциональных особенностей объекта. 3D модели, создаваемые в различном программном обеспечении, более точно представляют объект, позволяя создавать меньшее количество прототипов перед финальной версией изделия.

Целями и задачами данной работы является рассмотрение одного из видов 3D печати – метода послойного наплавления материала, изучение его особенностей и способов применения, разработка и подготовка к печати 3D модели детали сложной формы по заданным размерам.

Материалы и методы. Метод послойного наплавления происходит следующим образом:

1. Создание и импорт 3D модели детали. Для создания модели можно использовать программу «Компас-3D». Из программы файл экспортируется в формат STL (от англ. stereolithography). Содержимое данных файлов данного формата – 3D-модели, которые конструируются из множества отдельных деталей треугольной формы.

2. Слайсинг – разделение на слои. Для 3D печати объекта необходимо исходную трёхмерную модель преобразовать в специальное задание для печати. Для этого 3D модель нужно разложить на слои и каждый слой описать траекториями, которые вместе с другими параметрами процесса печати переводятся в G-код. G-код – это машинный язык, который используется станками с числовым программным управлением и представляет собой последовательный набор команд для выполнения оборудованием. Для создания задания для 3D печати (G-кода) используют слайсеры. Слайсер – специальное программное обеспечение, с помощью которой объемное изображение преобразуется в команды для печатного устройства. Слайсеры нарезают объект на слои, из которых 3D принтер создает физическую модель. Название программы пошло от английского слова «to slice», «нарезать».

3. Печать. Она предполагает последовательную послойную укладку дорожек (нитей) расплавленного термопластичного материала, который подается через сопло, движущееся по определенному алгоритму. Филамент (исходный материал в виде прутка) поступает в сопловую головку с помощью подающих роликов. Печатающая головка в соответствии с заданной программой перемещается по двум координатам в горизонтальной плоскости, оставляя след в виде затвердевшей нити (дорожки). После печати контура и заполнения очередного слоя рабочий стол или печатающая головка перемещаются по вертикали, и начинается процесс печати следующего слоя. Процесс повторяется до окончательного построения детали. Изменяя настройки FDM-принтера, возможно регулировать толщину наносимого слоя, ориентацию нитей расплава, тип и степень заполнения тела детали полимерными нитями. Используя различные типы исходных полимерных матриц и наполнителей, с помощью FDM технологии возможно производить изделия с широким набором физико-механических и функциональных свойств. Кроме того, применяя принтер с рядом сопловых насадок, можно изготавливать изделие из двух или более различных материалов в едином технологическом цикле. Таким образом, в настоящее время FDM-печать является одной из наиболее перспективных технологий изготовления деталей, обладающих функциональными свойствами, из термопластичных полимерных материалов и композитов на их основе [1].

Перед началом печати важно выбрать материалы, разнообразие которых является одной из сильных сторон FDM печати. Они могут варьироваться от обычных пластиков (таких как PLA и ABS) до инженерных (таких как TPU и PETG) и высокопрочных материалов (таких как PEEK). Используемый материал напрямую влияет на механические свойства и точность печати, а также на ее цену [2].

Рассмотрим эти материалы поподробнее.

1) ABS-пластик – обладает ударопрочными свойствами, не токсичен, эластичен, но детали часто получаются с отклонениями по качеству поверхностного слоя, из-за чего нуждаются в дополнительной обработке, склонен к большой усадке.

2) PLA – из данного пластика производят биоразлагаемые изделия, имеет низкую температуру плавления, но имеет низкую ударопрочность и недолговечность.

3) Нейлон – устойчив к температурам, обладает высокой прочностью и ударной вязкостью, но в качестве сырья используются канцерогенные и токсичные соединения.

4) PET-G – дешёвый и доступный материал, но мало представленный для 3D печати.

5) TPU – отличается огромной прочностью, высокой устойчивостью к износу, термической и химической стойкостью, не токсичен.

6) PEEK – по функциональности правильнее сравнивать с металлами, и печать этим материалом выпрыгивает по сравнению с традиционными, однако сложен процесс 3D-печати из-за своей термостойкости, поэтому используются специальные 3D-принтеры [3].

Особенности и дефекты 3D-печати.

Внутри изделия 3D принтер распечатает решетку жесткости, которая распределяет нагрузку на модель. Заполнение может варьироваться от 0% до 100%, в зависимости от ваших пожеланий и условий эксплуатации 3D модели (рис. 1). Частичное заполнение помогает добиться многократного снижения цены 3D печати и времени распечатки модели.

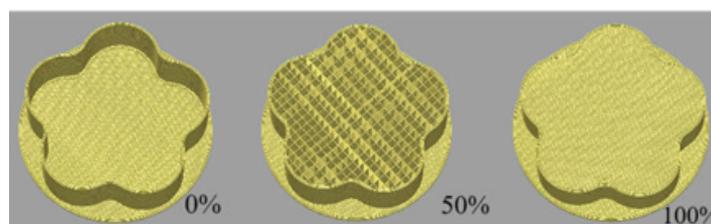


Рисунок 1. Заполнение

Поддержки необходимы для построения нависающих элементов модели. Поскольку печать на принтере проходит послойно, в процессе распечатки каждый новый слой ложится на предыдущий. Если в 3D модели есть нависающие элементы (которые не имеют опоры под собой), на этапе предпечатной подготовки нужно выстроить поддержку, которую впоследствии создаст 3D принтер (рис. 2).

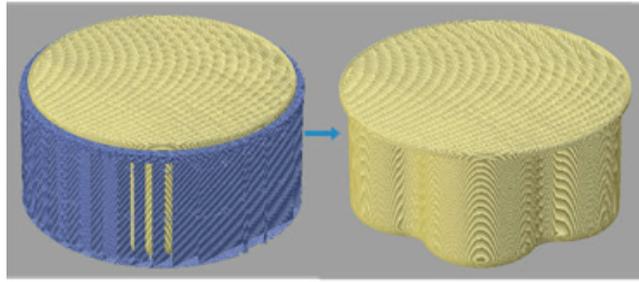


Рисунок 2. Поддержки

Деформация детали

Деформация является одним из наиболее распространенных дефектов в процессе FDM печати. У некоторых видов пластика во время охлаждения происходит усадка. Поскольку разные участки охлаждаются с разной скоростью, их размеры также могут меняться с разной скоростью. Дифференциальное охлаждение вызывает накопление внутренних напряжений, которые вытягивают слой, тот, что снизу – вверх, деформируя его, как показано на рисунке ниже (рис. 3). С технической точки зрения, деформацию можно предотвратить путем более тщательного контроля температуры платформы и камеры в целом. За счет увеличения адгезии между деталью и платформой. Можно снизить вероятность отклонения и других дефектов, связанных с деформацией, и другими способами.

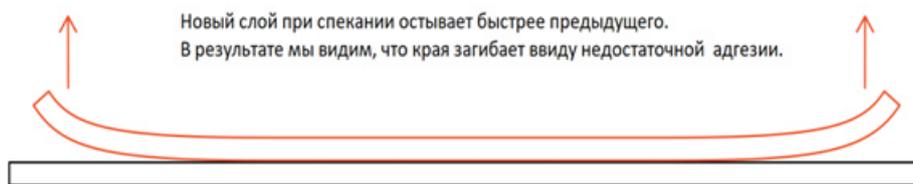


Рисунок 3. Недостаток адгезии

Адгезия между слоями

Хорошая адгезия между слоями очень важна для детали, напечатанной по технологии FDM. Когда расплавленный пластик выдавливается через сопло, он прижимается к предыдущему слою. Высокая температура и давление вновь расплавляют поверхность предыдущего слоя и позволяют связать новый слой со старым.

Прочность связи между различными слоями всегда ниже, чем базовая прочность материала. Это означает, что детали, произведенные по технологии FDM имеют прочность по оси Z всегда меньше их прочности в плоскостях X/Y.

Поддержки нависающих элементов трехмерной модели:

Важно отметить, что FDM-технология обладает рядом важных и существенных характеристик, позволяющих говорить об ее преимуществах по сравнению с другими видами технологии 3D-печати [4].

Как используется методика послойного наплавления материала.

Постобработка

Основная идея аддитивных технологий – минимизация постобработки. При наличии свисающих и других рудиментарных элементов она может потребоваться. В FDM-распечатках обычно видны линии слоев, поэтому, если требуется получить гладкую поверхность, постобработка также очень важна. Модели из пластика можно шлифовать, обрабатывать химией, шпаклевать, ламинировать, окрашивать акриловыми красками и так далее, но нанесение дополнительных материалов на поверхности может привести к исчезновению мелких деталей. К шлифованию тоже необходимо подходить осторожно: использование электрических шлифовальных машин к некоторым пластикам в целом не рекомендуется из-за высоких температур, генерируемых трением на высоких оборотах и способных привести к выплавлению модели.

Для успешной постобработки при печати следует учитывать, что от толщины слоя зависит внешний вид готового изделия: чем тоньше слой, тем меньше заметна ребристость и тем легче постобработка, однако снижение толщины слоя приводит к снижению скорости построения модели и компенсируется повышением межслойной адгезии и детализации модели.

Если модель будет подвергаться шлифованию и полировке, то при подготовке модели к 3D-печати необходимо увеличить толщину стенок для создания необходимого запаса, как правило на 1,5-2 мм. Этого можно достичь либо установкой сопла большего диаметра, либо увеличением количества периметров.

Плотность изделия зависит от заполнения. Изделие с более плотным заполнением будет прочнее, что не позволит продавить или сломать его при избыточном давлении в процессе механической обработки.

Если дизайн 3D-модели подразумевает использование опорных структур, на которые будут опираться выступающие части изделия, в местах стыковки поддержек с изделием может потребоваться дополнительная постобработка. В некоторых случаях этого можно избежать, используя растворимые опорные материалы [5]. Выдержка модели с растворимыми поддержками в воде или подходящем растворителе (в зависимости от используемых материалов) значительно облегчает отделение опорных структур. Если есть время, опоры можно растворить полностью. Если 3D-принтер позволяет печатать

тать только одним материалом, используемым одновременно для построения как самой модели, так и опорных структур, обращается внимание на количество поддержек и места стыковки с моделью. Чем меньше площадь контакта поддержек с моделью, тем легче их удалить по завершении печати. В некоторых случаях может быть проще разбить модель на несколько частей, подходящих для 3D-печати без поддержек, а затем склеить части в цельное изделие.

Постобработка не имеет универсального метода удаления рудиментов. Могут использоваться различные методы, такие как: удаление поддержек, зачистка шкуркой, холодная сварка, заполнение пустот, полировка, грунтовка и покраска, сглаживание парами, эпоксидное покрытие, металлизация имеют свои функции и условия применения [6].

Результаты и обсуждение. В данной работе для иллюстрации схемы процесса от эскиза заданного изделия до 3D печати методом послойного наплавления была создана цифровая трехмерная модель детали сложной формы в программной среде КОМПАС по измеренным параметрам (реверс-инжиниринг) (рис.4), произведено преобразование объемного изображения в команды для печатного устройства для создания физической модели. Благодаря изучению специфических свойств материалов, непосредственного процесса и особенностей 3D-печати, были выявлены преимущества и недостатки данного метода.

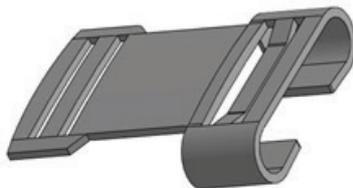


Рисунок 4. Цифровая модель изделия

Заключение. Таким образом, к преимуществам аддитивных технологий относят сокращение времени производственного цикла создания сложных деталей, снижение затрат на производство, минимизация человеческой ошибки, большой выбор материалов для печати. Однако длительный процесс создания модели при высокой детализации, необходимость в дополнительной технологической поддержке и проблемы при использовании некоторых материалов вызывают определенные затруднения при получении ряда объектов с помощью 3D-печати.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

55.01.77 Методы исследования и моделирования. Математические и кибернетические методы

ЛИТЕРАТУРА

1. Информационный портал RPM технологий URL: <https://rpmglobal.com/ru/> (Дата обращения 26.02.2023).
2. Применение технологии прототипирования в медицине // Аддитивные технологии. 2023. N 2. URL: <https://additiv-tech.ru/publications/primenenie-tehnologiy-bystrogo-prototipirovaniya-v-medicine.html> (Дата обращения 25.02.2023)
3. Кондрашов С. В., Шашкеев К. А., Попков О. В., Соловьянчик А. В. Перспективные технологии получения функциональных материалов конструкционного назначения на основе нанокompозитов с УНГ (обзор) // Труды ВИАМ. 2016. N3(39). С. 07. DOI 10.18577/2307-6046-2016-0-3-7-7.
4. Wei X., Li D., Jiang W., Gu Z. et al. 3D printable graphene composite // Scientific reports. 2015. Vol. 5, N 1. P. 11181. DOI:10.1038/srep11181
5. Землянов, Г. С., Ермолаева В. В 3D-моделирование // Молодой ученый. 2015. N 11 (91). С. 186-189. URL: <https://moluch.ru/archive/91/18642/> (Дата обращения: 26.02.2023) (Дата обращения 26.02.2023)
6. Постобработка напечатанных на FDM 3D принтерах изделий // REC WIKI: сайт. URL: <https://rec3d.ru/rec-wiki/postobrabotka-napechatannykh-na-fdm-3d-printerakh-izdeliy/?ysclid=llellz68t53345891977> (Дата обращения 26.02.2023)
7. Постобработка деталей, напечатанных на 3D принтере (PLA, ABS, SBS, PETG) // Техно 3d: сайт URL: <https://3dprt.ru/page/postprocess?ysclid=llellzo5nvk656416207> (Дата обращения 26.02.2023)

SUMMARY

FEATURES OF THE FUSED DEPOSITION METHOD OF MANUFACTURING PRODUCTS

Yudnikov D.M., 2nd year BCs student, **Raevsky V.M.**, 2nd year BCs student, **Vasilenko M.D.**, 2nd year BCs student

Scientific supervisor: **Nedosekova T.S.**, Candidate of Technical Sciences,

Associate Professor of St Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

Consultant: **Gusev K.A.**, junior research assistant

St Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: Danilaudnikov@gmail.com

With limited imports, it is necessary to continuously ensure the production of new high-quality products. This leads to the need to minimize the time required to prepare products for series production. One of the ways to reduce costs is 3D printing.

In this work we consider the technology FDM – fused deposition modeling, widely used for 3D printing objects made of thermoplastic polymers and their composites.

Keywords: *additive technologies, three-dimensional printing, 3D model, 3D modeling.*

REFERENCES

1. RPM Technologies Information Portal. Available at: <https://rpmglobal.com/ru/> (Accessed 26.02.2023) (In Russ)
2. Application of URL prototyping technology in medicine // Additive technologies. 2023. N 2. Available at: <https://additiv-tech.ru/publications/primeneniye-tehnologiy-bystrogo-prototipirovaniya-v-medicine.html> (Accessed 25.02.2023). (In Russ)
3. Kondrashov S. V., Shashkeev K. A., Popkov O. V., Solovyanchik L. V. Promising technologies for obtaining functional materials for structural purposes based on nanocomposites with CNT (review) // Proceedings of VIAM. 2016. N.3(39). P. 07. DOI 10.18577/2307-6046-2016-0-3-7-7. (In Russ)
4. Wei X., Li D., Jiang W., Gu Z. et al. 3D printable graphene composite // Scientific reports. 2015. Vol. 5, N1. P. 11181. DOI:10.1038/srep11181
5. Zemlyanov, G. S., Ermolaeva V. In 3D modeling // Young scientist. 2015. N 11 91). P. 186-189. Available at: <https://moluch.ru/archive/91/18642/> (Accessed 26.02.2023) (In Russ)
6. Post-processing of products printed on FDM 3D printers // REC WIKI: website. URL: <https://rec3d.ru/rec-wiki/postobrabotka-napechatannykh-na-fdm-3d-printerakh-izdeliy/?ysclid=lellz68t53345891977> (Accessed 26.02.2023) (In Russ)
7. Post-processing of parts printed on a 3D printer (PLA, ABC, SBS, PETG) // Techno 3d: website. URL: <https://3dpt.ru/page/postprocess?ysclid=lellzo5nvk656416207> (Accessed 02/26/2023) (In Russ)

УДК 61:615.1

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РИСКА В ОРГАНИЗАЦИИ ПРОЦЕССА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Юнацкевич А.Р., маг. 1 года обучения (ORCID: 0009-0006-2375-2573)

Руководитель: **Каухова И. Е.**, доктор фармацевтических наук, профессор (ORCID: 0000-0002-0896-6956)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: yunackevich.ariana@spcpu.ru

В работе приведены основные методы анализа риска, используемые при организации процесса производства на фармацевтическом предприятии и дана сравнительная их характеристика и области использования.

Ключевые слова: *риск, анализ рисков, методы оценки риска, FMEA, FTA, HAZOP, HACCP, PHA, HRA, SA.*

Анализ рисков – это неотъемлемая часть фармацевтической деятельности. Все фармацевтические организации должны оценивать риски для снижения количества опасных событий и достижения своих целей. Фармацевтическое производство сталкивается с большим количеством систем и процессов, в которых необходимо анализировать и оценивать риски. В связи с этим при планировании работы с рисками необходимо тщательно подбирать различные варианты методов, постоянно находить и применять новые методы, изучать возможность и области их применения.

Одной из важных проблем развития фармации, требующей особого внимания, является организация процесса фармацевтического производства. Например, организация производства по совмещенной схеме. Производство разных лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях сопряжено с потенциальной опасностью их перекрестной контаминации. Причиной тому могут быть неконтролируемый выброс газов, паров, пыли, аэрозолей или организмов. Вследствие возможного риска производство определенных классов лекарственных средств (включая определенные антибиотики, гормоны, цитотоксические вещества и определенные высокоактивные лекарственные средства) требуется проводить в специально отведенных или выделенных помещениях и на специальном оборудовании. Кроме того, существует ряд рисков, затрагивающие не только оборудование, но и персонал и его здоровье.

Производство и использование лекарственных препаратов, включая их компоненты, всегда сопряжено с определенным риском. Риск качества является лишь одной из составляющей общего риска. Важно понимать, что качество лекарственного средства должно сохраняться и поддерживаться на протяжении всего его жизненного цикла, чтобы все характеристики и свойства препарата, ключевые для качества, оставались соответствующими тем образцам, которые использовались в клинических исследованиях.

Существует определенный перечень основных и наиболее известных методов анализа риска. Каждый из них имеет свои сильные и слабые стороны. Выбор метода зависит от многих факторов: какой мы производим лекарственный продукт, какой у нас тип производства, каков опыт работы с данным продуктом и другие. Выбор верного метода – достаточно сложный процесс. Конечно, можно использовать только один метод, однако достижение лучшего результата можно обеспечить посредством использования совокупности методов. Широко применяются следующие методы: FMEA (Анализ причин и последствий отказа), FMECA (Анализ характера, последствий и критичности отказа), FTA (Анализ дерева ошибок), ETA (анализ дерева событий), HAZOP (Исследования опасностей и пригодности к эксплуатации), HACCP (Критические кон-

трольные точки), РНА (Предварительный анализ опасности), НРА (Оценка влияния на надежность человеческого фактора), Контрольные листы и контрольные карты по Шухарту, Диаграммы причин и эффектов (диаграмма Ишикава) [1, 2].

Кроме того, существует ряд интересных и полезных методов, которые по каким-либо причинам не получили широкой известности. К ним можно отнести такие, как: анализ скрытых дефектов (SA), метод «Галстук-бабочка» и оценка токсикологического риска. Данные методы могут быть полезны, поскольку, как говорилось ранее, использование совокупности нескольких методов позволяет достичь лучшего результата, а применение малоизвестных методов способствует оцениванию ситуации под другим углом.

В таблицах 1 и 2 приведены методы анализа риска и дана их характеристика.

Таблица 1 – Характеристика методов анализа рисков

Метод	Характеристика/описание	Область применения
FMEA	FMEA-индуктивный метод, основанный на вопросе «Что случится/будет, если...?» Основа метода – понимание процесса и продукции. Процессы разбиваются на отдельные этапы (стадии, блок-схемы). Этот метод рассматривает систему в целом или каждый из её компонентов на предмет того, как она может стать неисправной (вид, причина отказа) и как этот отказ повлияет на технологическую систему (последствия отказа). В целом FMEA является результатом работы команды квалифицированных специалистов, способных распознать и оценить значимость и последствия различных типов потенциальных несоответствий конструкции и процессов, которые могут привести к отказам продукции. Работа в команде стимулирует мыслительный процесс и гарантирует необходимое качество экспертизы.	Оценка потенциальных отказов по процессу, а также их возможных последствий на результаты процесса и/или свойства продукции. Принципы могут быть применены вне разработки проекта на всех стадиях жизненного цикла продукции [3]. С помощью метода систематически, на основе последовательного рассмотрения одного элемента за другим анализируются все возможные виды отказов или аварийные ситуации и выявляются их результирующие воздействия на систему. Применяется для качественной оценки безопасности технических систем. Результаты FMEA используются в качестве основы для планирования или дальнейшего анализа, или для рекомендаций в отношении использования ресурсов. <u>Метод применим для следующих направлений/объектов:</u> - разработка новых технологий; - разработка новых методик; - изменения в технологии, оборудовании, процессов; - изменение условий производства продукции; - ограниченные возможности контроля; - высокая доля брака; - возникновение риска загрязнения окружающей среды и др.
FMECA	Если FMEA дополнить исследованиями по тяжести последствий, соответствующих вероятности их возникновения, то мы получим метод FMECA. В данном методе каждый вид отказа ранжируется с учетом двух компонентов критичности – вероятности (или частоты) и тяжести последствий отказа. Концепция критичности близка к концепции риска и может быть использована при более детальном анализе риска.	Определение параметров критичности необходимо для выработки указаний и приоритетности мер безопасности. Как и метод FMEA, FMECA применим для следующих направлений/объектов: - разработка новых технологий; - разработка новых методик; - изменения в технологии, оборудовании, процессов; - изменение условий производства продукции; - ограниченные возможности контроля; - высокая доля брака; - возникновение риска загрязнения окружающей среды и др.
FTA (Анализ дерева неисправностей)	Метод применяется для выявления основной причины предполагаемого отказа или проблемы. Применяется при последовательной оценке отказов системы или подсистемы, однако допускает одновременный анализ причин нескольких отказов при наличии причинно-следственной связи. Для идентификации причинных факторов необходимо полное понимание процесса. Сводит все наблюдаемые отказы в одну систему для распознавания причин. Результаты представляют в виде дерева ошибок. На каждом этапе комбинации ошибок описывают с помощью логических операторов («И», «ИЛИ»). Логический знак «И» означает, что вышестоящее событие возникает при одновременном наступлении нижестоящих событий (соответствует перемножению их вероятностей для оценки вероятности вышестоящего события). Знак «ИЛИ» означает, что вышестоящее событие может произойти вследствие возникновения одного из нижестоящих событий [4]. Основан на оценках компетентных экспертов, участвующих в процессе FTA.	Расследование претензий на продукцию, рекламаций, отказов, отклонений, чтобы полностью понимать их причины и гарантировать, что предпринятые действия полностью устранят проблему (оценка отклонения).

Метод	Характеристика/описание	Область применения
HAZOP	<p>Исследование HAZOP представляет собой структурированный и систематизированный анализ запланированных или существующих продукций, процесса, процедуры или системы. Метод основан на положении, что все риски основаны на отклонениях от проекта или предписанных режимов проведения операций.</p> <p>Исследование HAZOP, подобно методу FMEA, направлено на идентификацию видов отказов процесса, системы или процедуры, их причин и последствий. Отличие исследования HAZOP от метода FMEA заключается в том, что при применении исследования HAZOP рассматривают нежелательные результаты и отклонения от намеченных результатов и условий для поиска возможных причин и видов отказа, тогда как в методе FMEA анализ начинают с идентификации видов отказа [5].</p>	<p>Данный метод можно применять относительно технологического процесса (его безопасность), контрактного производства, помещения и оборудования.</p>
НАССР	<p>Метод анализа опасности и критических контрольных точек (НАССР) позволяет построить структуру идентификации опасностей и проверки средств управления во всех частях процесса. Этот метод направлен на защиту от опасностей и обеспечение высокой надежности и безопасности продукции. Основной целью НАССР является минимизация риска путем применения средств управления в процессе производства продукции, а не только при контроле конечной продукции [6].</p> <p>Используется для выбора и внедрения контрольных мер, обеспечивающих стабильное и эффективное предупреждение угроз.</p> <p>Метод восходящего анализа, направленный на определение мер профилактического контроля, а не возможность идентификации.</p> <p>Предполагает всестороннее понимание процесса и требует предварительного определения его критических параметров</p> <p>Применение метода НАССР начинают с составления технологической карты или блок-схемы процесса и сбора информации об опасностях, которые могут повлиять на качество, безопасность или надежность процесса и конечной продукции. Информация об опасностях, соответствующем риске и способах их контроля представляет собой входные данные НАССР. Зарегистрированные записи, включая карты анализа опасностей и план НАССР, представляют собой выходные данные НАССР [6].</p>	<p>В настоящее время данный метод обычно используют организации пищевой промышленности для управления риском физического, химического или биологического загрязнения пищевых продуктов. Метод НАССР также используют при изготовлении фармацевтических препаратов и медицинских устройств [6].</p> <p>Эффективен в качестве предварительного или дополнительного анализа при проведении валидации.</p>
РНА	<p>Предварительный анализ рисков или «отсеивающая оценка рисков».</p> <p>РНА обычно выполняют на ранних стадиях разработки проекта в условиях недостатка информации о деталях проекта или рабочих процессах для анализа зон потенциального риска в целях эффективного распределения ресурсов [7].</p> <p>Как правило, он требует проведения дополнительного или более глубокого анализа.</p>	<p>Применяется на ранних этапах разработки процесса или объекта.</p> <p>Используется для предварительной оценки перед проведением более детального анализа, а также применим при наличии небольшого объема информации.</p>
HRA	<p>Метод исследования воздействия человеческого фактора на систему и оценка ошибок человека, влияющих на работу системы. В некоторых случаях действие оператора может быть единственной защитой, предотвращающей катастрофические последствия отказа. Оценка действий оператора позволяет выявить ошибки, которые могут отрицательно влиять на производительность, и определить способы устранения данных ошибок и других отказов [8].</p>	<p>Может быть использован как в качественном, так и в количественном виде. Качественная оценка действий оператора может быть использована для идентификации его возможных ошибок и их причин, что позволяет снизить вероятность таких ошибок. Кроме того, метод HRA может быть использован для получения количественных данных об отказах, связанных с ошибками оператора, для применения FTA или других методов [8].</p>

Метод	Характеристика/описание	Область применения
SA	Является методом идентификации ошибок проектирования. К скрытым дефектам могут быть отнесены неявные дефекты компьютерного оборудования, программного обеспечения или их сочетания, которые могут вызвать нежелательное событие или препятствовать реализации ожидаемого события и не являются следствием отказа компонентов. Эти дефекты имеют случайный характер и могут быть не обнаружены во время испытаний и тестирования. Скрытые дефекты могут привести к несоответствующему выполнению технологических операций, отказу системы, задержкам в работе программ и даже травмированию или гибели персонала [9].	Может применяться в отношении технических и программных средств, позволяет выявлять в них проблемы [9]. Также данный метод можно использовать как инструмент объединения различных типов анализа, например, FTA, FMEA, оценку надежности и т.д. в один метод.
Галстук-бабочка	Представляет собой схематический способ описания и анализа пути развития опасного события от причин до последствий. Данный метод сочетает исследование причин события с помощью дерева неисправностей и анализ последствий с помощью дерева событий. Однако основное внимание метода «галстук-бабочка» сфокусировано на барьерах между причинами и опасными событиями и опасными событиями, и последствиями. Диаграммы «галстук-бабочка» могут быть построены на основе выявленных неисправностей и деревьев событий, но чаще их строят непосредственно в процессе проведения мозгового штурма [10].	Применяется для исследования риска на основе демонстрации диапазона возможных причин и последствий. Метод следует использовать в ситуациях, когда возникает трудность проведения полного анализа дерева неисправностей или когда исследование больше сосредоточено на установлении барьеров или средств управления для каждого пути отказа. Метод может быть полезен в ситуации, когда существуют четко определенные независимые пути, ведущие к отказу [11]. Также метод может осуществлять обмен информацией при использовании других, более сложных методов.
Оценка токсикологического риска	Метод идентификации и анализа опасностей и возможных путей их распространения. Метод позволяет получить информацию об уровне экспозиции и вреда для окружающей среды и полезен при оценке вероятности нанесения такого вреда. Оценку токсикологического риска применяют для оценки подверженности растений, животных и людей воздействию экологических опасностей. Менеджмент токсикологического риска необходим на каждом этапе принятия решений, включая сравнительную оценку и обработку риска. Метод оценки токсикологического риска включает в себя анализ опасностей или источников ущерба и их воздействий на целевые группы населения и путей экспозиции опасных воздействий на эти группы. Полученную информацию затем обрабатывают и получают вероятностную оценку степени и характера ущерба [12].	Для оценки воздействия (таких источников, как химикаты, микроорганизмы и др.) на растения, животных и людей используют оценку токсикологического риска. Отдельные элементы данного метода, такие как анализ путей экспозиции, в котором исследуют различные способы распространения опасности на объект, могут быть адаптированы и применены в различных областях менеджмента риска для здоровья человека и окружающей среды и полезны при идентификации методов обработки риска [12].

Таблица 2 – Достоинства и недостатки методов анализа рисков

Метод	Достоинства	Недостатки
FMEA/ FMESA	<ul style="list-style-type: none"> - помогают предотвратить появление дефектов, снижающих качество и безопасность продукции; - простое и наглядное оформление; - легкость в освоении специалистами данных методов. 	<ul style="list-style-type: none"> - не применимы для анализа экономических показателей производства.
FTA	<ul style="list-style-type: none"> - анализ ориентируется на нахождение отказов элементов, приведших к отказу системы; - позволяет показать в явном виде ненадежные места; - обеспечивается графикой и представляет наглядный материал для той части работников, которые принимают участие в эксплуатации системы; - дает возможность выполнять качественный или количественный анализ надежности системы; - метод позволяет специалистам поочередно сосредотачиваться на отдельных конкретных отказах системы; - обеспечивает наглядное представление о поведении системы и повышает эффективность контроля над ее работой; - помогает дедуктивно выявлять отказы; - дает конструкторам, пользователям и руководителям возможность наглядного обоснования конструктивных изменений или установления степени соответствия конструкции системы заданным требованиям и анализа компромиссных решений; – облегчает анализ надежности сложных систем. <p>Главное преимущество дерева отказов (по сравнению с другими методами) заключается в том, что анализ ограничивается выявлением только тех элементов системы и событий, которые приводят к данному конкретному отказу системы (происшествию) [13].</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Реализация метода требует значительных затрат средств и времени, так как увеличение детальности рассматриваемой инфраструктуры приводит к геометрическому увеличению числа влияющих событий. - Каждый элемент дерева отказов имеет только два состояния: рабочее (1) и отказавшееся (0). Следовательно, состояние главного события может быть оценено только лишь как исправное либо неисправное. - не дает возможности оценить частичный отказ промежуточных и главного событий с учетом вероятностной природы базовых событий [14] (либо система работает, либо не работает). - требует от специалистов по надежности глубокого знания системы и конкретного рассмотрения каждый раз только одного определенного отказа; - дерево отказов описывает систему в определенный момент времени (обычно в установившемся режиме), и реальные последовательности событий (переходные процессы) могут быть показаны с большим трудом, иногда это оказывается невозможным
HAZOP	<ul style="list-style-type: none"> - Метод обеспечивает систематическое и полное исследование системы, процесса или процедуры. - К работе привлекаются эксперты по смежным направлениям деятельности, включая специалистов, имеющих практический производственный опыт работы, которым, вероятно, придется внедрять рекомендации по обработке риска. - Метод помогает в выборе решения и способов обработки риска. - Метод применим к широкому диапазону систем, процессов и процедур. - Метод позволяет точно рассмотреть причины и последствия ошибок исполнителей. - В рамках процесса HAZOP проходит регистрация всех записей, что позволяет обеспечить объективные свидетельства для дальнейшего анализа [5]. 	<ul style="list-style-type: none"> - Детальный анализ может быть длительным по времени и поэтому быть дорогостоящим. - Детальный анализ требует наличия подробной документации и требований к системам, процессам или процедурам. - Исследование HAZOP может быть сосредоточено на нахождении детальных решений, а не на пересмотре использованных основных предположений (этот недостаток можно смягчить поэтапным применением метода). - Обсуждение может быть сосредоточено на отдельных проблемах проекта и не касаться широких или внешних проблем. - Метод ограничен задачами проекта, областью и целями исследования, определенными для группы. - Метод основан на экспертных оценках проектировщиков, которым может быть сложно установить недостатки своих проектов [5].

Метод	Достоинства	Недостатки
НАССР	<ul style="list-style-type: none"> - представляет собой структурированный процесс, который обеспечивает документированные свидетельства качества идентификации опасности, управления и снижения риска. - ориентирован на решение практических вопросов: как и где в процессе можно предупредить появление опасностей и управлять риском. - позволяет управлять риском в процессе производства, не полагаясь только на контроль готовой продукции. - дает возможность идентифицировать опасности, вызванные действиями человека, и содержит способ управления в момент совершения ошибочного действия или впоследствии [6]. 	<ul style="list-style-type: none"> - Для применения метода необходимо, чтобы опасности были идентифицированы и определен соответствующий им риск. Также должны быть определены необходимые средства управления. В процессе применения метода необходимо определить критические контрольные точки и контролируемые параметры, что не всегда возможно и часто требует применения других методов менеджмента риска. - принятие мер только при выходе контролируемых параметров за установленные границы не всегда дает эффективные результаты, поскольку не позволяет учесть изменения среднего процесса, когда контролируемый параметр изменяется вблизи границы [6].
РНА	<ul style="list-style-type: none"> - можно использовать в ситуации ограниченной информации. - позволяет исследовать риск на самых ранних стадиях жизненного цикла системы [6]. 	<ul style="list-style-type: none"> - предоставляет только предварительную информацию. - не является всесторонним методом и не может обеспечить подробную информацию об опасных событиях и способах их предотвращения [6].
HRA	<ul style="list-style-type: none"> - обеспечивает формализованный способ исследования ошибок оператора при оценке риска для систем, в которых персонал играет важную роль. - формализованное исследование видов и ошибок оператора и способов позволяет уменьшить вероятность отказов, вызванных этими ошибками [8]. 	<ul style="list-style-type: none"> - сложность и многообразие способов поведения операторов создает значительные трудности при определении простых видов отказа и оценки их вероятности. - невозможно описать многие действия операторов с помощью понятий "работоспособное" и "неработоспособное" состояние [8].
SA	<ul style="list-style-type: none"> - позволяет идентифицировать ошибки проектирования. - при совместном использовании с исследованием HAZOP метод дает возможность получить наилучшие результаты. - может быть применен к системам, имеющим различные состояния, например, таким как производство непрерывного и полунепрерывного действия. 	<ul style="list-style-type: none"> - процесс анализа может выглядеть по-разному, может протекать не по единой схеме, в зависимости от того, применяется он к электрическим цепям, технологическим установкам, механическому оборудованию или программным средствам. - зависит от правильности построения древовидных схем
«Галстук-бабочка»	<ul style="list-style-type: none"> - обеспечивает наглядное, простое и понятное графическое представление проблемы. - фокусируется на инструментах управления, направленных на предупреждение и/или снижение воздействия опасных событий и оценку их эффективности. - может быть применен в отношении благоприятных последствий. - применение метода не требует привлечения высококвалифицированных экспертов [10]. 	<ul style="list-style-type: none"> - не позволяет представить наборы причин, которые возникают одновременно и вызывают последствия (случай, когда дерево неисправностей, отражающее левую часть диаграммы, содержит логический элемент "И"), - метод может представить сложные ситуации в чрезмерно упрощенном виде, особенно при использовании количественной оценки.
Оценка токсикологического риска	<ul style="list-style-type: none"> - обеспечивает детальное понимание проблемы и факторов, способствующих повышению риска. Анализ путей распространения очень полезен для всех областей анализа риска. Он позволяет идентифицировать, как и где можно усовершенствовать средства управления или применить новые [12]. 	<ul style="list-style-type: none"> - необходимы достоверные данные, которые часто не доступны или имеют высокий уровень неопределенности. Например, общие данные об опасностях, полученные на основе экспериментов на животных, используют для построения кривой Доза – Воздействие и экстраполируют для оценки воздействий на человека. Существуют множественные модели такой экстраполяции. Если объектом является окружающая среда, а не люди, и опасности не являются химическими, данных, соответствующих конкретным условиям исследования, может быть недостаточно [12].

Представленные выше описания методов анализа показывают, что нельзя использовать какой-то один инструмент, чтобы обеспечить адекватную процедуру оценки рисков. У каждого метода есть свои достоинства и недостатки, однако слабые стороны одного метода можно компенсировать преимуществами другого. При грамотном подходе к процессу и использовании совокупности нескольких методов, можно добиться глубокой проработки различных процессов и возникающих проблем.

Следует также отметить, что для фармацевтического предприятия одинаково важно управлять и технологическими и кадровыми рисками. Методы оценки риска выбирает каждое предприятие для себя, отталкиваясь от своих целей и от

того, что и как оно планирует производить. Цели предприятия зачастую затрагивают абсолютно разные аспекты её деятельности. Важно понимать, что риск соответствует всей возможной деятельности организации. Поэтому в общеорганизационный процесс необходимо интегрировать управление рисками, у него должны быть свои стратегия, тактика и оперативная реализация [15].

Некоторые методы достойны того, чтобы их применение стало более популярным. К примеру, оценка токсикологического риска не так часто становится объектом рассмотрения по сравнению с FMEA или FTA. Однако, именно метод оценки токсикологического риска стоит оценивать в первую очередь, когда идёт разговор об анализе рисков совместного производства лекарственных средств.

Заключение. Приведены краткие обзоры различных методов оценки риска, рассмотрены их достоинства и недостатки. Показано, что при планировании работы с рисками, необходимо тщательно подбирать различные варианты методов, изучать возможность применения. Некоторые методы достойны того, чтобы их применение стало более популярным. К примеру, оценка токсикологического риска не так часто становится объектом рассмотрения по сравнению с FMEA или FTA. Однако, именно метод токсикологического риска стоит оценивать в первую очередь, когда идёт разговор об анализе рисков совместного производства лекарственных средств.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

61.45.15 Исследования и разработки в области технологии химико-фармацевтических средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Басевич А. В., Каухова И. Е. Современные аспекты системы обеспечения качества на фармацевтическом предприятии. Москва: КноРус, 2019. 320 с.
2. Пятигорская Н. В., Пичугин В. В. Риски в производстве лекарственных средств // Здоровье и образование в XXI веке. 2010. Т. 12. № 3. С. 282-283.
3. ГОСТ Р 51901.12-2007. Менеджмент риска. Метод анализа видов и последствий отказов : дата введения 2008-09-01. Москва: Стандартинформ, 2008. 36 с.
4. Черкасова Н. И. Применение методов анализа опасности и оценки риска в сетях 10-0,4 КВ // Ползуновский вестник. 2014. № 4-1. С. 202-210.
5. HAZOP // Systems Engineering Thinking Wiki : сайт. URL: <http://sewiki.ru/HAZOP> (Дата обращения: 10.02.2023)
6. HAZOP // Systems Engineering Thinking Wiki : сайт. URL: <http://sewiki.ru/HAZOP> (Дата обращения: 25.02.2023)
7. PHA // Systems Engineering Thinking Wiki : сайт. URL: <http://sewiki.ru/PHA> (Дата обращения: 21.02.2023)
8. HRA // Systems Engineering Thinking Wiki : сайт. URL: <http://sewiki.ru/HRA> (Дата обращения: 19.02.2023)
9. Анализ скрытых дефектов // Systems Engineering Thinking Wiki : сайт. URL: http://sewiki.ru/Анализ_скрытых_дефектов (Дата обращения: 23.02.2023)
10. Анализ «галстук-бабочка» // Systems Engineering Thinking Wiki : сайт. URL: http://sewiki.ru/Анализ_«галстук-бабочка» (Дата обращения: 20.02.2023)
11. Раимов А. И., Николаева Н. Г., Сопин В. Ф. Метод «галстук-бабочка» и его применение при оценке рисков // Компетентность. 2020. № 3. С. 48-53.
12. ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010—2011. Менеджмент риска. Методы оценки риска : дата введения 2012-12-01. Москва : Стандартинформ, 2012. 70 с.
13. Новикова Т. Б. Опыт моделирования диаграммы «дерево отказов» // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 12-7. С. 1296-1300; URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=11032> (Дата обращения: 25.02.2023).
14. Яни А. Ю. Оценка операционных рисков с учетом стохастической зависимости между факторами на основе дерева отказов // Управление проектами и развитие производства. 2010. №2(34). С.116-121.
15. Горина Л. Н., Фрезе Т. Ю., Данилина Н. Е. Исследование методов оценки риска для проведения идентификации, анализа и сравнительной оценки риска // Известия Самарского научного центра РАН. 2015. Т.17, №6-2. С. 441-448.

SUMMARY

RISK ASSESSMENT METHODS IN THE ORGANIZATION OF THE PHARMACEUTICAL PRODUCTION PROCESS

Yunatskevich A.R., Master student of the first year of study (ORCID: 0009-0006-2375-2573)

Scientific supervisor: **Kaukhova I.E.**, doctor of pharmaceutical sciences, professor (ORCID: 0000-0002-0896-6956)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: yunackevich.ariana@spcpu.ru

The paper presents the main methods of risk analysis used in the organization of the production process at a pharmaceutical enterprise and gives their comparative characteristics and areas of use.

Keywords: *risk, risk analysis, risk assessment methods, FMEA, FTA, HAZOP, HACCP, PHA, HRA, SA.*

REFERENCES

1. Bacevich A.V., Kaukhova I. E.. Modern aspects of the quality assurance system in the pharmaceutical enterprise. Moscow: Knorus , 2019. 320 с. (In Russ)
2. Pyatigorskaya N. V., Pichugin V. V. Risks in the production of medicines // Health and Education in the XXI century. 2010. N 3. P. 282-283. (In Russ)
3. GOST P 51901.12-2007. Risk management. Method for analysis of failure types and consequences : date of entry 2008-09-01. Moscow : Standartinform, 2008. 36 с. (In Russ)
4. Cherkasova N. I. Applying methods of hazard analysis and risk assessment in 10-0,4 kV grids // Polzunovsky Vestnik. 2014. N 4-1. P. 208. (In Russ)
5. HAZOP // Systems Engineering Thinking Wiki : website. URL: <http://sewiki.ru/HAZOP> (Accessed: 10.02.2023) (In Russ)
6. HACCP // Systems Engineering Thinking Wiki : website. URL: <http://sewiki.ru/HACCP> (Accessed: on 25.02.2023) (In Russ)
7. PHA // Systems Engineering Thinking Wiki : website. URL: <http://sewiki.ru/PHA> (Accessed: 21.02.2023) (In Russ)
8. HRA // Systems Engineering Thinking Wiki : website. URL: <http://sewiki.ru/HRA> (Accessed: 19.02.2023) (In Russ)
9. Hidden Defect Analysis // Systems Engineering Thinking Wiki : website. URL: http://sewiki.ru/Анализ_скрытых_дефектов (Accessed: 23.02.2023) (In Russ)
10. Bow-tie analysis // Systems Engineering Thinking Wiki : website. URL: [http://sewiki.ru/Анализ_«bow tie»](http://sewiki.ru/Анализ_«bow_tie») (Accessed: 20.02.2023) (In Russ)
11. Raimov A. I., Nikolaeva N. G., Sopin V. F. The bow tie method and its application in risk assessment // Competency. 2020. N 3. P. 48-53. DOI: 10.24411/1993-8780-2020-10308 (In Russ)
12. GOST R ISO/EC 31010-2011. Risk management. Methods of risk assessment : date of introduction 2012-12-01. Moscow : Standardinform, 2012. 70 с. (In Russ)
13. Novikova T. B. Experience of modeling the diagram «Failure Tree» // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2016. N 12-7. – P. 1296-1300; URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=11032> (Accessed: 25.02.2023) (In Russ)
14. Yani A. Yu. Estimation of operational risks taking into account stochastic dependence between factors on the basis of a failure tree // Project Management and Production Development. 2010. №2(34). P. 116-121. (In Russ)
15. Gorina L. N., Frese T. Y., Danilina N. E. Research methods of risk assessment for identification, analysis and comparative risk assessment // Izvestiya Samara Scientific Center of RAS. 2015. N 6-2. P. 441-448. (In Russ)

Секция World Young Pharmacy

7 апреля 2023 года в рамках XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» в формате офлайн состоялось заседание Секции «World Young Pharmacy», которое проводилось на английском языке. Заседанию Секции предшествовали отборочные этапы, состоявшиеся в марте 2023 г. Модератором заседания Секции выступил Рожков Г.А., директор НОЦ ИЯМК СПХФУ. В работе Секции приняло участие более 70 человек, среди которых были студенты, магистранты, аспиранты, преподаватели, а также представители ряда российских фармацевтических компаний и предприятий.



На заседании Секции были заслушаны 9 докладов, представленные студентами и аспирантами СПХФУ. Все выступления были посвящены актуальным проблемам фармацевтической науки. Темы, поднятые докладчиками, заинтересовали аудиторию, что подтверждается большим количеством вопросов и живой дискуссией, сопровождающими выступления практически каждого участника.

На секции также выступил аспирант СПХФУ из Никарагуа Перес Родригес, который сделал интересный доклад о развитии фармацевтической отрасли в своей стране и о сотрудничестве между российскими и никарагуанскими компаниями и предприятиями.

Жюри отметило высокий уровень докладов, их практическую направленность, представленные в большинстве докладов результаты проведенных экспериментов и умение выступающих отстаивать свою позицию и общаться с аудиторией. Этим качествам соответствовали практически все работы, представленные на Секции. Решением Жюри лучшими были признаны следующие доклады :

1 место

«Мозг и стволовые клетки: исследование и применение в медицине» («Mini brains: research and use in medicine»). **Ботез Ясна**, студент 1 курса, ФПТА, ТБ-1921. Руководитель: доцент НОЦ ИЯМК Пирогова Н.Г.

2 место

«Растворение монодисперсных частиц оланзапина в этаноле» («Dissolution of monodisperse olanzapine particles in ethanol»). **Савви Кристина**, магистрант 1 года обучения, СПХФУ. Руководитель: ст. преподаватель НОЦ ИЯМК Ефимова А.А.

3 место

«Кислотно-основное потенциометрическое титрование и определение pH в газированных напитках» («Acid-based potentiometric titration and the detection of pH in carbonated beverages»). **Маринин Александр**, студент 2 курса ФФ, ФС-3317, СПХФУ. Руководитель: доцент НОЦ ИЯМК Пирогова Н.Г.

3 место

«Влияние социальных сетей на мозг в краткосрочной и долгосрочной перспективе» («Short and long term impact of social media on the brain»). **Хейфец Дарья**, студент 1 курса ФФ, ФС-3320, СПХФУ. Руководитель: ст. преподаватель НОЦ ИЯМК Петрова М.В.

Пленарное заседание XIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» с успехом прошло 11 апреля 2023 г. в рамках открытия выставки IPHEB в ЭКСПОФОРУМЕ, где и состоялось награждение победителей всех секций.

Модератор секции

Рожков Григорий Александрович,

к.п.н., директор научно-образовательного центра иностранных языков
и межкультурных коммуникаций ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

УДК 81.373

ПЕРЕВОДЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ ХИМИЧЕСКИХ ТЕРМИНОВ

Асанова С.Ю., студ. 1 курса, Бурякова Д.С., студ. 1 курса

Научный руководитель: **Наумова Е.В.**, ст. преподаватель НОЦ иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0002-6829-3079)Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация**E-mail:** asanova.sofya@spcru.ru

В представленной статье рассматриваются основные приемы перевода химических терминов с английского языка на русский и с русского языка на английский. В процессе исследования был проведен анализ основных и наиболее часто употребляемых лексических единиц из области химии. В результате анализа выбранных лексических единиц, в статье представлено краткое, схематичное описание и объяснение того, как термины переводятся в том или ином случае.

Ключевые слова: *перевод, межъязыковая адаптация, заимствования, химические термины, лексические единицы, транслитерация, транскрипция.*

На сегодняшний день масштабная глобализация в различных сферах научного знания позволяет обмениваться опытом и идеями. В наше время основным языком международной коммуникации является английский. Его распространение как универсального средства международного общения приводит к заимствованию английской лексики и терминологии в другие языки. Так, при взаимодействии русского и английского языков увеличивается число терминологических заимствований, так как многие новые явления из различных областей знания входят в русскую культуру вместе с соответствующими названиями. [1]

Цель: провести сопоставительный анализ для выявления закономерностей в межъязыковой адаптации химических терминов.

Материалы и методы. Материалом (объектом) исследования послужили химические и общенаучные термины: химические элементы, химические соединения и единицы измерения.

В процессе исследования были применены следующие научные методы: сравнительно-сопоставительный анализ, компонентный анализ и описательный метод.

С развитием естественных наук в русском языке появилось множество химических терминов, в большинстве своем заимствованных из иностранных языков. Как и многие другие языки, русский язык заимствовал много терминов и частей слов из античных языков – греческого и латинского.

На сегодняшний день, практически все научные термины заимствуются из английского языка, который является основным языком международной коммуникации (*lingua franca*). Это объясняет большое количество англицизмов в русском языке. Так, в рамках русской химической терминологии встречаются английские термины-транспланты, часть которых имеет форму аббревиатур, например метод ROESY (Rotating Frame Overhauser Effect Spectroscopy – Спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера во вращающейся системе координат), фталоцианин clamshell-типа и др. Чаще всего такие термины появляются в качестве названий новых объектов и реалий.

Помимо терминов-трансплантов, в русской химической терминологии распространены заимствования из английского языка, которые представляют собой обозначения, адаптированные по своей языковой форме к нормам принимающего языка. Они частично ассимилируются путем транскрипции или транслитерации, однако остаются необоснованными для русскоязычных специалистов. Этот способ помогает при переводе названий полимеров, различных соединений и методов. Например, риформинг (*reforming*), клик-реакция (*click reaction*) и др. [2]

Причины заимствования таких понятий:

- отсутствие схожих однозначных понятий в русском языке;
- удобство при образовании новых однокоренных лексических единиц.

Также термины могут заимствоваться не напрямую, но их использование мотивировано распространенностью данного варианта в английском языке. У таких терминов зачастую можно найти аналоги в принимающем языке, которые сосуществуют либо вытесняются иностранным вариантом, который образован зачастую от греческих или латинских слов.

Причины такого заимствования:

- необходимость интернационализации понятия;
- краткость иноязычной формы.

В качестве примера можно привести термин «вещество-предшественник», имеющий такое же значение, как слово латинского происхождения «прекурсор». Оба эти понятия широко распространены, но в настоящее время предпочтение отдается русскому варианту «вещество-предшественник».

Таким образом, встречаются как прямые, так и опосредованные заимствования. При этом, вторые часто сосуществуют с национальными обозначениями, при этом добавляя разные оттенки значений и варианты употребления. [3]

Приемы при переводе химических элементов и химических соединений

При переводе с английского языка, русские обозначения химических элементов зачастую транслитерируются с изменением окончаний в соответствии с особенностями русского языка. При этом можно выделить следующие закономерности:

1) Многие химические элементы, оканчивающиеся на *-ium*, переводятся на русский язык с использованием окончания *-ий*. Например:

Оригинал	Перевод
calcium	кальций
vanadium	ванадий
aluminium	алюминий
polonium	полоний
helium	гелий

2) Химические элементы, принадлежащие к группе галогенов, оканчивающиеся на *-ine*, переводятся на русский без сохранения окончания:

Оригинал	Перевод
fluorine	фтор
chlorine	хлор
bromine	бром
iodine	йод
astatine	астат

3) Некоторые химические элементы, оканчивающиеся на *-um/-us* также переводятся на русский без сохранения окончания:

Оригинал	Перевод
chromium	хром
tellurium	теллур
boron	бор
molybdenum	молибден
phosphorus	фосфор

4) Немногие химические элементы полностью транслитерируются, без каких-либо изменений. В эту группу, в частности, входят все благородные газы за исключением гелия:

Оригинал	Перевод
neon	неон
zinc	цинк
bismuth	висмут
cobalt	кобальт

Однако существуют элементы, которые имеют на русском языке особые названия, отличные от английских, например: carbon – углерод, sodium – натрий, potassium – калий, iron – железо, gold – золото, lead – свинец и др.

Названия кислот на английском языке состоят из существительного acid (кислота) и стоящего перед ним прилагательного, образованного из названия кислотообразующего элемента. Названия неорганических кислот различаются в соответствии со значением степени окисления, а также в соответствии с наличием или отсутствием кислорода в соединении.

1) Для образования названий кислородсодержащих неорганических кислот с высшей степенью окисления к кислотообразующему элементу прибавляется суффикс *-ic*; в русском языке этому суффиксу соответствует окончание *-ная, -овая, -евая*. Например:

Оригинал	Перевод
sulfuric acid	серная кислота
arsenic acid	мышьяковая кислота
silicic acid	кремниевая кислота

2) Для образования названий кислородсодержащих неорганических кислот с низшей степенью окисления используется суффикс *-ous*; в русском языке ему соответствует окончание *-истая*. Например:

Оригинал	Перевод
nitrous acid	азотистая кислота
arsenous acid	мышьяковистая кислота
phosphorous acid	фосфористая кислота

3) Для образования названий бескислородных неорганических кислот может использоваться приставка *hydro-*, соответствующая в русском языке словообразовательному элементу *-водородная*. Например: *hydrochloric acid* – хлороводородная кислота. Однако некоторые бескислородные кислоты переводятся на английский язык совершенно иным способом: сероводородная кислота – *hydrogen sulfide* (сульфид водорода), селеноводородная кислота – *hydrogen selenide* (селенид водорода).

4) Для образования названий органических кислот обычно используется суффикс *-oic*:

Оригинал	Перевод
benzoic acid	бензойная кислота
propenoic acid	пропеновая кислота
hexanoic acid	гексановая кислота

Названия неорганических солей и бинарных соединений состоят из двух элементов: на первом месте стоит катион в случае солей или элемент с наиболее высокой степенью окисления в случае бинарных соединений, на втором – анион или элемент с наиболее низкой степенью окисления соответственно. В терминологии солей и бинарных соединений используют следующие суффиксы.

Суффикс	Suffix	Значение
-ат	-ate	Неметалл находится в высшей степени окисления
-ит	-ite	Неметалл находится в низшей степени окисления
-ид	-ide	Бескислородная соль или бинарное соединение

При наличии у элемента, имеющего положительную степень окисления и стоящего на первом месте в формуле, нескольких степеней окисления, к названию соли или бинарного соединения добавляются количественные значения. В случае солей значение заряда катиона ставится после его названия римскими цифрами, а в случае бинарных соединений используются количественные приставки (*mono*, *di*, *tri* и т.д.)

Примеры названий кислородсодержащих солей:

Оригинал	Перевод
sodium sulfate	сульфат натрия
sodium sulfite	сульфит натрия
iron (III) nitrate	нитрат железа (III)
iron (II) nitrate	нитрат железа (II)

Примеры названий бинарных соединений:

Оригинал	Перевод
calcium chloride	хлорид кальция (бескислородная соль)
phosphorus tribromide	бромид фосфора (III)
dinitrogen pentoxide	оксид азота (V)

В названиях кислых солей добавляют «hydrogen»: *sodium hydrogen carbonate* – гидрокарбонат натрия, *potassium hydrogen sulfate* – гидросульфат калия. В названиях основных солей добавляют приставку «hydroxy-»: *calcium hydroxychloride* – гидроксохлорид кальция.

Названия органических соединений в соответствии с правилами ИЮПАК состоят из трех элементов:

1. Substituents – заместители (функциональные группы, присоединенные к углеродной цепи);

2. Carbon chain length – длина углеродной цепи (основная углеродная цепь – это самая длинная из возможных непрерывных цепей);

1) Chemical ending – химическое окончание (тип молекулы – алканы, алкены и т.д.).

Примеры:

Оригинал	Перевод
2,3-dimethylbutane	2,3-диметилбутан
2-ethyl-hexene-1	2-этилгексен-1

Особенности образования множественного числа при переводе

При переводе научных текстов, особенно с русского на английский язык, необходимо помнить про правила образования множественного числа у слов, заимствованных из других языков, в данном случае – из латинского и греческого.

1) Заимствованные существительные, оканчивающиеся на *-a*, во множественном числе меняют свое окончание на *-ae*:

• *formula* – *formulae* (формула – формулы)

2) Окончание *-ex* и *-ix* во множественном числе меняется на *-ices*:

1. *index* – *indices* (показатель – показатели)

- 3) Окончание *-is* во множественном числе меняется на *-es*:
 - analysis – analyses (анализ – анализы)
 - crisis – crises (кризис – кризисы)
 - thesis – theses (положение, тема – положения, темы)
- 4) Окончание *-um* во множественном числе меняется на *-a*:
 - Forum – fora / forums (конференция, собрание – конференции, собрания)
 - Medium – media (средство – средства)
- 5) Окончание *-us* во множественном числе меняется на *-i*:
 1. radius – radii (радиус – радиусы)
 2. locus – loci (местоположение – местоположения)
- 6) Окончание *-on* во множественном числе меняется на *-a*:
 • criterion – criteria (критерий – критерии)
 • phenomenon – phenomena (явление – явления)

Также, важно упомянуть, что некоторые существительные не употребляются во множественном числе. К таким существительным относятся, например, слова *research* (исследование/исследования), *knowledge* (знание), *physics* (физика) и т.д. Существует и обратная ситуация, когда существительные используются только во множественном числе: *scissors* (ножницы), *scales* (весы), *glasses* (очки) и др.

Единицы измерения и химические величины

В основном названия химических величин и их единиц измерения переводятся дословно либо транслитерируются.

Оригинал	Перевод
Количество вещества (моль)	amount of substance (mole)
Объемная плотность (г/см ³)	bulk density (g/ml или g/cm ³)
Молярная масса (г/моль)	molar mass (g/mol)
Атомная масса (а.е.м.)	atomic weight (amu)
Объем (л, мл)	volume (l, ml)

Перевод единиц измерения

Стоит отметить, что в таких англоязычных странах, как Великобритания и США, действует английская система мер.

Меры веса в основном переводятся транслитерацией либо с добавлением окончания. Стоит отметить, что сокращенная форма «round», то есть «lb», образована от латинского слова «libra» (весы).

Единица (АЯ)	Единица (РЯ)	Соотношение	В килограммах
Ounce (oz)	Унция	2 столовые ложки	0.028 кг
Pound (lb)	Фунт	16 унций	0.45 кг
Stone (st)	Стоун	14 фунтов	6.35 кг
Ton	Тонна	2000 фунтов	1000 кг

Меры жидкостей

Единица (АЯ)	Единица (РЯ)	Соотношение	В литрах
Teaspoon	Чайная ложка	1/3 столовой ложки	4.9 мл
Tablespoon	Столовая ложка	1/2 унции	14.78 мл
Fluid Ounces (fl oz)	Жидкая унция	2 столовые ложки	29.37 мл
Cup (cp)	Чашка (амер. стакан)	8 жидких унций	0.23 л
Pint (pt)	Пинта (амер. жидкая пинта)	2 чашки	0,47 л
Quart (qt)	Кварта	2 пинты	0,94 л
Gallon (gl)	Галлон	4 кварты	3.78 л
Barrel (br)	Баррель	31.5 галлона	117.3 л

Отдельно стоит упомянуть баррель (barrel на англ. «бочка»). Есть несколько разновидностей барреля. В таблице приведен американский баррель для жидкостей (fluid barrel), равный 31.5 галлона или 117.3 литра. Баррель, о котором мы слышим в новостях, – это нефтяной баррель, единица измерения объема нефти (oil barrel, сокр.: bbl), он равен 42 галлонам или 158,988 литрам.

Температура

В США температура измеряется по Фаренгейту.

По Цельсию (degrees Celsius)	По Фаренгейту (degrees Fahrenheit)	С чем сопоставимо
0	32	Температура замерзания воды
100	212	Температура кипения воды

Способ перевода температуры из Фаренгейта в шкалу Цельсия и наоборот:

- **Фаренгейт – Цельсий:** из исходного числа вычесть 32, умножить на 5, разделить на 9.

- **Цельсий – Фаренгейт:** исходное число умножить на 9, разделить на 5, прибавить 32.

Заключение. В результате проведенного исследования, можно сделать выводы о существовании определенной закономерности при межъязыковой адаптации химических терминов. Многие закономерности связаны непосредственно с тем, что большинство химических терминов являются словами исконно латинского происхождения и длительное время адаптировались в русскоязычном научном сообществе с своей исходной форме, зачастую без транслитерации на русский язык. Со временем, с развитием химической науки в России, некоторые термины получили свои русские названия, которые используются наряду с общепринятыми английскими и латинскими вариантами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова И. Э. Английский язык в условиях глобализации // *Lingua mobilis*. 2012. Т 4. N 37. С. 104-110.
2. Мусина Г. Ф. Иностранные заимствования в научно-технической терминологии русского языка // *Филологические науки. Вопросы теории и практики*. 2017. Т. 78. N12-3. С. 149-151.
3. Маринова Е. В. Иноязычная лексика современного русского языка. Москва: ФЛИНТА, 2012. 240 с.

SUMMARY

ENGLISH ⇔ RUSSIAN ADAPTATION OF CHEMISTRY TERMS

Asanova S.Yu., 1st year student, **Buryakova D.S.**, 1st year student

Scientific adviser: **Naumova E.V.**, senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication
(ORCID: 0000-0002-6829-3079)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: asanova.sofya@spcpcu.ru

The article gives an overview of the principal translation methods applied in the process of English ⇔ Russian adaptation. The article also presents an analysis of the key, prevailing, and predominantly applied lexical units in the field of chemistry. As a result of analyzing the selected lexical units, the article provides a concise and schematic description and explanation to the translation methods incorporated in a particular case of translating the selected lexical units.

Keywords: *translation, interlinguistic adaptation, borrowings, chemistry terms, lexical units, transliteration, transcription.*

REFERENCES

1. Alekberova I. E. The English Language and Globalization // *Lingua mobilis*. 2012. Vol. 4 (37). P. 104-110. (In Russ)
2. Musina G. F. Foreign Borrowings in Russian Language Science and Technology Terms // *Philological Sciences. Theory and Practice*. 2017. Vol. 12-3 (78). P. 149-151. (In Russ)
3. Marinova E. V. Loanwords in Modern Russian. Moscow: FLINTA, 2012. 240 p. (In Russ)

УДК 612.118

THE USE OF EXPERT-ANALYTICAL SYSTEMS IN MEDICINE

Barykina A.A., 2nd year student

Scientific advisers: **Solomennicov A.V.**, Professor of the Department of physiology and pathology
(Author ID: 440707, SPIN-код: 2255-5204),

Bobysheva T.V., senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication, (SPIN-код: 9517-2741)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: aleksandra.barykina@spcpcu.ru

Currently, there is a rapid development of various medical technologies aimed at high-quality and rapid assistance to the population. In this regard, special attention is paid to new diagnostic methods, since, if used correctly, they can help detect the disease before its manifestation and start therapy in a timely manner.

Keywords: *laboratory indicators, multidimensional connections, expert analysis, early diagnosis, multidimensional connections, electrolyte ratio panel, neutrophils.*

Many diseases are quite successfully treatable in the early stages, others can be completely stopped before clinical manifestations. At the same time, if pathology is detected at a later stage, the result may be deplorable: long-term and expensive treatment or disability. Thus, the development of new diagnostic methods is one of the most important tasks of modern medicine.

Concepts used in this article:

Integra – integrated electrolyte ratio panel

KKr – correlation coefficient
 CaO – calcium total
 B-cross Laps – marker of osteolysis
 TP1NP is a marker of osteosynthesis
 VitD – Vitamin D
 Lact – lactate
 SCHP – alkaline phosphatase
 ALAT – Alanine aminotransferase
 ASAT – Aspartate aminotransferase
 Bil Tot – total bilirubin
 Pr Tot – Total protein
 Alb – albumin
 Urine pH – urine acidity

In this article, it is proposed to consider an expert analytical system as an algorithm that helps a specialist extract useful information from conventional laboratory tests (biochemical blood analysis, clinical blood analysis, urine analysis). This method can be considered in the framework of or a functional system. In this paper, examples of the determination of multidimensional bonds using a panel of electrolyte ratios (ERP) are given: hematocrit (HCT), average hemoglobin content in erythrocytes (MSNS), sodium (Na), potassium (K), calcium (Ca), chlorine (Cl), phosphates (F), creatinine (Kr), calcium in urine (Caur) and others. As examples in Table 1 and Table 2 the results obtained in patients with normal indicators of ionized Ca (Cai; Table 1) and neutrophils (NEUT; Table 2) by ERP. This fact testified to the high functional activity of the selected parameter in the complex of the formation of intersystem connections, despite its «normal» absolute value in the analysis.

At the same time, the methodology allowed not only to assess the significance of the influence of each indicator on the selected panel of ratios (CC) as a whole (integral panel), but also to compare the features of its changes between the determined analytes [1,2], which made it possible to «concretize» the values of participation in the formation of the «final» complex of connections of laboratory parameters of all determined parameters, on the basis of which to build a reasonable paradigm for the formation of fixed deviations in individual cases. It can be assumed that in these personalized observations (the high influence of one or another complex of connections on the final structure of the ratios of selected laboratory parameters), despite the preservation of the absolute values of the determined data within the reference values, there is a high intensity of a specific adaptive-adaptive reaction corresponding to its significant predominance over others, which, ultimately, with a sufficiently long implementation, it can acquire pathological features and can be considered as «preclinical» signs of a particular disorder.

Table 1 – The balance of influence (CC) of the factors determined in «maintaining» the normal value of ionized calcium (Cai) in personal observations in the formation of the electrolyte ratio panel (ERP)

№	№20	№17	№28	№65
Cai mmol/L	1,27	1,25	1,20	1,21
	Cai CC ERP	Cai CC ERP	Cai CC ERP	Cai CC ERP
	0,96	0,81	0,93	0,88
Cai	1,00	1,00	1,00	1,00
Ca tot	0,82	-0,26	0,94	0,91
Cai, %	0,98	0,82	-0,92	0,99
F	0,65	-0,34	-0,83	0,77
B-cross Laps	0,82	0,50	-0,95	-0,96
TP1NP	-0,85	0,23	0,91	-0,92
VitD	0,82	-0,36	0,91	-0,95
PTH	-0,87	-0,13	-0,93	0,94
pH ur	-0,83	0,50	0,94	-0,22
Ca ur	0,91	0,37	-0,94	-0,93
WBC	-0,91	-0,29	0,96	0,89
NEUT, %	0,92	0,65	-0,96	0,95
NEUT	0,91	0,25	0,96	0,90
LYMPH, %	-0,92	-0,56	-0,92	-0,95
LYMPH	-0,91	-0,55	-0,88	0,91
MONO, %	-0,89	-0,73	-0,94	-0,94
MONO	-0,89	-0,76	-0,92	-0,95
EO, %	-0,92	-0,85	0,96	-0,97
EO	-0,92	-0,75	0,98	-0,98

№	№20	№17	№28	№65
BASO, %	-0,92	-0,74	0,93	-0,98
BASO	-0,91	-0,59	0,95	-0,71
Na	-0,10	-0,94	-0,99	0,89
K	0,82	0,88	0,85	-0,27
Cai	1,00	1,00	1,00	1,00
Lact	-0,97	-0,95	-0,97	-0,97
ALAT	0,94	-0,84	-0,94	0,94
ASAT	0,88	0,95	0,92	0,90
Bil tot	0,90	-0,85	-0,85	-0,87
Bil rec				
Pr tot	-0,86	0,92	0,95	-0,90
Alb	-0,84	-0,95	-0,99	0,11
chol	-0,93	0,90	0,97	0,96
Cr	-0,92	-0,81	-0,73	-0,75
Ca tot	0,82	0,91	0,94	0,91

According to the used method of visualization of multidimensional relationships, the CC reflects the positive impact of the growth of the indicator on the ERP in the balance of its formation in individual cases. Hence, a positive value of CC corresponds to an increase in the influence of this analyte on the final structure of the ERP, and a high negative value indicates its opposite effect.

Table 1 provides examples of structurally different Cai-associated relationships in observations with normal absolute Cai values. Thus, the value of the functional influence of Cai on the integral PSE exceeded CC: +0.8, which corresponded to the degree of conjugation of more than 64%, thereby indicating the decisive role of the structure of Ca-associated bonds in the formation of the final ERP. At the same time, the Cai-associated complex in personal observations differed significantly from case to case, both in terms of the influence of biochemical parameters and leukocyte subpopulations.

Thus, the results of individual observations presented in Table 1 indicate the existence of various complex mechanisms in maintaining normal values of Cai and are characterized by a certain individual structure of biochemical and hematological indicators interconnected with each other.

Table 2 – The balance of influence (CC) of the determined factors against the background of normal neutrophil indicators in personal observations in the electrolyte ratio panel (ERP)

№			№ 20			№ 66			№ 65			№ 31
Indicators	M	G	Absolut	NEUT	Absolut	NEUT	Absolut	NEUT	Absolut	NEUT	Absolut	NEUT
Integral				0,93		0,95		0,91		0,94		
NEUT 10 ⁹ , mmol/L	3,2	1,45	2,4	1	2,9	1	2,8	1	2,4	1		
NEUT, %	44,2	10	21,2	0,97	46,5	-0,86	38,5	0,97	47,7	0,97		
MONO, %	5,2	2,1	4	-0,96	1,7	-0,99	2,6	-0,9	4	-0,92		
MONO 10 ⁹ , mmol/L	0,37	0,2	0,456	-0,95	0,11	-0,97	0,19	-0,87	0,2	-0,88		
Cai, mmol/L	1,2	0,06	1,27	0,91	1,2	0,94	1,21	0,9	1,12	-0,93		
Ca tot, mmol/L	2,4	0,09	2,66	0,91	2,45	0,97	2,43	0,95	2,42	-0,9		
F mmol/L	1,6	0,2	2,1	0,88	1,74	-0,94	1,58	0,91	1,66	-0,79		
AF	197	128,4	304,6	-0,93	263	-0,95	183	-0,91	168	-0,87		
Ca ur mmol/L	2,9	5,3	3,0	0,92	6,43	-0,87	1,39	-0,92	2	-0,94		
pH ur	5,7	0,74	6	-0,93	6,5	0,98	6,5	0,46	5	0,01		
Na	139,4	10,66	136	-0,30	141	-0,92	139	0,83	144	0,88		
K	4,56	0,453	4,8	0,92	4,9	0,86	5	-0,46	4,6	0,84		
Chol.	4,41	0,941	4,7	-0,97	4,07	0,96	5,75	0,92	5,14	0,86		
Kr	47,66	19,7	21	-0,81	60,5	-0,71	49,3	-0,74	36,2	-0,77		

In Table 2 we can see the indicators in which the absolute value of neutrophils is within the normal range. At the same time, highly significant distinctive associations of the influence of neutrophils (NEUT) with the influence on ERP of other indicators determined in personal observations are recorded.

Using the examples of the tables presented above, we see that even when the value of the target indicator is normal, the configuration of the ratio of the mutual influence of various indicators may differ significantly. The ability to establish unambiguous links between certain

laboratory indicators is becoming particularly relevant in connection with the latest research by Russian [3,4], and foreign authors. These studies show that the same biologically active element (hormone, cell) can exhibit different properties in different people [5]. For example, parathyroid hormone can be to slow down (the classic effect), and to stimulate the formation of bone tissue. Neutrophils, on the other hand, can have both a classic pro-inflammatory effect and not take part in the process or even inhibit inflammation.

Conclusion. Taking into account all the above, it is possible to draw a general conclusion about the relevance and prospects of the development and implementation of an expert-analytical approach in the analysis of individual laboratory data, as an auxiliary method that significantly increases the informativeness of the obtained research results.

THEMATIC HEADINGS

76.03.02. Medicine and healthcare. Medical and biological disciplines. Common problems

REFERENCES

1. Emanuel V. L. Laboratory diagnostics of kidney diseases. Ed. 2nd. Saint- Petersburg, Tver: Triad, 2006. P. 190-226. (in Russ).
2. Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arsenyev N. A. A new approach to the development of methods of personalized expert analysis of laboratory data // Medical advice. 2019. N 6. P. 164-168. (in Russ).
3. Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arsenyev N. A. Additional possibilities of using computer technologies in expert analysis of laboratory data // Medical alphabet. 2021. N 41. P. 34-40. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-34-40>. (in Russ)
4. Solomennikov A. V., Bogdanova S. L., Tyukavin A. I., Arseniyev N. A. Improvement of information in determination of N-telopeptide of type 1 collagen molecules in complex of indicators of water-electrolyte metabolism // Medical Alfabet. 2022. N 19. P. 22–27. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-19-22-27>. (in Russ)
5. Solomennikov A.V., Bogdanova S. L., Tyukavin A. I., Arseniyev N. A. Functional relation of parathyroid hormone and blood monocyte dynamics in personalized analysis on bone metabolic parameters with the use of an expert // International Research Journal Vol. 8 (122) DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.122.114>. (in Russ)

SUMMARY

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКСПЕРТНО-АНАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ В МЕДИЦИНЕ

Барыкина А.А., студ. 2 курса

Научные руководители: **Соломенников А.В.**, д.м.н., профессор кафедры физиологии и патологии
(Author ID: 440707 SPIN-код: 2255-5204),

Бобышева Т.В., старший преподаватель, НОЦ иностранных языков и межкультурной коммуникации
(SPIN-код: 9517-2741)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14

E-mail: aleksandra.barykina@spcpu.ru

В настоящее время происходит бурное развитие различных медицинских технологий, направленных на качественную и быструю помощь населению. В связи с этим особое внимание уделяется новым методам диагностики, так как при правильном применении они могут помочь выявить заболевание до его проявления и своевременно начать терапию.

Ключевые слова: лабораторные показатели, многомерные связи, экспертный анализ, ранняя диагностика, многомерные связи, панель соотношения электролитов, нейтрофилы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эмануэль В. А. Лабораторная диагностика заболеваний почек. Изд. 2-е. Санкт-Петербург, Тверь: Триада, 2006. С. 190-226.
2. Соломенников А. В., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Новый подход к разработке методов персонализированного экспертного анализа лабораторных данных // Медицинский совет. 2019. N 6. С. 164-168.
3. Соломенников А. В., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Дополнительные возможности использования компьютерных технологий в экспертном анализе лабораторных данных // Медицинский алфавит. 2021. N 41. С. 34-40. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-34-40>.
4. Соломенников А. В., Богданова С. Л., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Повышение информативности определения N-тelopeптида молекул коллагена I типа в комплексе показателей водно-электролитного обмена // Медицинский алфавит. 2022. N 19. С. 22–27. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-19-22-27>.
5. Соломенников А. В., Богданова С. Л., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Функциональная связь динамики паратиреоидного гормона и моноцитов крови при персонализированном анализе показателей костного обмена с использованием экспертно-аналитической системы // Международный научно-исследовательский журнал. 2022. Т. 8. N 122. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.122.114>

RECENT DEVELOPMENTS IN CHEMISTRY AND PHARMACOLOGY OF SALICYLANILIDES (REVIEW)

Vasendin M.I., 1st year master student

Scientific advisor: **Dudarev V. G.**, associate prof., Ph. D. (chemistry),
Department of Chemical Technology of Medicinal Substances
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: vasendin.maksim@spcpcu.ru

The article reviews various salicylanilide derivatives synthesized over the last decade. The synthetic pathways, pharmacological activity and structure-activity relationship of new salicylanilides are considered. The article also discussed the prospects of this class of compounds.

Keywords: *Salicylanilides, antimycobacterial activity, carbamates, structure-activity relationship, adenoviruses.*

Salicylanilides are organic compounds that result from the coupling of a salicylic acid and an aniline. This is a very extensive group of compounds originally developed as fungicides for topical use and as antimicrobial agents in soap in the middle of the last century. Later, halogenated salicylanilides were used in both human and veterinary medicine as molluscicides and effective anthelmintic drugs such as niclosamide, rafoxanide or closantel (Figure 1).

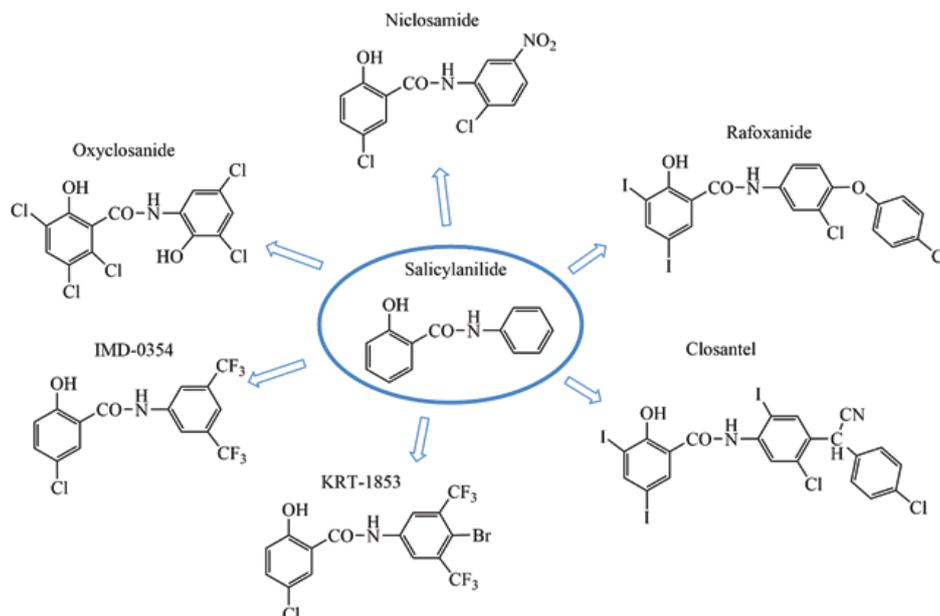


Figure 1. Structures of currently used salicylanilides and new substances investigated for their potential anticancer properties

Nevertheless, for many years, salicylanilides have been investigated for their diverse biological effects including antiviral [1], antimycobacterial [2-7] and antifungal [8] activity. Gradually, further studies have significantly expanded the spectrum of salicylanilide effects including the primary evidence of potential anti-inflammatory action, but above all, the evidence of anticancer activity [9]. These studies are of great interest and are very promising, since not only new salicylanilides but well-known substances with a known method of production may be subject for the search of new drugs. Substitution of a hydrogen in amide or salicylic rings leads to substituted anilides showing different activity. The aim of this review is to summarize the current knowledge about the potential effects of the salicylanilides, to describe their expected mechanisms of activity and to conclude the structural requirements for such effects.

Anticancer activity.

Over the past two decades, a number of studies have demonstrated the potential of antitumor activity in the group of anthelmintic drugs, among which salicylanilides were shown to induce cytotoxic or cytostatic effects *in vitro* or *in vivo* and some salicylanilides even underwent clinical trials. Until now, a number of assumed mechanisms of salicylanilides' anticancer effects have been described. For many years, salicylanilides have been known to be uncouplers of oxidative phosphorylation, but later studies suggested that mitochondrial uncoupling could be also responsible for their anticancer activity. Compounds with salicylanilide scaffold were also shown to inhibit tyrosine kinase of epidermal growth factor receptor, most likely by competition with adenosine triphosphatase for binding at the catalytic domain of tyrosine kinase [9]. Finally, many salicylanilide anthelmintics were recently proven to inhibit diverse signaling pathways in cancer cells, thus inducing cell growth arrest, apoptosis, autophagy, etc. in diverse tumor cell types. Nowadays, not only niclosamide but also other salicylanilides or structurally related compounds

are intensively studied for their promising anticancer properties, and alongside niclosamide, nitazoxanide is already being included in cancer clinical trials. [9] Structures of such salicylanilides are shown in Figure 1.

Antifungal activity.

Mycoses have become an important public health issue because of the increasing number of immunocompromised patients and nosocomial infections [8, 9]. Some of these infections are difficult to treat with established antimicrobial drugs. Fungal diseases of plants and people are widespread in the world, which determines the development and creation of such medicines. The search for antibacterial and antifungal agents, especially those with innovative mechanisms of action, should bring novel compounds. The article [8] discusses new derivatives of salicylanilides with possible antifungal activity. The structure of the synthesized derivatives is shown in Figure 2.

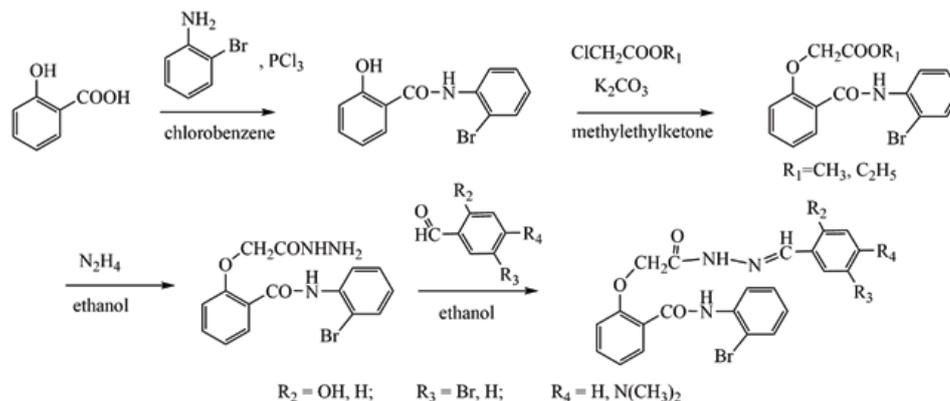


Figure 2. Synthesis of a novel N-(2-bromophenyl)-2-hydroxybenzamide derivatives with antifungal activity

To assess antifungal activity, all synthesized compounds were tested in vitro against two phytopathogenic fungi and one yeast. The obtained compounds were moderately active against the tested strains of fungi. All derivatives exhibit antifungal activity, but the most active were N-(2-bromophenyl)-2-hydrazinocarbonylmethoxy benzamide and 2-(5-bromo-2-hydroxybenzylidenehydrazinocarbonylmethoxy)-N-(2-bromophenyl)-benzamide. Further studies may be associated with conducting preclinical trials with more serious verification.

Alzheimer's disease.

Acetylcholine (ACh) represents the neurotransmitter capable to interact with muscarinic or nicotinic receptors. Degeneration of the cholinergic projection from the nucleus basalis Meynerti and the deficiency of ACh belong to the pathological features related to Alzheimer's disease (AD), the most frequent dementia. AD is characterized basically by a progressive deterioration in cognition, in particular the memory domain, daily functions and behaviour. Based on cholinergic hypothesis, inhibition of acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) in central nervous system (CNS) represents the keystone of current therapy of patients suffering from AD. The cholinergic augmentation improves the symptoms. It is beyond that searching for novel drugs including AChE and BChE inhibitors is an imperative research topic of a high healthcare and socio-economic significance. Moreover, AChE and BChE inhibitors can be used for the treatment of other diseases, not only AD dementia. Carbamate moiety has been proved as a promising pharmacophore for the inhibition of both cholinesterases. The majority of carbamates behave as substrate analogues of ACh. They enter the gorge of AChE where they carbamoylate the serine hydroxyl group of the esteratic site providing a covalent bond being more stable than those resulted from reaction with natural substrate ACh. This carbamoyl-serine complex can be hydrolysed spontaneously slowly (i.e., pseudo-irreversible inhibition). However, carbamates can produce also non-covalent competitive inhibition. The synthesis of salicylanilides with carbamate moiety and evaluation of their activity as AChE inhibitors was carried out in [10-12]. Figure 3 shows a scheme for the synthesis of new salicylanilide carbamates.

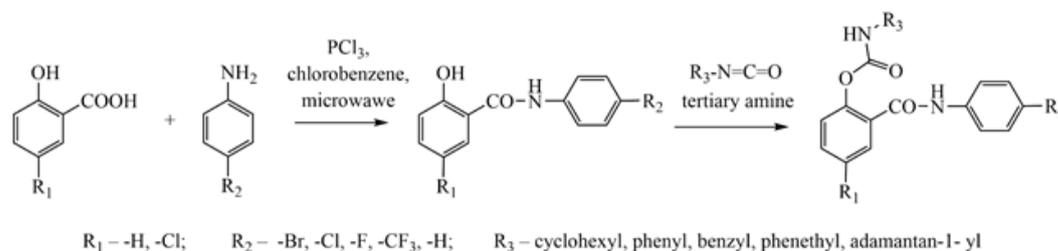


Figure 3. Synthesis of salicylanilide N-monosubstituted carbamates

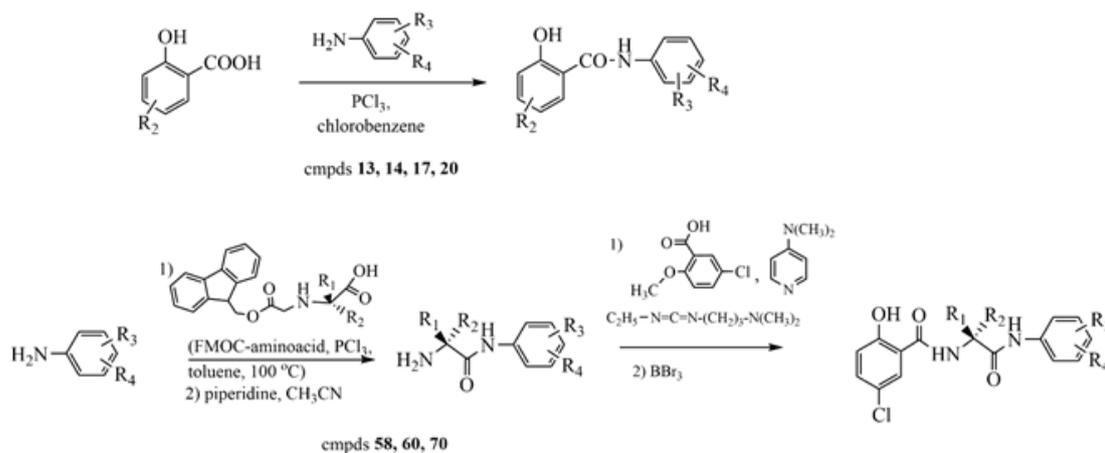
Synthesized 4-chlorophenyl-N-substituted carbamates showed mild to moderate inhibition of both cholinesterases in micromolar concentrations. Several important structure-activity relationships were identified. To point out, neither the halogenation of the salicylanilide nor the presence of 2-phenylcarbamoyl moiety is required for the potent inhibition of AChE. The derivatives of N-(4-bromophenyl)-5-chloro-2-hydroxybenzamide caused a more efficient inhibition of both cholinesterases. The presented data can stimulate subsequent research in order to find more powerful N-monosubstituted carbamates and also for further optimization.

Antiviral activity.

Human adenoviruses (HAdV) are shell-less viruses with an icosahedral capsid, which contains a linear and double-stranded DNA genome, distributed worldwide. HAdV can cause a wide range of clinical diseases, including acute upper respiratory tract disease, conjunctivitis, gastroenteritis, hepatitis, myocarditis and pneumonia. For the treatment of HAdV infections in patients with weakened immunity, acyclic nucleoside phosphonates [13-14] (Cidofovir) are the most common. Cidofovir exhibits broad antiviral activity against all types of HAdV, but has low oral bioavailability, a long half-life from blood plasma and significant nephrotoxicity. Therefore, the active search for new antiviral drugs continues.

In [1] a series of salicylamide derivatives was synthesized to identify inhibitors of HAdV infection. To obtain salicylanilides, various derivatives of benzoic acids were combined with various anilines in the presence of PCl_3 in organic solvents, followed by demethylation of BBr_3 and obtaining the corresponding products (Figure 4).

Starting with niclosamide, a simple study of the effect due to its antiviral activity was carried out by replacing substituents in its two phenyl rings. Replacing 2'-Cl with 2'-F (compd **11**) resulted in an 11-fold increase in activity and an improvement in the selectivity index, at the same time leading to increased cytotoxicity. Removal of the 2'-Cl-group of niclosamide gave compound **13** with increased activity and selectivity index. Compound **14** with a fragment of 2'-Cl-4'- CF_3 -aniline demonstrated significantly increased activity ($\text{IC}_{50} = 0.08$ microns) and reduced cytotoxicity ($\text{CC}_{50} = 35.0$ microns), which led to a high selectivity index ($\text{SI} = 437.5$). It is noteworthy that compound **17** with the 3'-F-5'- CF_3 -aniline part had improved activity against HAdV ($\text{IC}_{50} = 0.18$ microns); meanwhile, it demonstrated significantly reduced cytotoxicity ($\text{CC}_{50} = 120.0$ microns) with a high selectivity index ($\text{SI} = 666.7$). These studies described above have shown that the introduction of fluoro- and trifluoromethyl groups into the corresponding positions on the aniline ring favorably affects antiviral activity. Taking into account their powerful activity and low cytotoxicity, the effect of substitution on the salicylic ring was studied while preserving the 3'-F-5'- CF_3 -aniline part of compound **17**. It turned out that the removal of the 2-OH group led to a significant loss of activity. These results indicate that the 2-phenolic hydroxyl group in the salicylic portion is necessary to maintain anti-HAdV activity. Then the effect of the amide linker on the region was investigated. A series of 15 compounds were developed, synthesized and evaluated, including a number of derivatives of N-benzylsalicylamide. Disubstituted benzylamine derivatives were more potent than monosubstituted benzylamine derivatives. Difluorosubstituted compounds reduced the activity, especially of the 3,4-difluorosubstituted derivative, without inhibition of HAdV, which contradicts the trend observed earlier. Amino acid linkers are widely used to regulate flexibility and improve the pharmacokinetic profiles of compounds with two aromatic rings connected by a simple amide bond. A series of 12 molecules was synthesized to study the effect of the introduction of various α -amino acid linkers. Compound **58** with (S)-isopropyl substitution demonstrated strong activity ($\text{IC}_{50} = 0.45$ microns) similar to niclosamide, with reduced cytotoxicity ($\text{CC}_{50} = 200$ microns) and significantly improved selectivity index ($\text{SI} = 444.4$). Compound **60** with (R)-benzyl substitution also demonstrated improved activity ($\text{IC}_{50} = 0.30$ microns) and reduced cytotoxicity. Compound **70** with L-valine linker showed high activity ($\text{IC}_{50} = 0.68$ microns) and lower cytotoxicity ($\text{CC}_{50} = 174.5$ microns) compared to compound **58** with a high selectivity index ($\text{SI} = 256.0$). Using the same *in vitro* analysis protocols as with niclosamide, it was demonstrated that antiviral activity and the safety of the considered niclosamide derivatives is significantly higher than that of cidofovir ($\text{IC}_{50} = 24.06$ $\text{CC}_{50} = 50.06$ microns; $\text{SI} = 7.5$), the drug of current choice for the treatment of HAdV infections. According to the results of the study, compounds with a high selectivity index **13**, **14**, **17**, **20**, **58**, **60**, and **70** were selected for further evaluation. Their structures are shown in Figure 4.



compd	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
13	OH	H	Cl	H	H	NO ₂	H
14	OH	H	Cl	Cl	H	CF ₃	H
17	OH	H	Cl	H	F	H	CF ₃
20	OH	Cl	H	H	F	H	CF ₃
58	OH	i-Pr	H	Cl	H	NO ₂	H
60	OH	H	Bn	Cl	H	NO ₂	H
70	-NH-SO ₂ -	i-Pr	H	Cl	H	NO ₂	H

Figure 4. The synthetic pathway and structure of new salicylanilides with high antiviral activity

Among the obtained compounds nine (13, 14, 17, 20, 58, 60, and 70) showed improved activity against HAdV compared to niclosamide. The next step in the development of these new antiviral drugs will be a further comprehensive assessment of their effectiveness and safety of viral infections in an animal model, as well as the exact ways of their application in potential clinical practice.

Antimycobacterial activity.

In the last few years, tuberculosis, caused by *Mycobacterium tuberculosis*, has again become one of the most dangerous and lethal infectious diseases worldwide. Despite the use of various drugs, clinical strains of *M. tuberculosis* show resistance to various anti-tuberculosis drugs. [15] A particularly dangerous strains are resistant to at least rifampicin and INH (isoniazid), the first line and most powerful antitubercotics, and also resistant to any fluoroquinolone and to at least one of the three injectable drugs kanamycin, capreomycin and amikacin. In addition, antitubercotic drugs have a number of side effects, such as hepatotoxicity, skin reactions, gastrointestinal and neurological disorders. [16] The need for new antitubercotics, especially ones with a new mode of action, demands intensive search for new compounds. Salicylanilides could fit this description, as they act on the bacterial two component system, which is not found in animal cells and is not a target for any current antitubercotic drugs. To date, a number of salicylanilide derivatives have been developed with proven activity against *M. tuberculosis* (Mtb). [2, 17] It is suggested that salicylanilides affect many targets, showing their antimicrobial properties. Some studies in the field of new anti-tuberculosis drugs have shown that antimycobacterial activity is possible due to the presence of a nitro group. [3] Therefore, it is possible to study salicylanilides containing nitro groups. The paper [4] describes the effect of the introduction of a nitro group into the salicylic part of salicylanilide. A series of anilides with different positions of the nitro group in the salicylic fragment was synthesized. The synthesized compounds were evaluated for their antimycobacterial activity against Mtb and found that they have activity in the low micromolar range. It was also found that the most preferred position of the nitro group is position 4 of the salicylic part, followed by position 5, whereas position 3 of the salicylic part was the least preferred. The structures of the obtained anilides are shown in Figure 5.

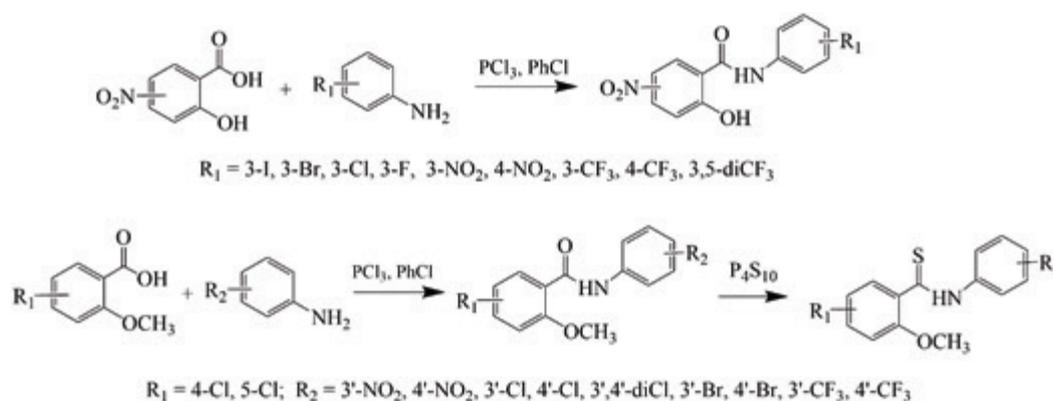


Figure 5. Structure of nitrosalicylanilides with antimycobacterial activity

According to the findings, 4-nitrosalicylanilides may be potential candidates for further development and research, as well as their modification by obtaining their 4-substitutedbenzoates to improve solubility and activity.

The article [5] presents newly synthesized phenolic N-monosubstituted carbamates, derivatives of salicylanilides and 4-chlorophenol as potentially antimycobacterial agents. The new carbamates were obtained by reaction with isocyanates in the presence of 1 eq. triethylamine in dry acetonitrile. For the analysis of biological activity, halogenated and non-halogenated anilides, as well as anilides containing the $-\text{CF}_3$ group, were selected as substituents. The obtained compounds proved to be active against various Mtb strains, while not possessing cytotoxicity. In general, some of the carbamates may represent attractive antimycobacterial molecules for future research, especially in relation to drug-resistant Mtb. In this case, compounds containing a substituted group $-\text{CF}_3$ and 4-chlorophenyl carbamates showed high activity.

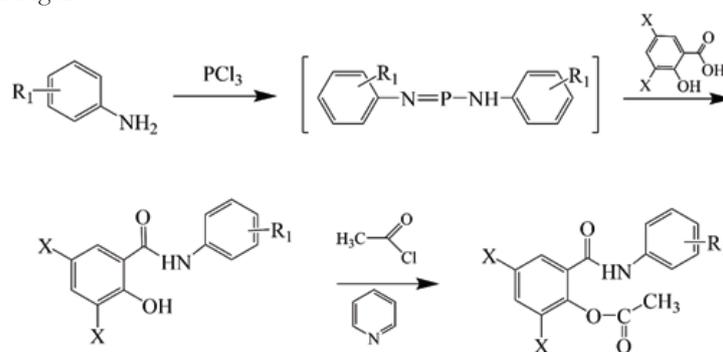
In the article [6], other derivatives of salicylanilides are considered as possible antimycobacterials. Not only salicylamides were synthesized, but also salicylthioamides containing 2-hydroxy-2-methoxy groups instead of 2-hydroxy to study their activity with various substituents. The structure of the resulting compounds is shown in Figure 5. Well-known methods were used to obtain the compounds: reaction of substituted 2-methoxybenzoic acid with the corresponding aniline in the presence of PCl_3 and chlorobenzene as a solvent and thionation with P_4S_{10} in pyridine as a solvent. All compounds showed activity in vitro against all tested strains. In general, thioamides were more effective than amides. However, the introduction of a 2-methoxy group into the molecule instead of 2-hydroxy- reduces activity, and cytotoxicity in vitro did not improve. The best compound in the cytotoxicity analysis was 4,3,4'-trichlorothioamide. In the thiobenzanilides, slightly higher activity against atypical strains of *Mycobacterium* was found for compounds having Cl, Br or CF_3 groups on the aniline and a 5-Cl substitution on the acyl aromate. Conversely, the activity of the thioamides against *M. tuberculosis* was better if the Cl was in position 4 in the acyl part of the molecule.

The article [7] considers salicylanilides carbamates containing alkyl substituents as possible antibacterial, including antimycobacterials. A series of twenty-one N-alkyl carbamate salicylanilide was evaluated for their antibacterial activity against clinical strains of *S. aureus*. These compounds seem to be promising candidates as antibacterial agents with high activity. 4-Chloro-2-(3,4-dichlorophenylcarbamoyl)-phenylbutyl carbamate and 4-chloro-2-(3,4-dichlorophenyl carbamoyl)-phenylethylcarbamate turned out to be the most active compounds. The bacteriostatic activity is influenced especially by the lipophilicity of the

compounds, and the bactericidal effect of these membrane-disrupting agents shows good correlation with their surface activity. It can be concluded that the hydrophobic tail is important for causing membrane damage, suggesting a detergent-like mode of action, that is combined, after permeation of the compound through bacterial cell, with binding to proliferative enzyme systems. With an increase in alkyl chains, the activity of compounds decreases, which may be due to their limited solubility.

Anthelmintic activity.

Over past decades, the Chemical and Pharmaceutical University has been conducting research on synthesis of new anthelmintic salicylanilides. As a result of studying the activity and toxicity of a number of new halogenated salicylanilides [18-21], it was found that they were more effective than the most common human anthelmintic Phenasal. Amides containing chlorine atoms in a fragment of salicylic acid are more active than those containing bromine atoms. Replacement of the methyl group with an alkoxy group in the arylamine fragment leads to a decrease in acute toxicity and to an increase in anthelmintic activity. It was found that acetylation of the phenolic hydroxyl of arylsalicylamides also leads to a decrease in acute toxicity. The structure of the studied compounds (**a-e**) is shown in Figure 6.



compd	R ₁	R ₂
a	3,5-Br	3,4-Cl
b	3,5-Br	4-CH ₃
c	3,5-Br	3-Cl, 4-CH ₃
d	3,5-Cl	3,4-Cl
e	3,5-Cl	3-Cl, 4-CH ₃

Figure 6. Synthesis of a novel halogenated salicylanilides with increased anthelmintic activity

The obtained data will allow us to continue the study of the new compounds, optimizing the methodology for conducting a broad analysis on animals and humans.

Conclusion. Thus, over the past decades, new scientific data have been emerging on the diverse activity of salicylanilides, which were originally synthesized as anthelmintic drugs. These types of activity include antifungal, antimycobacterial, antiviral, anticancer and others. The need for these studies is the worldwide prevalence of cancer, various infectious diseases and helminthoses. Some new synthetic pathways of salicylanilides were investigated, such as carbamates, thionated derivatives and aminoacids linkers. The main attention is paid to the development of structural-active relationships in new series of synthesized compounds and the selection of leading candidates. It is noteworthy that at the facilities of the Chemical and Pharmaceutical University new original anthelmintic drugs are being developed.

REFERENCES

- Xu J., Berastegui-Cabrera J., Chen H., Pacho J., Zhou J., Sanchez-Céspedes J. Structure–Activity Relationship Studies on Diversified Salicylamide Derivatives as Potent Inhibitors of Human Adenovirus Infection // *J. Med. Chem.* 2020. Vol. 63 (6). P. 3142–3160. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01950.
- Krátký M., Vinšová J., Novotná E., Stolaříková J. Salicylanilide pyrazinoates inhibit in vitro multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains, atypical mycobacteria and isocitrate lyase // *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2014. N 53. P. 1-9. DOI:10.1016/j.ejps.2013.12.001.
- Phelelisiwe S. D., Lesetja J., Jordaan A., Omobolanle J. J., Tendamudzimu T., Digby F. W., Richard M. B. Easily accessed nitroquinolones exhibiting potent and selective anti-tubercular activity // *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2021. N 213. P. 113-118. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113207.
- Paraskevopoulos G., Krátký M., Mandíková J., Trejtnar F., Stolaříková J., Pávek P., Besra G., Vinšová J. Novel derivatives of nitro-substituted salicylic acids: Synthesis, antimicrobial activity and cytotoxicity // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2015. Vol. 22(23). P. 7292-7301. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.10.029.
- Kratký M., Jandourek O., Baranyai Z., Novotna E., Stolarikova J., Bosze S., Vinsova J. Phenolic N-monosubstituted carbamates: Antitubercular and toxicity evaluation of multi-targeting compounds // *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2019. N 181. P. 349-361. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111578.
- Kozic J., Novotná E., Volková M., Jstolaríková J., Trejtnar F., Vinšová J. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of 2-methoxybenzanilides and their thioxo analogues // *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2012. N 56. P. 387-395. DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.07.044.

7. Zadrzilova I., Masarikova M., Pospisilov S., Imramovsk A., Monreal Ferriz J., Vinsova J., Cizek A., Jampilek J. Salicylanilide carbamates: Promising antibacterial agents with high in vitro activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. N 77. P. 197-207. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.06.009.
8. Ioana M., Ienascu C., Balaes T., Petre C., Oana Pop R., Cata A., Nela Stefanut M., Albu P., Poenaru M. Novel N-(2-bromophenyl)-2-hydroxy-benzamide Derivatives with Antifungal Activity // *Rev. Chim. (Bucharest)*. 2018. Vol. 69 (7). P. 1876-1880.
9. Kauerova T., Pérez-Pérez M. J., Kollar P. Salicylanilides and Their Anticancer Properties // *International Journal of Molecular Science*. 2023. Vol. 24 (2). P. 1728-1736. DOI: 10.3390/ijms24021728.
10. Horáková E., Drabina P., Brož B., Štěpánková Š., Vorčáková K., Královec K., Havelek R., Sedlák M. Synthesis, characterization and in vitro evaluation of substituted N-(2-phenylcyclopropyl)-carbamates as acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*. 2016. Vol. 31 (3). P. 173–179. DOI: 10.1080/14756366.2016.1212193.
11. Pejchal V., Štěpánková Š., Pejchalová M., Královec K., Havelek R., Růžičková Z., Ajani H., Lo R., Lepšík M. Synthesis, structural characterization, docking, lipophilicity and cytotoxicity of 1-[(1R)-1-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)-ethyl]-3-alkyl carbamates, novel acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase pseudo-irreversible inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2016. Vol. 24 (7). P. 1560-1572. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.02.033.
12. Krátký M., Štěpánková Š., Vorčáková K., Vinšová J. Investigation of salicylanilide and 4-chlorophenol-based N-monosubstituted carbamates as potential inhibitors of acetyl- and butyrylcholinesterase // *Bioorganic Chemistry* 2018. N 80. P. 668-673. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.07.017.
13. Toth K., Spencer J. F., Ying B., Tollefson A. E., Hartline C. B., Richard E. T., Fan J., Lyu J., Kashemirov B. A., Harteg C., Reyna D., Lipka E., Prichard M. N., McKenna C. E., Wold W. S. M. USC-087 protects Syrian hamsters against lethal challenge with human species C adenoviruses // *Antiviral Res*. 2018. Vol. 153. P. 1–9.
14. Martínez-Aguado P., Serna-Gallego A., Marrugal-Lorenzo J., Gomez-Marín, I., Sanchez-Cespedes J. Antiadenovirus drug discovery: potential targets and evaluation methodologies // *Drug Discovery Today*. 2015. Vol. 20 (10). P. 1235–1242. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.07.007.
15. Acosta C.D., Dadu A., Ramsay A., Dara M. Drug-resistant tuberculosis in Eastern Europe: Challenges and ways forward // *Public health action*. 2014. Vol. 4 (2). P. 3-12. DOI: 10.5588/pha.14.0087.
16. Frieden T. R., Sterling T. R., Munsiff S. S., Watt C. J., Dye C. Tuberculosis // *Lancet*. 2003. Vol. 362 (9387). P. 887- 899. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14333-4.
17. Vinšová J., Kozič J., Krátký M., Stolaříková J., Mandíková J., Trejtnar F., Buchta V. Synthesis and Biological Activity of New Salicylanilide N, N-Disubstituted Carbamates and Thiocarbamates // *Bioorg. Med. Chem*. 2014. Vol. 22 (11). P. 728-737. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.05.064.
18. Sevbo D. P., Malakhova A. Y., Kuklin V. N. Synthesis, structure of arylsalicylamides with anthelmintic activity // *Butlerov Communications*. 2017. Vol. 51 (9). P. 115-124. (in Russ)
19. Gitsu G. A., Safarova A. Ya., Mikhailitsyn F. S., Dudarev V. G., Trusov S. N. Comparative evaluation of the antihymenolepidosis activity of a number of chlorine and bromine derivatives of salicylanilides // *Medical parasitology and parasitic diseases*. 2015. N 1. P. 42-43. (in Russ)
20. Malakhova A. Yu., Kuklin V. N. Synthesis of aryl salicylamides with anthelmintic activity // *Butlerov Communications*. 2017. Vol. 49 (3). P. 58-70. (in Russ)
21. Dudarev V. G., Fridman I. A., Sevbo D. P., Trusov S. N., Gitsu G. A. Mikhailitsyn F. S. Tetrabromosubstituted salicylanilides. The compound MST-41. Preparation and antihymenolepidosis activity // *Medical parasitology and parasitic diseases*. 2015. N 4. P. 30-32. (in Russ)

SUMMARY

ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ХИМИИ И ФАРМАКОЛОГИЯ САЛИЦИЛАНИЛИДОВ (ОБЗОР)

Васендин М.И., магистрант 1 курса

Научный руководитель: **Дударев В.Г.**, доцент, к.т.н. (химия)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, ул. Попова, 14, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: vasendin.maksim@spcru.ru

В статье рассматриваются различные производные салициланилида, синтезированные за последнее десятилетие. Рассмотрены пути синтеза, фармакологическая активность и зависимость структура-активность новых салициланилидов. В статье также рассматриваются перспективы данного класса соединений.

Ключевые слова: салициланилиды, карбаматы, взаимосвязь структура-активность, аденовирусы, туберкулез, гельминтозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Xu J., Berastegui-Cabrera J., Chen H., Pacho J., Zhou J., Sanchez-Cespedes J. Structure–Activity Relationship Studies on Diversified Salicylamide Derivatives as Potent Inhibitors of Human Adenovirus Infection // *J. Med. Chem*. 2020. Vol. 63 (6). P. 3142–3160. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01950.
2. Krátký M., Vinšová J., Novotná E., Stolaříková J. Salicylanilide pyrazinoates inhibit in vitro multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains, atypical mycobacteria and isocitrate lyase // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014. N 53. P. 1-9. DOI:10.1016/j.ejps.2013.12.001.

3. Phellesiwe S. D., Lesetja J., Jordaan A., Omobolanle J. J., Tendamudzimu T., Digby F. W., Richard M. B. Easily accessed nitroquinolones exhibiting potent and selective anti-tubercular activity // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021. N 213. P. 113-118. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113207.
4. Paraskevopoulos G., Krátký M., Mandíková J., Trejtnar F., Stolaříková J., Pávek P., Besra G., Vinšová J. Novel derivatives of nitro-substituted salicylic acids: Synthesis, antimicrobial activity and cytotoxicity // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 22(23). P. 7292-7301. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.10.029.
5. Krátký M., Jandourek O., Baranyai Z., Novotná E., Stolaříková J., Bosze S., Vinšová J. Phenolic N-monosubstituted carbamates: Antitubercular and toxicity evaluation of multi-targeting compounds // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. N 181. P. 349-361. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111578.
6. Kozic J., Novotná E., Volková M., Jstolaříková J., Trejtnar F., Vinšová J. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of 2-methoxybenzanilides and their thioxo analogues // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012. N 56. P. 387-395. DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.07.044.
7. Zadrzilova I., Masarikova M., Pospisilov S., Imramovsk A., Monreal Ferriz J., Vinšová J., Cizek A., Jampilek J. Salicylanilide carbamates: Promising antibacterial agents with high in vitro activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. N 77. P. 197-207. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.06.009.
8. Ioana M., Ienascu C., Balaes T., Petre C., Oana Pop R., Cata A., Nela Stefanut M., Albu P., Poenaru M. Novel N-(2-bromophenyl)-2-hydroxy-benzamide Derivatives with Antifungal Activity // *Rev. Chim. (Bucharest)*. 2018. Vol. 69 (7). P. 1876-1880.
9. Kauerova T., Pérez-Pérez M. J., Kollar P. Salicylanilides and Their Anticancer Properties // *International Journal of Molecular Science*. 2023. Vol. 24 (2). P. 1728-1736. DOI: 10.3390/ijms24021728.
10. Horáková E., Drabina P., Brož B., Štěpánková Š., Vorčáková K., Královec K., Havelek R., Sedlák M. Synthesis, characterization and in vitro evaluation of substituted N-(2-phenylcyclopropyl)-carbamates as acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*. 2016. Vol. 31 (3). P. 173–179. DOI: 10.1080/14756366.2016.1212193.
11. Pejchal V., Štěpánková Š., Pejchalová M., Královec K., Havelek R., Růžičková Z., Ajani H., Lo R., Lepšík M. Synthesis, structural characterization, docking, lipophilicity and cytotoxicity of 1-[(1R)-1-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)-ethyl]-3-alkyl carbamates, novel acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase pseudo-irreversible inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2016. Vol. 24 (7). P. 1560-1572. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.02.033.
12. Krátký M., Štěpánková Š., Vorčáková K., Vinšová J. Investigation of salicylanilide and 4-chlorophenol-based N-monosubstituted carbamates as potential inhibitors of acetyl- and butyrylcholinesterase // *Bioorganic Chemistry* 2018. N 80. P. 668-673. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.07.017.
13. Toth K., Spencer J. F., Ying B., Tollefson A. E., Hartline C. B., Richard E. T., Fan J., Lyu J., Kashemirov B. A., Harteg C., Reyna D., Lipka E., Prichard M. N., McKenna C. E., Wold W. S. M. USC-087 protects Syrian hamsters against lethal challenge with human species C adenoviruses // *Antiviral Res*. 2018. Vol. 153. P. 1–9.
14. Martínez-Aguado P., Serna-Gallego A., Marrugal-Lorenzo J., Gomez-Marín, I., Sanchez-Céspedes J. Antiadenovirus drug discovery: potential targets and evaluation methodologies // *Drug Discovery Today*. 2015. Vol. 20 (10). P. 1235–1242. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.07.007.
15. Acosta C.D., Dadu A., Ramsay A., Dara M. Drug-resistant tuberculosis in Eastern Europe: Challenges and ways forward // *Public health action*. 2014. Vol. 4 (2). P. 3-12. DOI: 10.5588/pha.14.0087.
16. Frieden T. R., Sterling T. R., Munsiff S. S., Watt C. J., Dye C. Tuberculosis // *Lancet*. 2003. Vol. 362 (9387). P. 887-899. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14333-4.
17. Vinšová J., Kozic J., Krátký M., Stolaříková J., Mandíková J., Trejtnar F., Buchta V. Synthesis and Biological Activity of New Salicylanilide N, N-Disubstituted Carbamates and Thiocarbamates // *Bioorg. Med. Chem*. 2014. Vol. 22 (11). P. 728-737. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.05.064.
18. Севбо Д. П., Малахова А. Ю., Ку克林 В. Н. Синтез и структура арилсалициламидов с антигельминтной активностью // *Бутлеровские сообщения*. 2017. Т. 51. N 9. С. 115-124.
19. Гицу Г. А., Сафарова А. Я., Михайлицын Ф. С., Дударев В. Г., Трусов С. Н. Сравнительная оценка противогименолепидозной активности ряда хлор- и бромпроизводных салициланилидов // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2015. N 1. С. 42-43.
20. Малахова А. Ю., Ку克林 В. Н. Синтез N-арилсалициламидов с антигельминтной активностью // *Бутлеровские сообщения*. 2017. Т. 49. N 3. С. 58-70.
21. Дударев В. Г., Фридман И. А., Севбо Д. П., Трусов С.Н., Гицу Г. А., Михайлицын Ф.С. Соединения МСТ-41 и МСТ-65. Получение и изучение противогименолепидозной активности // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2015. N 4. С. 30-32.

TRENDS IN ENGLISH LANGUAGE LEARNING OVER THE COURSE OF STUDY AT SPCPU

Vasileva V.M., 2nd year student, Kaprelova A.S., 2nd year student,Panfilov V.Yu., 2nd year student, Shishkina A.S., 2nd year studentSupervisor: Bobysheva T.V., Senior Lecturer at the Scientific and Educational Center
for Foreign Languages and Intercultural Communications (SPIN-код: 9517-2741)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: veronika.vasileva@spcpu.ru, anastasia.kaprelova@spcpu.ru,

vladislav.panfilov@spcpu.ru, anastasiya.shishkina@spcpu.ru

The aim of this work is to investigate the factors allowing to establish the degree of interest of SPCPU students in learning English. According to the results of the questionnaire we were able to determine the trend of changes in the relevance of language learning among students from 1st to 5th years, to study the industries of language use both in professional activities and in everyday life, to consider students' suggestions about improving the quality of English language at the university. The study of the above questions allowed us to conclude that SPCPU students have a good level of language sufficient for their future professional activities.

Keywords: *student teaching, English learning, educational resources, English meaning, professional English, application of English.*

According to a study by the All-Russian Center for the Study of Public Opinion (VTsIOM), 63% of Russians believe that it is important and necessary to know a foreign language. Among those who think so, 75% are residents of Moscow and St. Petersburg, mostly women, as well as people aged 60+ and this is easy to explain.

The opportunity to build a career at a qualitatively different level, linguistic freedom to communicate with foreigners on the Internet and on trips, the prospects of obtaining additional education abroad – all this is much more accessible for those who know languages.

In practice, not all students at the university are equally motivated to learn English. The reasons are different: they do not consider it an important subject of their direction; they doubt that it will be useful in a future profession; self study is difficult. We decided to conduct a study to assess the degree of interest of SPCPU students in learning English, in other words – to determine for what percentage of students at our university English is a hobby, and for which – a necessity for later life, as well as to assess the level of language skills of students. [1]

The aim of this research is to study the factors that determine the level of interest of SPCPU students in learning English.

Methods and materials. In this article we examined the interest and motivation to learn English among students of different courses. With the help of a specially designed questionnaire, affecting questions about different life spheres, we were able to identify common trends in the studying of English by students. According to the results of the received data we analyzed the factors influencing the attitude to the foreign language and its study. Also, the regularities showing the change of interest to the English language depending on the course of study were revealed.

Results and discussion. In the course of our research, we conducted a questionnaire survey among 182 students of all five years of the pharmaceutical faculty of our university, and then analyzed and revealed certain patterns, which we will discuss further.

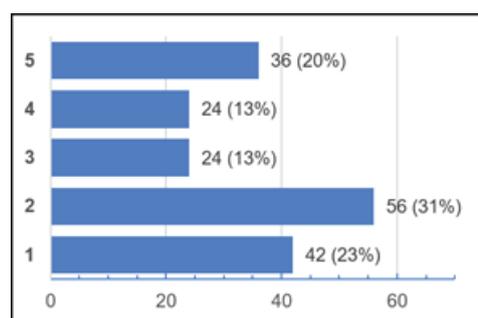


Figure 1. Respondents per year of study

Primarily the students were asked about their interest in learning English. At the same time, 29.7% of respondents answered positively, 34% noted that this question depends on the mood, 19.8% understand the importance and necessity of language learning, so they try to pay due attention to it, and only 16.5% of students said that studying English is not interesting for them. It is worth noting that these statistics turned out to be different for students of different years of study.

The most active interest in learning English was shown by 1st and 3rd year students. The 2nd year students gave ambiguous answers: some of them see it as a necessity, others study the language for their own pleasure. It is worth noting that for many second-year students the desire to study the language is inconsistent and depends on their mood. The interest in the language gradually fades among fourth- and fifth-year students: some stop making time to study completely, others continue studying because they see the language as a necessity. Nevertheless, among senior students there remains a small percentage of those who show a real interest in learning the language.

It is this statistic that prompted us to conduct further research, as the topic of learning English is of real interest and relevance to university students. Further questions will gradually reveal different aspects of language learning by SPCPU students.

When analyzing the time students spend on learning English, we encountered the problem of irregularity. About half of the respondents cannot answer this question unambiguously because their language learning is irregular. The number of hours spent learning English can vary from week to week. It is worth noting that this is not a good phenomenon, as the most important thing in foreign language learning is regularity. The most precise and clear answers were given by 1st and 2nd year students, with first year students devoting more time to it, on average 3-4 hours, whereas 2nd year students study 1-2 hours a week. In general, 36% of respondents said they studied English for 1-2 hours per week. This result can be considered excellent. Finding time for non-compulsory classes during intensive training for a new profession is indeed difficult, but very important.

To the further question about the application of English in life and the purpose of learning it, students of all five years of study gave approximately the same answers. To begin with, it should be noted that the most frequent answers for all students were: «for further education and traveling abroad» and «for general development». As the English course at SPCPU lasts for two years, both first and second year students gave the answer «it's required to pass tests and exams», but the percentage of these answers is low. Third and fourth year students are more focused on further communication and trips abroad. Many undergraduates believe that English is necessary for their future work.

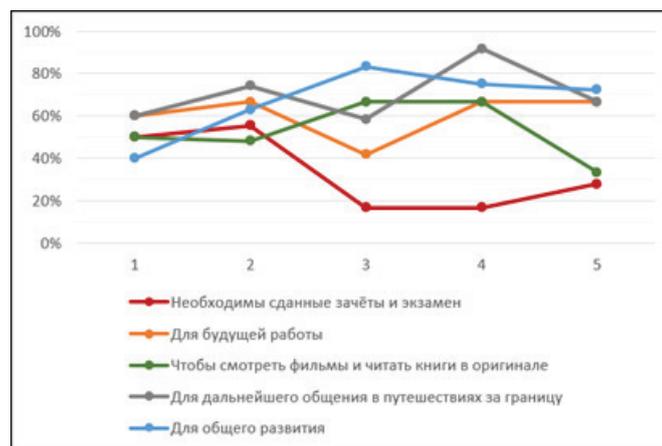


Figure 2. The goals of learning English for students of different courses

The analysis of the answers of students of different years of study revealed a general tendency of learning English and revealed the level of motivation of students. According to the data we can say that the interest in learning English decreases from the first year to the fifth year. The motivation of first and second years students consists in passing tests and exams, while the 3rd, 4th and 5th year students are more focused on further work and communication. Common in the motivation of the students is their general development and desire to read literature and watch films in the original language.

In a further study of the resources that students use to learn English, textbooks, fiction, TV series and music were found to be the leading ones. A small percentage uses games, special applications, social networks and YouTube channels. These methods are good because the student adds to the class, which gives him or her positive emotions, a parallel study of the language. In this way a person both relaxes psychologically, doing what he or she likes, and gets useful and necessary information. Each variant has positive and negative sides. When learning through textbooks and fiction, the student will lack listening skills. When learning a language through soap operas and music, there may be problems in applying grammar and spelling. It is important to note that the learning process must be comprehensive if the student wants to get the most out of what he or she does. [2]

There is another important condition to consider if you want to achieve positive results is to assess your knowledge objectively. Both textbooks, fiction and TV series should be chosen not only on the basis of interests and tastes, but also taking into account your level of knowledge. According to the survey, 27.5% of students lose interest in learning if they encounter a large number of unfamiliar words, while 46% find that they are in the mood for it. Actually, too often being distracted from the text you are interested in, in order to translate it, starts to cause negative emotions, and this has a negative effect on learning. It's important not to be ashamed of your level of English, because striving to improve it is already worthy of respect. [3]

The survey also asked if students use any special techniques for memorizing new words. The results showed that: 54% do not use any algorithm to learn information, 37% are in search of or have already chosen their own technique and 9% have developed their own effective algorithm. Some write out unfamiliar words in a self-written paper dictionary, some prefer to do the same thing electronically, and some are more comfortable meeting a word 15 times and memorizing it 16 times. Each of these methods can be used, but variants with additional memorization and writing out are more effective.

Based on the above data, we have identified the following patterns. For students who use soap operas and music as teaching material, learning English more often depends on their mood, and difficulties with translation of words and understanding the meaning of the text rarely arise. Readers of fiction have the least trouble with new words, but some still have difficulty. Those who use textbooks have more difficulty with new words than others, but they learn regularly and are less dependent on mood. This analysis confirms the need for the integrated approach to learning English mentioned earlier.

An important part of the work is to research students' attitudes towards different English courses. It was found out that more than 57% of the students had taken or would like to take English courses and most of them (73% of respondents) prefer the full-time form of group or individual classes. As a result, we can conclude that the active introduction of distance learning in recent years does not find a serious response among students. Students prefer face-to-face interaction with teachers, as they need eye contact and feedback to learn effectively through communication.

Continuing this theme, students were asked about ways of improving the quality of English learning at university. About half of the students emphasized the need to extend their speaking practice beyond grammar practice. This is due to the fact that 88% of the students surveyed experience shyness and discomfort when communicating in a foreign language, both in the learning process and in various life situations. Therefore, in their opinion, conversation classes should deal not only with the professional sphere but also with everyday issues: discussion of foreign books, films, musical compositions, practical everyday topics. The students' conversational practice can take place both in extracurricular conversation classes and in scheduled seminars in the format of a short discussion of a pre-selected topic. The students also noted that working with real academic articles in English can enhance their professional skills.

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University teaches not only citizens of the Russian Federation, but also foreigners who speak English and French. This is a unique opportunity for real communication, which can be realized in the framework of extracurricular meetings. They can be held in a playful format, in a general educational format on the topic of holidays or issues of interest to students, as well as discussions within the framework of professional activities.

In addition to questions related to language learning, students were asked questions assessing the direct application of the language both in life and in professional careers. It is noteworthy that more than 50% of the students surveyed rated the importance of English language proficiency in the pharmaceutical industry as 8 or more on a 10-point scale. Students also listed professions which in their opinion require essential knowledge of English. Pharmacists and pharmacy technicians in various positions, employees in the sphere of research, development, registration, quality control, sale of medicines – these and many other areas of pharmacy require knowledge of the language. Special attention is paid to professionals in the field of drug research and development. Their activities require knowledge of English at a high professional level, as they have to do with the study of foreign literature, articles full of special terminology.

Moreover, it is impossible not to mention international pharmaceutical companies, which require knowledge of English at least at B1 level when hiring a new employee for any position. This is due to the fact that employees need to communicate with foreign colleagues in order to achieve better results for the company. We can conclude that English is a necessary language in any pharmaceutical activity, regardless of its nature.

When it comes to the use of English in everyday life, about 60% of respondents encounter information in English every day while studying, searching for information on the Internet, listening to music, watching films and TV series and reading books. There is only a small proportion of the students who fully translate the text, while the majority understand the main point of the information without translation, or only learn the meaning of particular unknown words. This indicates that SPCPU students have a good level of English, sufficient for understanding and using information in a foreign language in their lives.

It should be noted that English plays a significant role in the learning of other disciplines as well. More than 50% of students noted that reading literature in English helps them in mastering information, preparing for seminars and scientific conferences. Foreign language helps to broaden students' knowledge in a particular scientific field.

In the last question of the questionnaire, we asked students to answer how their attitude to learning English changed after entering the university. As a result, we got the following data: for 62% of respondents learning English became more necessary or retained its relevance, and for 22.5% interest in learning decreased. These results do not indicate that a quarter of those surveyed received poor instruction or insufficient motivation. In the process of learning, most students already roughly determine for themselves the future field and direction of their future work. Some find themselves in active communication and interaction with other people, they wish to take up a managerial position and attend international conferences. For them, knowledge of foreign languages is definitely very important. Others are more comfortable in the laboratory, working with a limited number of people, and their use of English will be limited to travel, reading articles and watching TV shows. Each student determines his or her own need to learn the language. The statistics we received reflect this to the full extent. At the same time, we would like to note a high percentage of students who want to learn English, and therefore willing to develop themselves as individuals and as future workers. [4]

Conclusion. During the carried out work the tendency of change of an urgency of studying English among students of SPCPU from 1 till 5 course was defined, the spheres and the possibility of application of language by students in daily life were studied, and also necessity of possession by it for construction of the professional career was considered. The study of the above questions allowed us to conclude that the students have a good level of language sufficient for their future activities.

The survey data presented in the article and the proposed developmental options can serve as a basis for changing and supplementing the English language course and, accordingly, improving the qualifications of students graduating from the university.

THEMATIC HEADINGS

- 16.01.11 The current state and prospects of the development of linguistics
- 16.41.21 Indo-European languages

REFERENCES

1. Official website of the All-Russian Center for the Study of Public Opinion (VTsIOM). Available at: <https://wciom.com/press-release/learning-foreign-languages-a-good-investment> (in Russ). (Accessed: 26.02.2023)
2. Ternovskaya O. V. Motivation of students of non-linguistic universities to learn a foreign language // Almanac of modern science and education. 2009. N 10-1. P. 123-125. (in Russ)

3. Shaaban K.A., Ghaith Gh. Student Motivation to Learn English as a Foreign Language // Foreign Language Annals. 2000. Vol. 33 (6). P. 632-644 doi.org/10.1111/j.1944-9720.2000.tb00932.x
4. Ekiz S., Kulmetov Z. The Factors Affecting Learners' Motivation in English Language Education // Journal of Foreign Language Education and Technology. 2016. Vol. 1(1). P. 18-38.

SUMMARY

ТЕНДЕНЦИИ В ИЗУЧЕНИИ АНГЛИЙСКОГО ЯЗЫКА СРЕДИ СТУДЕНТОВ СПХФУ

Васильева В.М., студ. 2 курса, **Капрелова А.С.**, студ. 2 курса,
Панфилов В.Ю., студ. 2 курса, **Шишкина А.С.**, студ. 2 курса
 Руководитель: **Бобышева Т.В.**, старший преподаватель,
 научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации (SPIN-код: 9517-2741)
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
E-mail: veronika.vasileva@spcpcu.ru, anastasia.kaprelova@spcpcu.ru,
 vladislav.panfilov@spcpcu.ru, anastasiya.shishkina@spcpcu.ru

Цель данной работы – исследовать факторы, позволяющие установить степень заинтересованности студентов СПХФУ в изучении английского языка. По результатам проведенного анкетирования удалось определить тенденцию изменения актуальности изучения языка среди студентов с 1 по 5 курс, изучить отрасли применения языка как в профессиональной деятельности, так и в повседневной жизни, рассмотреть предложения студентов по поводу повышения качества знаний английского языка в университете. Исследование перечисленных выше вопросов позволило сделать вывод о том, что студенты СПХФУ обладают хорошим уровнем языка, достаточным для их будущей профессиональной деятельности.

Ключевые слова: обучение студентов, изучение английского языка, образовательные ресурсы, значение английского языка, профессиональный английский язык, применение английского языка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Официальный сайт Всероссийского центра изучения общественного мнения (ВЦИОМ). URL: <https://wciom.com/press-release/learning-foreign-languages-a-good-investment> (дата обращения 26.02.2023).
2. Терновская О.В. Мотивация студентов неязыковых вузов к изучению иностранного языка // Альманах современной науки и образования. 2009. N 10-1. С. 123-125.
3. Shaaban K. A., Ghaith Gh. Student Motivation to Learn English as a Foreign Language // Foreign Language Annals. 2000. Vol. 33 (6). P. 632-644. doi.org/10.1111/j.1944-9720.2000.tb00932.x
4. Ekiz S., Kulmetov Z. The Factors Affecting Learners' Motivation in English Language Education // Journal of Foreign Language Education and Technology. 2016. Vol. 1(1). P. 18-38.

УДК 60:615.3

**CHOLESTEROL OXIDASE BIOSYNTHESIS IN A LABORATORY BIOREACTOR EVIO-LAB.
 OPTIMIZATION OF CHOLESTEROL OXIDASE PRODUCER CULTIVATION PROCESS**

Veselova S.R., 1st year master student

Scientific advisers: **Kolodyaznaya V.A.**, Ph.D (biology), assistant prof., Head of the Department of Biotechnology,
Efimova A.A., senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication
 (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)
 St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation
E-mail: veselova.sofya@spcpcu.ru

The article presents experimental data on the influence of the quality and quantity of inoculum transferred to the fermentation stage in the laboratory bioreactor EVIO-LAB to ensure the maximum yield of the target enzyme. Experiments to determine the dependence of cholesterol oxidase activity on the duration of cultivation in the bioreactor are also described.

Keywords: *cholesterol oxidase, inoculum, Streptomyces lavendulae, bioreactor EVIO-LAB.*

The relevance of this work is that cardiovascular diseases (CVDs) occupy the first place among the causes of death worldwide, and over the years the number of victims of ischemic heart disease is increasing. Atherosclerosis is one of the most common vascular diseases. In atherosclerosis, plaques form in the blood vessels, resulting in poor blood supply to tissues and organs.

There are so-called risk factors that increase the probability of having atherosclerosis at any age. One of these factors is elevated blood cholesterol levels. It has been proven that if cholesterol levels are reduced, the probability of developing atherosclerosis is also significantly reduced. Cholesterol is found in the blood in the form of lipoproteins. Low-density lipoproteins are carried with

the blood from the liver to the peripheral tissues. If the body disrupts the breakdown of lipoproteins or accumulates too many of them, an atherosclerotic plaque is formed, which impedes blood flow. [1]

The most important task is to detect atherosclerosis in the early stages of the disease. To determine elevated blood cholesterol levels, special test systems have been developed. These systems include cholesterol oxidase, a FAD-dependent enzyme of bacterial origin belonging to the class of oxidoreductases.

There is no production of cholesterol oxidase in Russia. All microbial cholesterol oxidase used in diagnostic systems is purchased from the Japanese company Toyobo Enzymes.

Several microorganisms living in different environments are capable of producing cholesterol oxidase. The most common microbial producers of cholesterol oxidase are the following microorganisms: *Arthrobacter spp.*, *Bacillus spp.*, *Brevibacterium sterolicum*, *Bordetella spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Nocardia erythropolis (Rhodococcus erythropolis)* *Streptomyces spp.* In this study, the process of enzyme biosynthesis was carried out using a culture of the microorganism *Streptomyces lavendulae*, stored and maintained in an active state at the Department of Biotechnology, SPCPU.

One of the main stages of the biotechnological process is the cultivation of inoculum. Inoculum is a «pure» culture of a producer multiplied to the volume required for inoculation the bioreactor. The quality of the inoculum directly affects the formation of the final product. In particular, the yield of the target product depends on the characteristics of the producer, the age of the inoculum, the composition of the cultural medium, and the amount of inoculum supplied to the fermentation stage. [2]

At the stage of cultivation of inoculum, the structure of producer cells, microscopic cell development, the amount of biomass, the pH value in the sample of vegetative mycelium, and sterility (absence of extraneous microorganisms) are monitored.

One of the indicators affecting the yield of the target product is the age of the inoculum. Earlier, studies of cultivation processes of cholesterol oxidase producer of *Streptomyces lavendulae* microorganism proved that the highest enzyme activity was observed when inoculating the bioreactor with the inoculum at the age of 21 hours.

Research objective is to study cholesterol oxidase biosynthesis in the Evio-lab laboratory bioreactor. In particular, optimization of the process of cultivation of cholesterol oxidase producer in the conditions of the bioreactor. In order to reach this objective the following tasks are to be completed:

- studying the dependence of enzyme synthesis on the age of spore inoculum;
- studying the dependence of enzyme synthesis on the amount of inoculum transferred to the bioreactor;
- studying the dependence of cholesterol oxidase synthesis on the time of cultivation of the producer in the bioreactor.

Materials and methods. In this research, *Streptomyces lavendulae* strain VKMA-840D stored and maintained at the Department of Biotechnology was used as a producer of cholesterol oxidase. The molecular weight of cholesterol oxidase isolated from this strain is 55 kDa.

The cultural media for growing inoculum in flasks and for the fermentation process have a similar composition (Table 1):

Table 1 – Cultural media composition

Component	Mass-volume %
Glucose	1
NH ₄ NO ₃	0,2
CaCO ₃	0,2
Baking yeast	2,6

To prepare the inoculum, the components of the media are dissolved in tap water and the volume is adjusted to 150 ml. The entire volume of medium is transferred into a 750 ml shaking flask and sterilized at 0.7 atm overpressure for 45 min. Pre-prepared spore material from a test tube (1 sm²) is added to the flask with sterile growth medium. Cultivation is carried out on a rocking platform with a rotation frequency of 200-220 min⁻¹ at 28±1°C for 24 hours.

To prepare 1 litre of cultural medium, all components except baking yeast are dissolved in the required amount of tap water, the volume is brought to 800 ml. Yeast is dissolved in 200 ml of tap water in separate flask. The process of cultivation of cholesterol oxidase producer was carried out in a laboratory bioreactor EVIO-LAB, «Pharmtechnologies» (Fig. 1).



Figure 1. Laboratory bioreaktor EVIO-LAB

Before fermentation begins, the following parameters are set on the laboratory bioreactor (Table 2):

Table 2 – Cultivation parameters in a laboratory bioreactor

Parameter	Parameter value
Temperature	27±1°C
Stirrer speed	600 min ⁻¹
Aeration	4,5-5,5 l/min

The temperature in the bioreactor is regulated by feeding cold water into the heat-jacket of the bioreactor. After the desired temperature is set in the apparatus, the bioreactor is inoculated with a certain volume of inoculum (depending on the experiment) through a rubber hose using a peristaltic pump. The processes of transferring sterile yeast suspension to the apparatus and inoculating the apparatus are carried out under aseptic conditions (in a laminar). Fermentation time depending on the experiment was from 24 to 48 h.

At the end of fermentation, the level of cholesterol oxidase activity was determined by the Richmond method. This enzymatic method is based on the action of cholesterol oxidase obtained from the culture liquid after fermentation on cholesterol. The reaction produces hydrogen peroxide and cholestenone, which is determined spectrophotometrically by a change in light absorption at 240 nm. [3]

Results and discussion. To establish the dependence of cholesterol oxidase activity on the age of the spore culture, fermentations were performed in a laboratory bioreactor. First, inoculum prepared from a spore culture that had been stored in refrigerator conditions for 9 months was used for inoculating the bioreactor. In subsequent experiments, spore material stored under the same conditions for a shorter time (4 to 7 months) was used. All experiments were performed under the same conditions with the same composition of cultural medium and the amount of inoculum transferred to the bioreactor (6% of the cultural medium volume). The control in this experiment was freshly grown spore culture not more than 4 months old. The results of the studies are shown in Table 3.

Table 3 – Dependence of biomass accumulation and cholesterol oxidase activity on the age of spore material

Age of spore culture	Biomass, g/l	Activity in biomass, % of control	Activity in native solution, % of control
4 month	30,9±0,5	100±0,5	100±0,3
6 month	30,9±0,5	98±0,5	97±0,3
7 month	28,1±0,5	85±0,5	82±0,3
9 month	24,25±0,5	58±0,5	64±0,2

The data show that the amount of biomass in the experiments decreases as the age of the spore culture of the producer used increases. The enzyme activity in experiments where fresher spore culture was used, both in the biomass and in the native solution, was significantly higher than when a more mature producer culture was used as spore material. When using a culture stored for more than 9 months as spore material, cholesterol oxidase activity decreased almost 2-fold as compared to those experiments where freshly prepared batches of the spore culture were used in the experiments.

In the process of microbial cultivation, the yield of the target product is influenced not only by the quality of the inoculum but also by its amount transferred to the bioreactor. Different amounts of inoculum were used for transferring to the fermentation stage: from 6% of the cultural medium volume in the bioreactor (similar to the method of culture growth in flasks) to 15% (the maximum volume of inoculum in the flask). Thus, the amount of inoculum transferred to the fermentation stage in 1 L of nutrient medium ranged from 60 to 150 ml. The obtained data are shown in Table 4.

Table 4 – Dependence of biomass accumulation and cholesterol oxidase activity on the amount of inoculum

Amount of inoculum	Biomass, g/l	Activity in biomass, U/ml
6%	28,7±0,3	1,3±0,2
7%	39,4±0,3	1,5±0,2
10%	36,9±0,3	2,8±0,2
12%	35,3±0,3	2,6±0,2
15%	39,3±0,3	2,1±0,2

Table 4 shows that the volume of inoculum equal to 6% of the cultural medium volume in the bioreactor gives the lowest biomass yield and the lowest cholesterol oxidase activity in mycelial cells. The amount of biomass obtained increases with an increase in the volume of inoculum transferred to the bioreactor. Cholesterol oxidase activity increased with an increase in the amount of inoculum from 6% to 10%. A slight decrease in the enzyme activity was obtained with further increase in the inoculum volume. However, even with the maximum amount used (15%), the culture retained high enzymatic activity compared to the standard amount of inoculum (6%). The obtained data can be displayed in the form of a graph in which an extremum is observed at the point of highest cholesterol oxidase activity corresponding to the inoculum volume of 10% of the cultural medium in the bioreactor (Fig. 2).

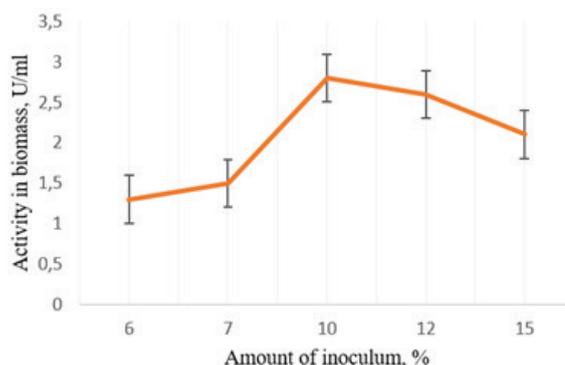


Figure 2. Dependence of cholesterol oxidase activity on the amount of inoculum

To determine the effect of fermentation duration on the yield and activity of cholesterol oxidase, the fermentation time in a laboratory bioreactor EVIO-LAB was increased to 48 h. Fermentation was carried out under standard conditions with the volume of inoculum equal to 10% of the volume of cultural medium in the apparatus. In 24, 30 and 48 hours after inoculating the apparatus, a sample of 150 ml of culture liquid was taken and the activity was determined by the Richmond method. The obtained data are shown in Table 5:

Table 5 – Dependence of cholesterol oxidase activity on fermentation duration

Fermentation duration, h	Enzyme activity in biomass, U/ml	Enzyme activity in native solution, U/ml
24	2,8±0,2	0,38±0,1
30	3,2±0,3	0,50±0,1
48	1,3±0,2	0,18±0,1

The experiment showed that the cholesterol oxidase activity both in the biomass and in the native solution increased when the fermentation time was increased to 30 hours. To determine the efficiency of increasing the process duration, we calculated the withdrawal – the amount of the target product obtained from the bioreactor at different cultivation times. The withdrawal of cholesterol oxidase from the bioreactor after 30 hours of cultivation exceeds the withdrawal after 24 hours of process initiation by 15%. Thus, increasing the duration of fermentation from 24 h to 30 h provides a greater yield of the enzyme and an increase in its activity. Hence, increasing the process time is reasonable.

Conclusion. In this research, it was proved that the viability of culture in the form of spore inoculum is preserved for no more than 6 months when stored on agarized medium in a refrigerator at +40°C. For inoculating, 10% of the cultural substrate volume of the inoculum should be fed into the bioreactor. It was experimentally determined that increasing the duration of fermentation of cholesterol oxidase producer in a laboratory bioreactor from 24 hours to 30 hours leads to an increase in the yield of the target enzyme from a unit volume by 15%.

REFERENCES

1. Kumari L. Kanwar S. S. Cholesterol Oxidase and Its Applications // *Advances in Microbiology*. 2012. Vol. 2 (2). P. 49-65. DOI: 10.4236/aim.2012.22007.
2. Kolodyaznaya V. A., Topkova O. V., Yakovleva E. P. *Regulyatsiya protsessa biosinteza biologicheskii aktivnykh veshchestv: monografiya*. Moskva: KNORUS, 2019. 150 p. (in Russ)
3. Richmond W. Preparation and Properties of a Cholesterol Oxidase from *Nocardia* sp. and Its Application to the Enzymatic Assay of Total Cholesterol in Serum. *Clinical Chemistry*. 1973. Vol. 19 (12). P. 1350-1356.

SUMMARY

БИОСИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ В ЛАБОРАТОРНОМ БИОРЕАКТОРЕ EVIO-LAB. ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ПРОДУЦЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ

Веселова С.Р., маг. 1 года обучения

Руководитель: **Колодяжная В.А.**, канд.биол.наук, доцент, зав. кафедрой биотехнологии, **Ефимова А.А.**, старший преподаватель Научно-образовательного центра иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: veselova.sofya@spcru.ru

Приведены экспериментальные данные о влиянии качества и количества посевного материала, передаваемого на стадию ферментации в лабораторный биореактор EVIO-LAB для обеспечения максимального выхода целевого фермента.

Также описаны эксперименты по установлению зависимости активности холестеролоксидазы от продолжительности культивирования в биореакторе.

Ключевые слова: *холестеролоксидаза, посевной материал, Streptomyces lavendulae, биореактор EVIO-LAB.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Kumari L. Kanwar S. S. Cholesterol Oxidase and Its Applications // Advances in Microbiology. 2012. Vol. 2 (2). P. 49-65. DOI: 10.4236/aim.2012.22007.
2. Колодяжная В. А., Топкова О. В., Яковлева Е. П. Регуляция процесса биосинтеза биологически активных веществ: монография. Москва: КНОРУС. 2019. 150 с.
3. Richmond W. Preparation and Properties of a Cholesterol Oxidase from Nocardia sp. and Its Application to the Enzymatic Assay of Total Cholesterol in Serum. Clinical Chemistry. 1973. Vol. 19 (12). P. 1350-1356.

УДК 615.4

DEVELOPMENT PROSPECTS OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Gabdulhakova A.F., 2nd year student, **Pershina P.A.**, 2nd year student
 Scientific adviser: **Pirogova N.G.**, Ph.D (pedagogics), associate prof.,
 Scientific Research Center of Linguistics and Cross-cultural Communication
 St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation
E-mail: albina.gabdulhakova@spcpu.ru, polina.pershina@spcpu.ru

The research topic has been chosen in order to analyze the pharmaceutical industry, to consider the key development trends, namely the changes that occur in this area, as well as new technologies that will be developed or have already been developed.

Keywords: *drug, pharmaceutical industry, technology, disease, development, treatment.*

The pharmaceutical industry has huge prospects for development. In recent years, the development of new drugs and the treatment of previously incurable diseases has been carried out using genetic engineering technologies. This has led to significant progress in the treatment of cancer, HIV and other diseases. In addition, the research and drug development process is being improved with the help of nanotechnology and artificial intelligence. We also see that medicines are becoming more affordable and cheaper due to the development of drugs for the treatment and prevention of diseases. Therefore, we can expect that the pharmaceutical industry will continue to develop and improve the health of people around the world. [1]

The pharmaceutical industry is an ever-evolving sector that is constantly pushing the boundaries of medical science and technology. In recent years, there have been a number of positive key trends in the development of the pharmaceutical industry that are worthy of celebration.

One of the most exciting trends is the increasing focus on personalized medicine. Pharmaceutical companies are now able to tailor treatments to the individual needs of patients, providing them with the most effective and efficient treatments. This is a major step forward in the field of medicine, as it allows for more accurate diagnoses and more effective treatments. [2]

Another positive trend is the increasing use of technology in the pharmaceutical industry. Companies are now utilizing artificial intelligence, machine learning, and other advanced technologies to develop new drugs and treatments. This has enabled the industry to develop more effective drugs and treatments faster than ever before. Additionally, it has allowed for more accurate diagnoses and better patient outcomes. [3]

Overall, the pharmaceutical industry is making great strides in the development of new and improved treatments for a variety of medical conditions. These positive key trends are a testament to the industry's commitment to innovation and progress, and they are sure to continue to benefit patients for years to come. The pharmaceutical industry has grown significantly in recent years, with many new developments and trends emerging. While some of these developments have been beneficial, others have caused serious concern. [4]

One of the most concerning trends in the pharmaceutical industry is the increasing prevalence of generic drugs. Generic drugs are often produced with lower quality standards than their branded counterparts, and can have serious side effects. Furthermore, generic drugs are often far more expensive than branded drugs, making them inaccessible to many people. Another worrying trend is the rise in the number of pharmaceutical companies that are not subject to the same regulations as their branded counterparts. These companies often produce drugs of dubious quality, which can have serious health implications for those who take them. Furthermore, these companies are often not held accountable for any adverse effects that their products may cause. Overall, the development of the pharmaceutical industry has been alarming in recent years. While some of the new trends have been beneficial, others have caused serious concern and should be addressed by the relevant authorities. [5]

The pharmaceutical industry is constantly innovating and developing new technologies to improve the quality of healthcare and the safety of medications. In recent years, a number of new technologies have been developed that are revolutionizing the way drugs are manufactured and distributed. Here are five of the most important advances in the pharmaceutical industry [6]:

1. *3D Printing in the Pharmaceutical Industry:* 3D printing technology, also known as additive manufacturing, has revolutionized the manufacturing industry in recent times. The pharmaceutical industry has also started to adopt this technology to develop customized medicines and drug delivery systems for patients.

One of the primary advantages of 3D printing in the pharmaceutical industry is that it can provide personalized dosage forms for patients. This technology allows for the creation of dosage forms with specific shapes, sizes, and release profiles, which can improve patient compliance and treatment outcomes. Additionally, 3D printing enables the creation of complex drug formulations that may have been difficult to develop using traditional manufacturing methods.

For example, researchers have created 3D printed pills that have multiple layers of medication, which can be released at different times. This could be useful for patients who require multiple drugs to be taken at different times. Another example is the development of 3D printed stents that can be customized to fit the shape of a patient's blood vessels, reducing the risk of complications and improving outcomes.

Another significant advantage of 3D printing is that it can reduce the time and cost of drug development. Traditional methods require the creation of molds and tooling, which can be expensive and time-consuming. With 3D printing, pharmaceutical companies can quickly create prototypes and test new drug formulations, which can shorten the development cycle and reduce costs.

Moreover, 3D printing can be used to create implants and prosthetics, which can be customized to fit the specific needs of patients. For example, a 3D printed scaffold can be used to promote bone growth in patients with bone defects or injuries. This technology can also be used to create personalized hearing aids, dental implants, and other medical devices.

Despite the potential benefits of 3D printing in the pharmaceutical industry, there are also some challenges that need to be addressed. For example, there are concerns about the quality and safety of 3D printed medicines, as well as regulatory issues related to the approval of these products. Additionally, the cost of 3D printing equipment and materials can be a barrier to adoption for some pharmaceutical companies.

In conclusion, the adoption of 3D printing technology in the pharmaceutical industry has the potential to transform drug development and delivery. The ability to create personalized dosage forms and complex drug formulations, as well as the reduction in development time and cost, makes 3D printing an attractive option for pharmaceutical companies. However, further research is needed to address the challenges associated with this technology and ensure the safety and efficacy of 3D printed medicines.

2. *Artificial Intelligence in the Pharmaceutical Industry:* The pharmaceutical industry is a vital sector that plays a crucial role in public health. It involves the discovery, development, and production of new drugs and therapies to improve human health. The process of drug discovery and development is a complex and time-consuming process that requires significant investment in terms of resources and funding.

Artificial Intelligence (AI) has emerged as a transformative technology that has the potential to revolutionize the pharmaceutical industry. AI is being used to accelerate drug discovery, improve clinical trials, and enhance patient outcomes. The use of AI in the pharmaceutical industry is still in its early stages, but it is rapidly increasing due to the significant benefits it offers. [6]

Accelerating Drug Discovery: The process of drug discovery is a long and expensive process that can take up to several years. AI can help to speed up the process by analyzing large amounts of data to identify potential candidates for drug development. AI-powered algorithms can analyze data from various sources like clinical trials, genetic information, and medical records to identify patterns that can help scientists design new drugs. [7]

AI can also be used to simulate the effects of potential drugs on the human body before they are tested on humans. This can help to reduce the costs and risks associated with drug development. AI can also be used to identify new uses for existing drugs, which can help to reduce the time and costs of drug development.

Improving Clinical Trials: Clinical trials are an essential part of drug development. They are used to test the safety and efficacy of drugs before they are approved for use by patients. Clinical trials are time-consuming and expensive, and they often fail to produce the desired results. AI can help to improve the efficiency and accuracy of clinical trials.

AI algorithms can help to identify suitable patient populations for clinical trials and monitor patient responses to treatment. This can help to reduce the time and cost of clinical trials and improve the accuracy of results. AI can also be used to analyze data from clinical trials to identify patterns that can help to improve the design of future trials.

Enhancing Patient Outcomes: AI can also be used to improve patient outcomes. AI-powered technologies can help to personalize treatment plans for patients based on their medical history, genetic information, and lifestyle factors. This can help to improve treatment efficacy and reduce the risk of adverse effects.

AI can also be used to improve the accuracy of diagnosis and disease management. AI-powered algorithms can analyze medical images, such as X-rays and MRIs, to identify signs of disease that may be missed by human clinicians. This can help to improve the accuracy of diagnosis and reduce the risk of misdiagnosis.

In conclusion, the application of AI in the pharmaceutical industry has the potential to revolutionize drug discovery, clinical trials, and patient outcomes. As AI technologies continue to evolve, we can expect to see more innovative applications of AI in the field of medicine. The use of AI in the pharmaceutical industry is still in its early stages, but it has the potential to transform the way drugs are developed and used to improve human health.

3. *Robotics in the Pharmaceutical Industry:* The pharmaceutical industry is constantly looking for ways to improve the production and distribution of drugs. The introduction of robotics has transformed the industry and has led to increased efficiency, accuracy, and cost-effectiveness. In this article, we explore the ways in which robotics is transforming the pharmaceutical industry.

Drug Discovery and Development: Drug discovery and development is a long and complex process, but robotics has made it faster and more efficient. High-throughput screening (HTS) robots are used to test thousands of compounds for their potential

therapeutic effects in a short amount of time. This process can take years to complete manually, but with the help of robots, it can be accomplished in a fraction of the time. Additionally, robots can be used to create drug formulations, eliminating the risk of human error and contamination. The use of robotics in drug discovery and development has the potential to speed up the process of getting new drugs to market, ultimately benefiting patients.

Manufacturing: The manufacturing of drugs is a complex process that requires precision and accuracy. Robots have transformed drug manufacturing, making it faster, more efficient, and more cost-effective. With the help of robots, pharmaceutical companies can automate the production of drugs, reducing the need for human intervention. Robots can perform tasks such as mixing, filling, and packaging drugs, freeing up workers to focus on more complex tasks. This also reduces the risk of contamination and human error, ensuring that drugs are of the highest quality.

Quality Control: Quality control is an essential part of the drug manufacturing process. Robots are used in quality control to ensure that drugs are of the highest quality. Robots can perform tasks such as sample preparation and analysis, ensuring that drugs meet the required specifications. This process is faster, more accurate, and more reliable than manual testing, reducing the risk of human error. The use of robots in quality control also helps to reduce costs, as it eliminates the need for manual labor. [7]

Distribution and Logistics: The distribution and logistics of drugs is another area where robotics is transforming the pharmaceutical industry. Robots can be used to sort and package drugs, reducing the risk of damage and contamination during transportation. Additionally, robots can also be used in warehouses to automate the process of picking and packing drugs, reducing the time it takes to fulfill orders. This ultimately benefits patients by ensuring that drugs are delivered quickly and efficiently.

In conclusion, robotics has revolutionized the pharmaceutical industry, transforming drug discovery, development, manufacturing, quality control, and distribution. The use of robots has the potential to speed up the process of getting new drugs to market, reduce costs, and improve access to lifesaving medications. As technology continues to evolve, it will be interesting to see how robots will continue to transform the pharmaceutical industry.

4. Nanotechnology in the Pharmaceutical Industry: Nanotechnology has revolutionized the pharmaceutical industry in recent years, offering new possibilities in drug development, delivery, and diagnosis. This technology deals with the manipulation of materials at a nanoscale level, approximately 1-100 nanometers in size, allowing for more precise and targeted drug delivery.

One of the most significant applications of nanotechnology in the pharmaceutical industry is in the development of nanomedicines. These are drugs that are designed to specifically target affected cells or tissues in the body, improving drug efficacy and minimizing side effects. Nanomedicines can be designed to be stable, water-soluble, and biocompatible, allowing for improved drug absorption and distribution.

Another area where nanotechnology has made a significant impact is in the diagnosis of diseases. Nanoparticles can be engineered to bind specifically to disease biomarkers, allowing for early detection and diagnosis. This has potential applications in a variety of diseases, including cancer, Alzheimer's, and cardiovascular diseases.

Nanotechnology has also improved drug delivery systems, allowing for controlled release and targeted delivery of drugs. This can improve the effectiveness of drugs by ensuring they are delivered directly to the affected area, minimizing side effects, and reducing the overall dosage required. [7]

In conclusion, nanotechnology has opened up new avenues for drug development, delivery, and diagnosis in the pharmaceutical industry. Although there are still challenges to be addressed, such as regulatory issues and safety concerns, the potential benefits of nanotechnology in the pharmaceutical industry are significant, and the field is expected to continue to grow in the coming years.

5. Virtual Reality: Virtual reality (VR) is being used to simulate drug interactions and to improve the accuracy of drug trials. VR is also being used to create immersive training environments for medical professionals. These five new technologies are revolutionizing the pharmaceutical industry and are helping to create more effective and safer medications. With these advances, the pharmaceutical industry is continuing to make strides in improving healthcare and patient safety.

Changes that occur in this area.

The development of modern technologies has made it possible to detect diseases at an early stage, which allows for preventing their progression. For example, it is now possible to detect cancer at an early stage, and artificial intelligence can be used to calculate changes in human health. Vaccination is also an effective way to avoid the treatment of any diseases and the development of immunity.

The improvement of technologies also makes it possible to reduce human intervention and replace it with robotics. With the help of genetic data analysis, it is possible to develop individual treatment methods for a specific person. In the future, it may also be possible to select drug dosages based on the individual's genetic makeup. Additionally, modern technologies make it possible to create drugs with personalized dosage, using 3D printing, although this is not widely used yet. Overall, the advancements in modern technologies have enabled us to detect diseases at an early stage, develop individual treatment methods, and create personalized drug dosages. This has the potential to significantly improve the quality of healthcare and reduce the burden of disease. We should continue to strive for further improvements in technology to ensure that everyone has access to the best possible healthcare. [8]

Conclusion. In today's world, the chemical industry plays a critical role in driving economic growth and development. It is a key contributor to numerous sectors such as pharmaceuticals, agriculture, energy, and materials science. The chemical industry has also been instrumental in helping us tackle some of the most pressing global issues such as climate change and the need for sustainable solutions.

Therefore, the development of prospects for chemical technology is more relevant than ever before. The chemical industry is constantly evolving, and it is imperative to stay up-to-date with the latest advances in technology to maintain competitiveness in the global market. The demand for safer, more efficient, and environmentally friendly products

and processes is increasing, and chemical technology is a crucial enabler of these advancements. Moreover, chemical technology has the potential to address some of the world's most pressing problems. For instance, innovative chemical technologies can help reduce carbon emissions and create sustainable energy sources. Chemical technology can also assist in the development of new medicines and treatments, and improve our ability to feed a growing global population. In conclusion, the development of prospects for chemical technology is critical for the future of our planet, and it is essential that we continue to invest in this field. As we navigate the challenges and opportunities of an ever-changing world, chemical technology will remain a key driver of progress and innovation.

REFERENCES

1. Yang T., Shah S., Chang, C. The future of biopharma: Reimagining traditional business models in 2040 // Deloitte. Available at: <https://www2.deloitte.com/us/en/insights/industry/health-care/future-of-pharmaceutical-industry.html> (Accessed 11.02.2023)
2. Innovative strategy of the Pharmaceutical complex: Russian trends and foreign experience. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/innovatsionnaya-strategiya-farmatsevticheskogo-kompleksa-rossiyskie-tendentsii-i-zarubezhnyy-opyt/viewer> (Accessed 10.02.2023) (in Russ)
3. Key trends in the development of the Pharmaceutical Industry in the context of digitalization. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klyuchevye-tendentsii-razvitiya-farmatsevticheskoy-otrasli-v-usloviyah-tsifrovizatsii/viewer> (Accessed 05.02.2023) (in Russ)
4. Assessment of sources of acting physical factors and assessment of working conditions at a modernized pharmaceutical enterprise. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-istochnikov-deystvuyuschih-fizicheskikh-faktorov-i-otsenka-usloviy-truda-na-modernizirovannom-farmatsevticheskom-predpriyatii> (Accessed 16.02.2023) (in Russ)
5. Bevz R., Kryvenets O. Future of pharma & life sciences: What to expect in 2023 // Avenga. Available at: <https://www.avenga.com/magazine/pharmaceutical-industry-trends/> (Accessed 09.02.2023)
6. Discover the Top 10 Pharma Industry: Trends & Innovations in 2023 // StartUs-insights. Available at: <https://www.startus-insights.com/innovators-guide/top-10-pharma-industry-trends-innovations-in-2021/sovremennoe-sostoyanie-i-perspektivy-razvitiya> (Accessed 06.02.2023)
7. Digitalization in the Pharmaceutical Industry: current state and development prospects. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsifrovizatsiya-v-farmatsevticheskoy-otrasli-sovremennoe-sostoyanie-i-perspektivy-razvitiya> (Accessed 14.02.2023) (in Russ)
8. The impact of digitalization on the development of the Pharmaceutical Industry. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-tsifrovizatsii-na-razvitiye-farmatsevticheskoy-promyshlennosti> (Accessed 12.02.2023) (in Russ)

SUMMARY

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Габдулахакова А.Ф., студ. 2 курса, Першина П.А., студ. 2 курса

Руководитель: Пирогова Н.Г., к.п.н., доцент,

научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14

E-mail: albina.gabdulhakova@spcru.ru, polina.pershina@spcru.ru

Тема исследования выбрана для того, чтобы проанализировать фармацевтическую индустрию, рассмотреть ключевые тенденции развития, а именно изменения, которые происходят в этой сфере, а также новые технологии, которые будут разработаны или уже были разработаны.

Ключевые слова: *лекарство, фармацевтическая промышленность, технология, заболевание, развитие, лечение.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Yang T., Shah S., Chang, C. The future of biopharma: Reimagining traditional business models in 2040 // Deloitte. Available at: <https://www2.deloitte.com/us/en/insights/industry/health-care/future-of-pharmaceutical-industry.html> (Accessed 11.02.2023)
2. Клунко Н. С. Инновационная стратегия фармацевтического комплекса: российские тенденции и зарубежный опыт // Известия Байкальского государственного университета. 2013. № 3 (89). С. 85-91.
3. Панфилова Е. Е. Ключевые тенденции развития фармацевтической отрасли в условиях цифровизации // Московский экономический журнал. 2021. N 1. С. 305-318.
4. Мехова М. М., Филин А. С., Котонова М. А. Оценка источников действующих физических факторов и оценка условий труда на модернизированном фармацевтическом предприятии // Электронное научное издание Альманах Пространство и Время. 2018. Т. 16. N 3-4. 8 с.
5. Bevz R., Kryvenets O. Future of pharma & life sciences: What to expect in 2023 // Avenga. Available at: <https://www.avenga.com/magazine/pharmaceutical-industry-trends/> (Accessed 09.02.2023)

6. Discover the Top 10 Pharma Industry: Trends & Innovations in 2023 // StartUs-insights. Available at: <https://www.startus-insights.com/innovators-guide/top-10-pharma-industry-trends-innovations-in-2021/sovremennoe-sostoyanie-i-perspektivy-razvitiya> (Accessed 06.02.2023)

7. Клаунко Н. С. Цифровизация в фармацевтической отрасли: современное состояние и перспективы развития // Бизнесинформ. 2020. N 5. С. 329-335.

8. Кривцов А. И., Измайлов А. М., Заступов А. В. Влияние цифровизации на развитие фармацевтической промышленности // Интеллект. Инновации. Инвестиции. 2019. N 3. С. 19-25

УДК 615.074

METHODS FOR THE EXTRACTION AND DETECTION OF SERTRALINE IN BIOLOGICAL FLUIDS

Gritsyuk E.A., 1st year master student (ORCID: 0000-0002-5533-6885)

Scientific advisers: Malahova A.Yu., Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry,

Efimova A.A., senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication

(ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: evgeniya.gricyuk@spcpu.ru

Despite the widespread use of the antidepressant sertraline in medical practice, serious complications and fatalities can occur when it is combined with monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants and various psychoactive substances, including alcohol. Sertraline may impair mental and physical reactions necessary for performing such tasks as driving vehicles and operating mechanical equipment. Cases of acute and chronic poisoning with this drug have also not been ruled out. Cases of fatal overdose of sertraline have also been reported with monotherapy. Therefore, it is very important to develop a methodology for the determination of this antidepressant in biological fluids. As a result, methods have been developed for the extraction of sertraline from biological fluids, as well as chromatographic and spectral techniques for its determination.

Keywords: *sertraline, biological objects, high performance liquid chromatography, extraction, thin layer chromatography, antidepressant.*

Sertraline (brand name Zoloft) was developed by Pfizer over 30 years ago. The antidepressant, which belongs to the serotonin reuptake inhibitor group, has proven to be the safest in terms of pharmacodynamic interactions. Indications for use include depression, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, post-traumatic stress disorder and social phobia. The effectiveness of sertraline in these disorders has been confirmed by a large number of studies. Clinical studies of sertraline (Zoloft) have been performed mainly in psychiatric inpatient and outpatient psychiatric settings. The drug inhibits serotonin reuptake (5-NT) in central nervous system neurons and is 100-200 times superior to amitriptyline, fluvoxamine 9 times, fluoxetine 5 times and clomipramine 2 times. The result is an increase in serotonin in synapses, which has been associated with the antidepressant and anti-anxiety effects of sertraline. At the same time, sertraline has a very weak effect on norepinephrine and dopamine reuptake. [1, 2]

Despite the benefits of the drug, undesirable psychiatric reactions are possible, as well as death, if used together with other psychoactive substances.

The relevance of the study stems from the fact that there is a need to determine sertraline in the body fluids of people taking this medication in order to control and prevent adverse reactions in the body.

The aim of the study is to develop a technique for the determination of sertraline in blood by high-performance liquid and thin-layer chromatography.

Objectives:

1. To develop a thin-layer chromatography technique for the study of sertraline in extracts from biological fluids.
2. To develop a methodology for the determination of sertraline by high performance liquid chromatography with diode matrix detector.
3. To evaluate the effectiveness and develop a methodology for sample preparation of biological fluids for sertraline.

Materials and methods.

1. The study was conducted using the following substances and reagents: Sertraline hydrochloride substance «Zoloft», Pfizer, USA; concentrated ammonia solution 25%, GOST 3760-79 (ST SEV 3858-82) Reagents. Aqueous ammonia, JSC «VECTON», Russia; concentrated sulfuric acid, GOST 4204-77 (ST SEV 3856-82) Reagents. Sulphuric acid, JSC «VECTON», Russia; Chloroform, TU 2631-066-44493179-2001 Trichloromethane stabilized, JSC «VECTON», Russia; Sodium sulphate, anhydrous «OSCH 5-3», JSC «VECTON», Russia; Methanol Cr, Carbinol, «VECTON» JSC, Russia; Phosphoric acid ortho «IMP», «VECTON» JSC, Russia; Acetonitrile «Ch», «VECTON» JSC, Russia.

2. The study was performed using the following instrumentation: Shimadzu LC-

20 Prominence liquid chromatograph (Japan), UV/VIS UV-Mini-1240 Shimadzu spectrophotometer.

Sertraline base in a thin sorbent layer on a «Sorbfil-UV-254» plate (figure 1) was investigated and it was found that the most effective systems are ethyl acetate: methanol: ammonia 25% (17:2:1) and methanol: ethyl acetate: ammonia 25% (17:2:1).

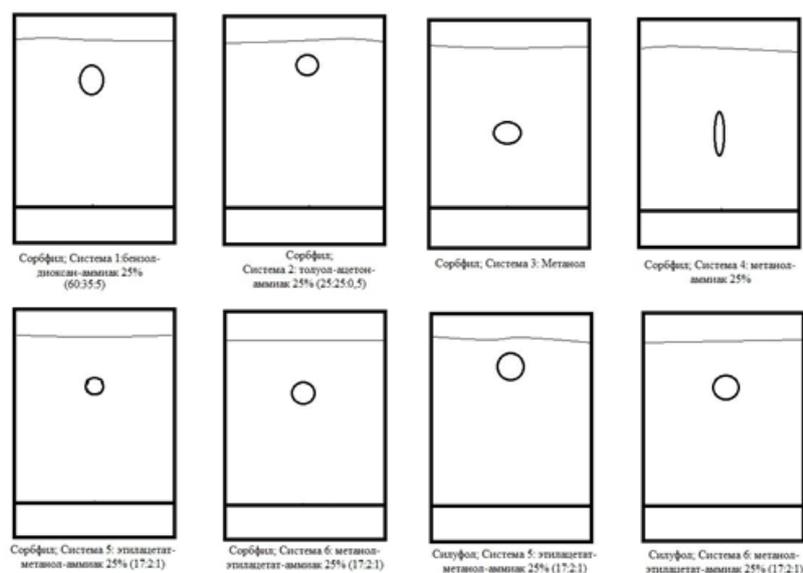


Figure 1. Sertraline thin-layer chromatographic study

Table 1 shows the retention times of the substance in the various chromatographic systems.

Table 1 – Retention parameters for sertraline in thin layer chromatography studies

The record	Rf					
	System 1	System 2	System 3	System 4	System 5	System 6
Sorbfil	0,87	0,90	0,44	0,32	0,72	0,68
Silufol	-	-	-	-	0,93	0,80

High performance liquid chromatography of sertraline by three different techniques resulted in the selection of the most efficient one. [3]

According to method 2 (Table 2) the peak is «blurred» (Figure 2), there is an assumption that methanol in the mobile phase composition causes such changes, there is an impurity that is not separated from the sertraline peak but «grows» into it. This assumption was confirmed by technique 3 (figure 3), in which the mobile phase composition is very different from the mobile phase composition in technique 2, but also contains methanol. The peak is also «blurred».

Table 2 – Test conditions for sertraline by HPLC

	Methodology 1	Methodology 2	Methodology 3
Buffer solution	To 500 mL HPLC water was added 6.89mL triethylamine. Then a Mettler Toledo pH-meter was used to adjust the pH to 3.5 with concentrated phosphoric acid.	In a 100 ml volumetric flask 28.6ml of glacial acetic acid was placed and 34.8 ml of triethylamine was added under stirring, cooled under a stream of cold water, the volume of solution was brought to the mark with water, then 10 ml of the solution was placed in a 1 liter volumetric flask and the volume of solution was brought to the mark with water. pH of the solution obtained was 4.5.	-
The mobile phase	Buffer solution: acetonitrile 25:75.	Methanol: buffer solution: acetonitrile in a ratio of 15:40:45.	Water: acetonitrile: glacial acetic acid: trimethylamine in the ratio 58:40:1:1.
Chromatography conditions	The temperature of the column thermostat is 35°C; The sample volume is 100 µl; The absorption was recorded at a wavelength of 215nm;	The temperature of the column thermostat is 40°C; The sample volume is 100 µl; The absorption was recorded at a wavelength of 215nm;	The temperature of the column thermostat is 30 °C; The sample volume is 100 µl; The absorption was recorded at a wavelength of 215nm;
Eluent flow rate	1.4 ml/min.	1.8 ml/min.	0.9 ml/min.

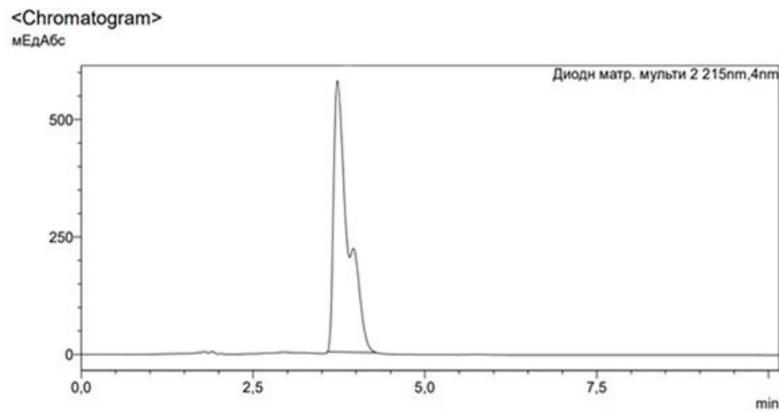


Figure 2. Chromatogram of 0.1 mg/ml sertraline solution under condition 2

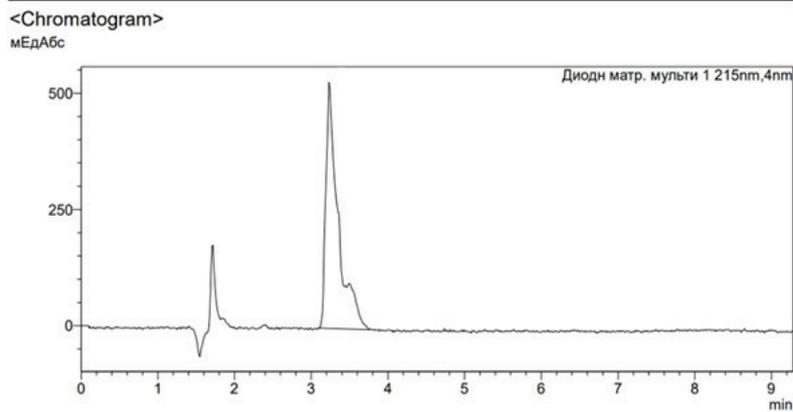


Figure 3. Chromatogram of 0.1 mg/ml sertraline solution under condition 3

Although the retention time of method 1 is significantly shorter than that of methods 2 and 3, these conditions were chosen for further determination of sertraline (Figure 4). The peak asymmetry factor in method 1 corresponds to the generally accepted value of 1.218. The same factor in the other cases is greater than 2.

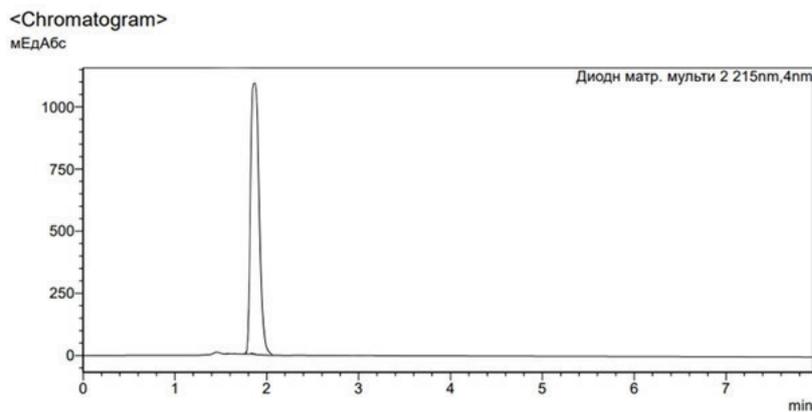


Figure 4. Chromatogram of 0.1 mg/ml sertraline solution in condition 1

During the development phase of the sertraline extraction technique, work began with blood. Fifteen samples were made, to test different extraction methods. The result of high performance liquid chromatography of these samples is shown in table 3.

Table 3 – Result of 0.1 mg/ml sertraline extraction from blood using different sample preparation techniques

Sample	Peak area, S	Extraction rate (X), %	Average value, (X) %
Fluid-liquid extraction 1	1132124	15,50	15,44
Fluid-liquid extraction 2	1121499	15,36	
Fluid-liquid extraction3	1128760	15,46	
hyaluronidase 1	1521666	20,84	20,70
hyaluronidase 2	1499087	20,53	
hyaluronidase 3	1513310	20,72	

Sample	Peak area, S	Extraction rate (X), %	Average value, (X) %
papain 1	1253445	17,16	17,12
papain 2	1250644	17,13	
papain 3	1246808	17,07	
trypsin 1	1738287	23,80	23,80
trypsin 2	1734099	23,75	
trypsin 3	1740998	23,84	
chymotrypsin 1	1333884	18,27	18,27
chymotrypsin 2	1369987	18,76	
chymotrypsin 3	1299625	17,80	

It is known from the literature that the degree of binding of sertraline to the blood transport protein, albumin, can be up to 98%. Consequently, our results obtained by direct LGE, taking into account individual characteristics of blood samples, are comparable with the data in the literature. As a result of enzymatic hydrolysis it was found that this method of propoiosis contributes to an increase in the degree of extraction of sertraline from blood 1,5 times, with the best result demonstrated by trypsin enzyme.

Results and discussion.

1) A technique has been developed for the thin-layer chromatographic determination of sertraline. The systems ethyl acetate: methanol: ammonia 25% (17:2:1) and methanol: ethyl acetate: ammonia 25% (17:2:1) have been found to be most efficient, the most sensitive developer is the Dragendorff reagent

2) A diode-matrix detector HPLC technique for the determination of sertraline has been developed. It was found that the most efficient system for the analysis of extractions from biological fluids is: mobile phase acetonitrile and 1% TEA pH=3.5 in the ratio 75:25, flow rate 1.4 ml/min, column thermostat temperature 35°C, sample volume 100 µl, absorbance registration was performed at a wavelength of 215 nm.

3) A comparative analysis of various methods of sample preparation of biological fluids for antidepressant analysis was carried out. A methodology has been developed for the isolation of sertraline from biological fluids using enzymatic trypsin hydrolysis followed by liquid-liquid extraction with chloroform at pH=11.

Conclusion. Adverse reactions caused by the medical use of Sertraline may not only interfere with driving a vehicle and complex mechanical equipment or cause headaches and tremors, they may have an effect on a person's consciousness. These changes are only exacerbated when the drug is combined with other psychoactive substances or alcohol. The co-administration of sertraline and monoamine oxidase inhibitors can lead to serotonin syndrome and may be fatal. These findings have been confirmed in the literature and call into question all claims about the safety of the drug in terms of pharmacodynamic interactions. [4]

As a result of this work, a methodology was developed for the isolation of sertraline from biological fluids and its chromatographic determination.

REFERENCES.

1. Sertraline: information for specialists // Instruction for medical use of the medicine. Zoloft. Dated 12.02.2015. №. 2704-2012. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/2183_97_02_07_08_12_s.pdf (Accessed: 23.11.2022). (In Russ)
2. Healey D. Let Them Eat Prozac: The Unhealthy Relationship Between the Pharmaceutical Industry and Depression. 1st ed. New York: New York University Press, 2004. 240 p.
3. Moffat A. C., Osselson M. D., Widdop B., Watts J. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. Third ed. London: Pharmaceutical Press, 2004. P. 1189-1190.
4. Sertraline hydrochloride: United States Pharmacopeia (USP) Reference Standard // Merck. Available at: <https://www.sigmaldrich.com/RU/en/product/usp/1612539> (Accessed: 23.11.2022)

SUMMARY

МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОБНАРУЖЕНИЯ СЕРТРАЛИНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

Грицюк Е.А., магистрант 1 года обучения (ORCID: 0000-0002-5533-6885)

Руководители: Малахова А.Ю., старший преподаватель, кафедра фармацевтической химии, Ефимова А.А., старший преподаватель Научно-образовательного центра иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: evgeniya.gricyuk@spcru.ru

Несмотря на широкое применение антидепрессанта сертралина в медицинской практике, при его сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы, трициклическими антидепрессантами и различными психоактивными веществами, включая алкоголь, могут возникать серьезные осложнения и летальные исходы. Сертралин может ухудшить психические и

физические реакции, необходимые для выполнения таких задач, как управление транспортными средствами и работа с механическим оборудованием. Также не исключены случаи острого и хронического отравления этим препаратом. Также сообщалось о случаях смертельной передозировки сертралина при монотерапии. Поэтому очень важно разработать методику определения этого антидепрессанта в биологических жидкостях. В результате были разработаны методы выделения сертралина из биологических жидкостей, а также хроматографические и спектральные методы его определения.

Ключевые слова: *сертралин, биологические объекты, высокоэффективная жидкостная хроматография, экстракция, тонкослойная хроматография, антидепрессант.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Сертралин: информация для специалистов // инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Золофт. Принят 12.02.2015. № 2704-2012. URL: https://rceth.by/NDfiles/instr/2183_97_02_07_08_12_s.pdf (Дата обращения: 23.11.2022).
2. Healey D. Let Them Eat Prozac: The Unhealthy Relationship Between the Pharmaceutical Industry and Depression. 1st ed. New York: New York University Press. 2004. 240 p.
3. Moffat A. C., Osselton M. D., Widdop B., Watts J. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. Third ed. London: Pharmaceutical Press, 2004. P. 1189-1190.
4. Sertraline hydrochloride: United States Pharmacopeia (USP) Reference Standard // Merck. Available at: <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/product/usp/1612539> (Accessed: 23.11.2022)

УДК 31:311.42

STRESS AS A GLOBAL THREAT TO THE PUBLIC HEALTH

Dobrynina T.V., 3rd year student, Novikova M.P., 3rd year student

Scientific adviser: Petrova M.V., senior lecturer,

Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0000-0002-5001-617X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: tatyana.dobrynina@spcpcu.ru, marina.novikova@spcpcu.ru

The paper studies the impact of stress on the public health, finds out the main causes of stress and assesses the amount of people using medications to combat stress and anxiety. The result of the research shows an extremely high level of stress in society and its permanent growth and some positive trends in the ways to overcome stress and anxiety.

Keywords: *stress, public health, medication, sociological poll, mental disorders, anxiety.*

It's not a secret that in our currently uncertain and fast-changing times people have become more stressed. Over time, the results of stress can be accumulated in your brain and body. This kind of long-term or chronic stress can weaken the immune system, putting you at risk of illness from simple colds to more serious illnesses, including neurological disorders, arterial hypertension, coronary heart disease, borderline mental disorders.[1] When you feel stress, your body creates a hormone called cortisol, which enters the bloodstream. For short durations, cortisol can help regulate many of your body's natural functions, including sleep, weight, blood pressure, and blood sugar. However, when you are suffering from long-term stress, cortisol levels remain elevated. This contributes to inflammation and reduces white blood cell counts, both of which can weaken the immune system.[2] Chronic psychological stress, as recent studies indicate, may be as important – and possibly more important – to your heart health as the traditional cardiac risk factors. In fact, in people with less-than-healthy hearts, mental stress trumps physical stress as a potential precipitant of fatal and nonfatal heart attacks and other cardiovascular events. The above mentioned affirmed the relevance of our research. Unfortunately, most people don't realize how dangerous stress is for their health. Speaking about stress management methods, it should be noted that most people resort to medication. The aim of our research is to identify the impact of stress on public health and the reasons for its occurrence. After articulation of the aim some objectives were formulated:

- to discover the level of stress people experienced for the past year;
- to identify the most common reasons of the stress;
- to consider which strategy people prefer to overcome stress;
- to recognize how many people take medicines to relief the stress;
- to compare the relevant data with the results of the previous year.

Materials and Methods.

There have been two major methods used in this research:

1. Literature review to collect reference data about research topic.
2. Sociological poll

Results and Discussion. We have held an opinion poll among the students of Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University to collect relevant data and compare it with global statistical information and last year's results. About 150 respondents have taken part in this poll. The results are represented in the following diagrams.

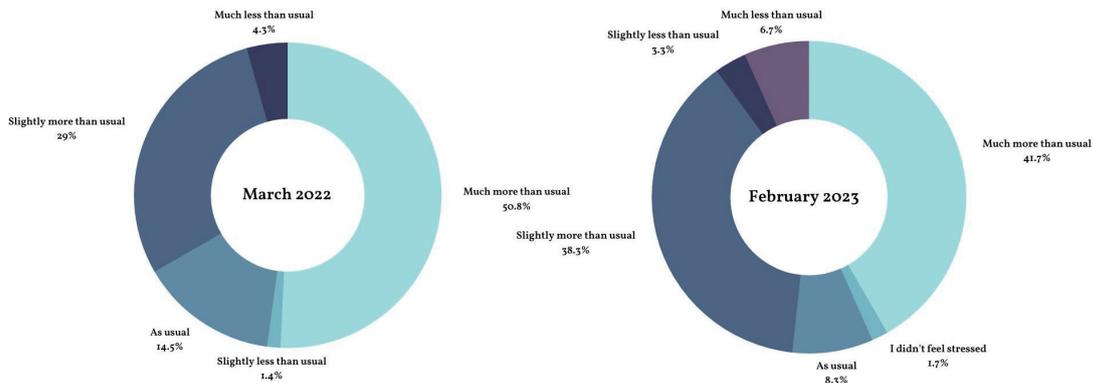


Figure 1. The answers ratio to question 1: «Rate the level of stress you experienced over the past year»

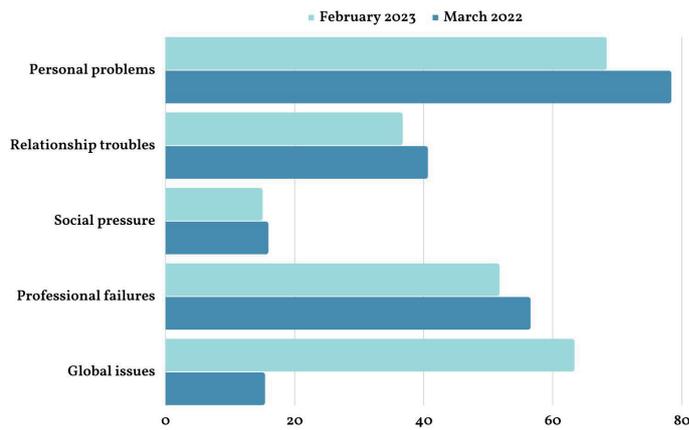


Figure 2. The answers ratio to question 2: «Which categories were reasons of your stress over the past year?»

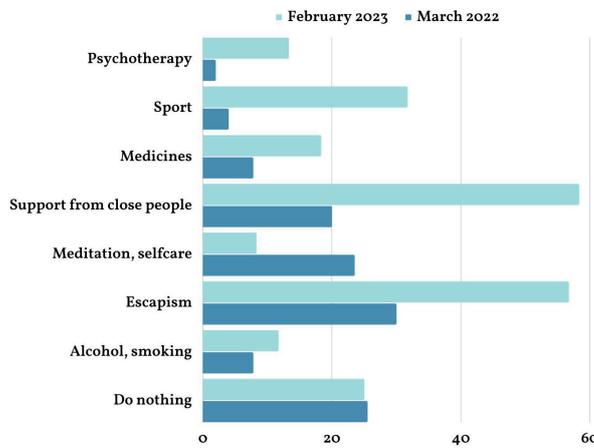


Figure 3. The answers ratio to question 3: «What helps you to overcome the stress?»

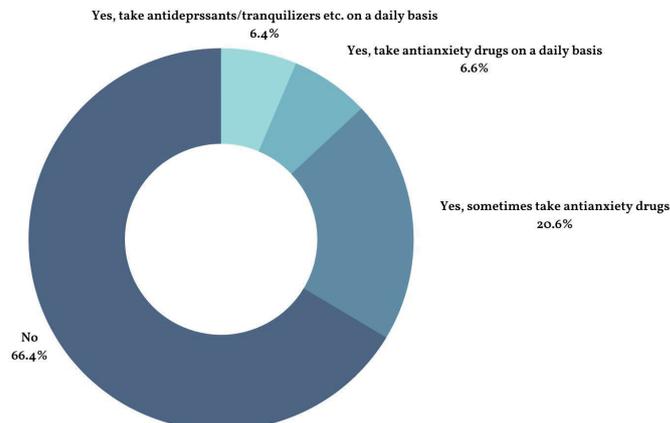


Figure 4. The answers ratio to question 4: «Do you take any medicines to relieve the stress?»

According to the results some trends have been highlighted:

- The level of stress is extremely high and constantly increases. About 80% of the respondents have registered the growth of stress over the past year;
- Global issues like political situation, ecological problems, economic crisis have become one of the leading reasons of stress. 63,3% of the respondents feel stressed because of global issues this year, while last year's rate was 15,4%;
- The majority still choose escapism and sharing problems with close people as the main strategy to overcome stress, but the percentage of using psychotherapy and sport increased for 10% and 28%;
- About 34% take medicines to relieve stress.

We have also studied in detail the demand for various medications, such as antidepressants and sleeping pills, as a way to combat stress and anxiety. Major depressive disorder or depression's possible causes comprise a combination of biological, psychological, and social sources of distress. The major risk factors include family history, significant life changes, certain medications, chronic health problems, and substance abuse. For treatment purposes, doctors generally prescribe antidepressants such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). The growing number of cases of depression is one of the main factors driving the overall growth of the antidepressant market in North America, especially in the USA. The global antidepressants market size was USD 11.67 billion in 2019. The global impact of COVID-19 has been unprecedented and staggering, with depression medications witnessing a positive demand shock across all regions amid the pandemic.[3]

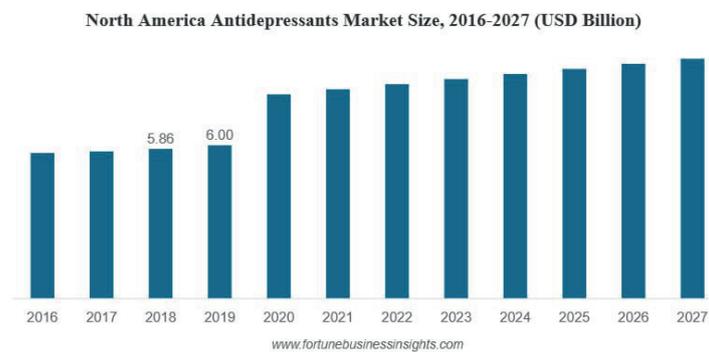


Figure 5. North America Antidepressants Market Size

If we talk about the Russian pharmaceutical market, there is also an increase in demand for such drugs. From January to September 2022, Russians bought 108 million packages of sedatives and 8.4 million packages of antidepressants. This is 44 and 48% more than a year earlier. The total expenses on these drugs amounted to 18.9 billion rubles – more than for the whole last year. Citizens bought 8.4 million packages of antidepressants, which is 48% more than in the same period last year. They spent 5 billion rubles (+70%) on these drugs. 108 million packages (+44%) of sedatives were bought for 13.9 billion rubles (+56%). Most antidepressants per capita are bought in Moscow, St. Petersburg and the Moscow region. And the leaders in the consumption of sedatives are residents of the Pskov, Tver and Tambov regions.

Conclusion. As a result of the research, we have found the extremely high level of stress in society and its permanent growth and sharp increase of respondents who point out global issues as a main reason of their stress. The extremely high level of stress in society is a global threat which requires attention from the government and health care system. Nonetheless there are some positive trends in the choice of ways to overcome stress. More people have started to use psychotherapy and medicines to relieve stress syndromes. We have analyzed the demand for medications to combat anxiety and depression over the past year and found out that 33% of people use antidepressants, tranquilizers or other antianxiety drugs.

REFERENCES

1. Kiseleva M. G. Psychological factors and the course of cardiovascular diseases // National Psychological Journal. 2012. N 1 (7). P. 124-130. (In Russ)
2. Peters E. M. J., Schedlowsk M., Watzl C., Gimsa U. To stress or not to stress: brain-behavior-immune interaction may weaken or promote the immune response to SARS-CoV-2 // Neurobiology of Stress. 2021. Vol. 14. P. 100296. Doi: 10.1016/j.ynstr.2021.100296.
3. Antidepressant market – growth, trends, covid-19 impact, and forecasts (2023 – 2028): brochure // Global Information. 2023. P. 120. Available at: <https://www.giiresearch.com/report/moi1189825-antidepressant-market-growth-trends-covid-impact.html> (Accessed: 24/02/2023).

SUMMARY

СТРЕСС КАК ГЛОБАЛЬНАЯ УГРОЗА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

Добрынина Т.В., студ. 3 курса, Новикова М.П., студ. 3 курса

Научный руководитель: Петрова М.В., старший преподаватель,

научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0002-5001-617X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: tatyana.dobrynina@spcpcu.ru, marina.novikova@spcpcu.ru

В данной статье изучается влияние стресса на здоровье населения, устанавливаются основные причины стресса и оценивается количество людей, принимающих лекарственные средства для борьбы со стрессом и тревогой. В результате исследования обнаружены экстремально высокий уровень стресса среди населения, его постоянный рост и позитивные тенденции в способах борьбы со стрессом и тревогой.

Ключевые слова: стресс, здравоохранение, успокоительные средства, социологический опрос, ментальные расстройства, тревожность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселева М. Г. Психологические факторы и течение сердечно-сосудистых заболеваний // Национальный психологический журнал. 2012. N 1 (7). С. 124-130.
2. Peters E. M. J., Schedlowsk M., Watzl C., Gimsa U. To stress or not to stress: brain-behavior-immune interaction may weaken or promote the immune response to SARS-CoV-2 // Neurobiology of Stress. 2021. Vol. 14. P. 100296. Doi: 10.1016/j.ynstr.2021.100296.
3. Antidepressant market – growth, trends, covid-19 impact, and forecasts (2023 – 2028): brochure // Global Information. 2023. P. 120. Available at: <https://www.giiresearch.com/report/moi1189825-antidepressant-market-growth-trends-covid-impact.html> (Accessed: 24/02/2023).

УДК 046

PHARMACEUTICAL MARKET DEVELOPMENT UNDER SANCTIONS

Efremova N.V., 2nd year student

Scientific adviser: Petrova M.V., senior lecturer, Scientific research center of linguistics and Cross-Cultural Communication

(ORCID: 0000-0002-5001-617X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: natalya.efremova@spcpcu.ru

The article is devoted to the study of the pharmaceutical market conditions under the gradual introduction of sanctions in 2016-2021, which allowed to identify certain trends and outline the prospects for development. It was revealed that in the commercial sector of the market imported drugs prevail. The development of the domestic pharmaceutical sector is possible in conditions of increased investment activity, the use of public-private partnerships.

Keywords: pharmaceuticals, pharmaceutical market, sanctions, import substitution, medicines, medical products, generics, commercial sector.

The relevance of this issue has led to interest in the topic on the part of the pharmaceutical community. Most researchers who address this topic note that the conflict in Ukraine and the subsequent reaction of European states has had a negative impact on the country's economy. Partnerships formed over many years with Western suppliers were disrupted, stimulating a decline in the Russian economy, which was reflected in a decline in production, a decrease in GDP, a rapid devaluation of the Russian national currency, and an increase in the key rate. [1] These phenomena also affected the market for pharmaceutical products. A negative role was played here by the high dependence of this industry on Western manufacturers both in the sphere of importing medicines that have no Russian analogues, and in the supply of individual components and equipment. Experts point out that the resulting shortage of certain medicines poses a threat to the country's national security, as it makes it impossible to provide the population with pharmaceuticals in full.

The objectives of this study are:

- 1) To determine the extent and forms of influence of current world events on the Russian pharmaceutical market. Recent developments in the politico-military arena have caused dramatic changes in the economic sphere in Russia and the world. Previously oriented towards international cooperation, the pharmaceutical market has undergone significant changes, overcoming the gaining momentum of crisis phenomena. Many foreign manufacturers have left the Russian market, and the supply of medicines and their components that have no analogues in the Russian range has ceased, which had a negative impact on the industry as a whole, significantly slowing down the growth rate. At the same time, this situation has stimulated a rapid growth in activity among Russian pharmaceutical manufacturers, whose priority now is to fill the resulting gaps and maintain the level of supply of pre-sanctioned medicines to the country's population.

2) To analyze the processes of development and formation of the pharmaceutical market in Russia in the new realities, which becomes one of the most important tasks of the state level, as it is directly related to the health of the nation and the provision of national security of the country.

3) To study the state and prospects of development of the Russian pharmaceutical market in conditions of sanctions changes.[2]

In the long term, according to experts, there will be positive effects expressed primarily in the form of rapid development of Russian pharmaceutical production and filling the market with domestic drugs, which will reduce their cost and ensure the industry's independence from the foreign market. The development of domestic pharmaceutical production will make it possible to gradually break out of the dependence on imported drugs and strengthen the national security of the state. The problem area is the inability to fully meet the needs of pharmaceutical production in components, as well as the needs of the Russian population in pharmaceutical products at the moment, as the build-up of the production base cannot happen at one time.

In the context of the difficult political situation in the world, we turned to a study of changes in the pharmaceutical market in Russia. The research revealed that the sanctions against our country have also had a significant impact on this industry, stimulating the development of stagnant processes. This is evidenced by the data on the growth rate of the pharmaceuticals market in terms of comparable prices adjusted for inflation. The market is showing growth, but it is insignificant and for the period from 2016 to 2021 was about 14%. [3]

An analysis of growth rates in individual market segments showed steady development in all segments. The highest growth rate was seen in the commercial parapharmaceuticals sector. Structurally, the main part of the market is represented by commercial drugs, for which a more detailed analysis was conducted.

The commercial sector is represented by domestic and imported medicines, the shares of which are distributed as follows – 29% and 70%, respectively. Obviously, the predominance of imported drugs on the Russian market is a negative factor in the context of the difficult foreign policy situation and problems in economic interactions at the international level. The Russian market is dependent on Western manufacturers, whose withdrawal is a threat to the country's national security. [4]

An assessment of the commercial segment of drugs in terms of originator and generic drugs showed a positive trend in the development of the industry. The share of generics on the market increased to 66.6%, in line with the reduction of original drugs to 33.4%. The cost of generics is significantly lower than that of originals, which is the main driving factor in the development of this market segment. Obviously, their share will grow. This is a positive trend which shows that the import substitution policy is being successfully implemented.

Researchers agree that the low competitiveness of domestic pharmaceutical products is determined by the underdevelopment of Russian pharmaceutical science and the lack of modern, advanced technologies in the industry. In assessing the state of the industry, they state that it is currently impossible to reach the European level of pharmaceutical production, as this requires substantial financial injections, as well as increased labour and time costs. They point out that the measures taken at state level have good prospects in the long term, but that at the moment there is no positive momentum.

Materials and methods. Information sources from the Russian marketing agency DSM Group were chosen as one of the leading sources of statistical information – data from 2016-2021 on the state of the Russian pharmaceutical market was analysed. The starting date for the analysis was chosen because it was the time when the destabilisation of the Russian economy due to the adoption of sanctions measures against it became apparent.

For the purposes of the study, the values have been adjusted to a comparable level (at 2021 prices) on the basis of the relevant consumer price indices.

This study relied on the following methodological framework: data synthesis and intellectual analysis, general scientific tools of analysis, and statistical methods. The main research tools were trend analysis and assessment of the dynamics and structure of the resource provision of the health care institution.

Results and discussion. The nominal value volume of the Russian pharmaceutical market in current prices has a steady upward trend in the period under study, which is confirmed by the linear approximation model obtained with a high level of confidence. Figure 1 shows the dynamics of the Russian pharmaceutical market volume, which shows growth that tends to slow down. Thus, over the period under review, there has been a 61% increase in the market from RUB 1,045 billion to RUB 1,682 billion. At the same time, the growth in 2017 was RUB 215 billion, and in 2021 only RUB 42 billion.

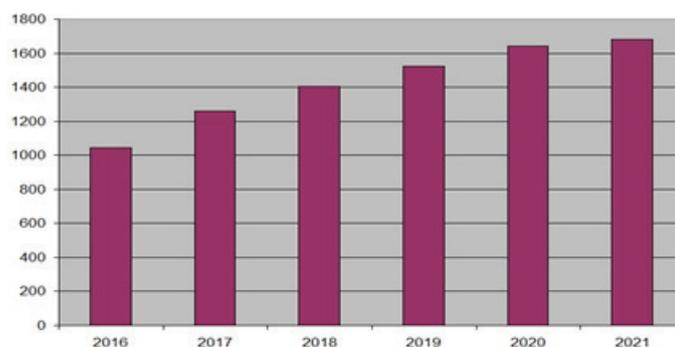


Figure 1. Volume of the Russian pharmaceutical market 2016-2021 at current prices (RUB)

Thus, there is a clear decline in the growth rate of the Russian pharmaceutical market in the time period under review. However, this indicator does not reflect the objective situation on the market, as it is calculated without taking into account annual inflationary processes in the country. It is necessary to estimate the real value of the Russian pharmaceutical market, adjusted to a comparable price level.

Figure 2 shows the dynamics of the pharmaceutical market in comparable prices. It provides an indication of the actual level of growth and an assessment of trends in the pharmaceutical industry.

When analysing the graph, there is clear growth, but the rate of growth is much lower than in the previous graph. Over the time period under consideration, the growth of the real volume of the Russian pharmaceutical market amounted to about 14%. According to the linear approximation model compiled, the annual market volume growth averaged about 40.1 billion roubles over the period from 2016 to 2021. Considering the data for each year in dynamics, it is also possible to conclude that the market growth rate decreases every year.

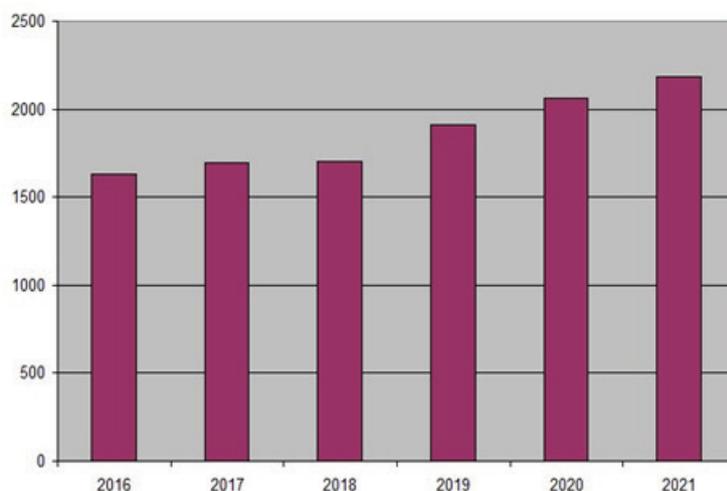


Figure 2. Pharmaceutical market volume in Russia 2016-2021 in comparable prices

A better understanding of the state of the pharmaceutical market in Russia can be obtained by analysing information on the individual segments of the commercial medicines (drugs) sector, the public medicines sector and the commercial parapharmaceuticals sector.

All three segments in question have a positive trend in the time range from 2016 to 2021 – a total of 33.8%. However, the growth rate of each individual segment differs significantly (Table 1). The commercial pharmaceutical sector showed the lowest growth rate – 22.8%. At the same time, the changes were of a discontinuous nature – in 2017 there was a minimum growth rate of 3.7 billion roubles. The maximum growth rate was recorded in 2019 and amounted to 114.6 billion roubles, after which an obvious decline started – down to 9 billion roubles in 2021.

The public sector of pharmaceuticals also showed an increase of 45.7% in the period under review, despite the fact that the growth curve is not stable.

The parapharmaceutical sector showed the highest growth rate, showing a change of 57.3% from 2016 to 2021. The largest increase is in 2021 at 66.3%.

Table 1 – Dynamics and structure of the Russian pharmaceutical market in 2016-2021

Indicator	Value						Change in 2021 to 2016 in %
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
Dynamics (in comparable prices). RUB bln.							
Total incl.	1633,9	1697,8	1701,1	1914,2	2060,2	2185,4	+33,8
The commercial sector of the LS	975,6	979,3	989,8	1104,4	1189,4	1198,4	+22,8
Public sector drugs	411,5	469,1	460,1	511,4	549	599,3	+45,3
The commercial parapharmaceutical Sector	246,8	249,4	251,2	298,4	321,4	387,7	+57,3
Structure %							
The commercial sector of the LS	59,71	57,68	58,19	57,70	57,73	54,84	-8,2
Public sector drugs	25,19	27,63	27,05	26,72	26,67	27,42	+8,8
The commercial parapharmaceutical sector	15,10	14,69	14,76	15,58	15,60	17,74	+17,4

Source: Calculated by the author based on DSM Group data

Analysis of the market structure shows that the predominant segment is the commercial sector, with a share of 54.84-59.71%. In dynamics, its share shows a decrease of 8% in favour of other segments. The public sector of drugs occupies 25.19-27.63% and

has a tendency to increase. This sector has expanded by 8.8% in the time range under review. The commercial parapharmaceutical sector showed the highest growth with this figure of 17.4%. This segment has grown the most over the past three years.

While showing good dynamics, the commercial sector of pharmaceuticals needs further consideration. An important point for this study is the origin of medicinal products occupying this market segment (Table 2). Both market segments – domestic medicines and imported medicines -showed growth. However, analysis of the structure makes it possible to understand that the share of domestic drugs increased by 7.8% while imported drugs decreased by 4.1% during the study period. Against the background of general differentiation these figures appear insignificant, only hinting at a trend for certain changes. Structurally, the segment of imported drugs is much higher than the segment of domestic drugs – on average 71% vs. 29%. If we look at the growth rates of domestic and foreign drugs in dynamics, we can note differences in the growth rates.

The domestic medicines market is growing steadily every year, with the growth rate trending upwards. In 2017 there is an increase of 8.1 billion roubles, and in 2021 already 11 billion roubles. The highest increase was seen in 2020 and amounted to 44 billion roubles. The market for imported pharmaceuticals is developing in leaps and bounds due to worsening foreign economic conditions. In 2017, the volume of this market segment decreased by 4.4 billion roubles. In the next three years, there is significant market growth, with a maximum increase in 2019 of 95.6 billion roubles. In 2021, there is a slight decline of 2 billion roubles.

Table 2 – Dynamics and structure of the commercial sector of the Russian pharmaceutical market by origin in 2016-2021

Indicator	Value						Change in 2021 to 2016 %
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
Dynamics (in comparable prices) RUB billion							
The commercial sector of the HR including:	975,6	979,3	989,8	1104,4	1189,4	1198,4	+22,8
Domestic medicines	275,3	283,4	291,2	310,2	354,2	365,2	+32,6
Imported drugs	700,3	695,9	698,6	794,2	835,2	833,2	+18,9
Structure %							
Domestic medicines	28,2	28,9	29,4	28,0	29,7	30,4	+7,8
Imported drugs	71,8	71,1	70,6	72,0	70,3	69,6	-4,1

Thus, it is clear that the market for domestic medicines in the commercial sector is growing, while the share of imported medicines is decreasing, which is directly related to the gradual introduction of sanctions against Russia and the hampering of foreign economic cooperation. Let us turn to the data on the composition of pharmaceutical products sold in Russia and consider the ratio of generic and original drugs in dynamics. It should be noted that the main difference of generic medicines is their low cost as compared with the original drugs, preserving their useful properties and therapeutic effect. Their production uses cheaper domestic raw materials, which allows significant cost reductions. Savings are also achieved by reducing the cost of customs duties, logistics and «brand» surcharges. Analysis of the data (Table 3) has shown that the structure of the commercial drug market has changed diametrically over the period under consideration. [5]

The share of generic drugs increased by 256% while the share of originator drugs decreased rapidly by 39.7%. In monetary terms, the market grew by RUB 487bn between 2016 and 2021. This significant growth was due to the fact that the volume of original drugs decreased, which required the release of analogues and their promotion in the market. In monetary terms, the market shrank by RUB 264.2bn.

Table 3 – Dynamics and structure of the commercial sector of Russian pharmaceutical market by originality in 2016-2021

Indicator	Value						Change in 2021 compared to 2016 %
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
Dynamics (in comparable prices) RUB bn.							
The commercial sector of the HR including:	975,6	979,3	989,8	1104,4	1189,4	1198,4	+22,8
Generic medicines	311,3	589,3	624,1	699,6	759,6	798,3	+256,5
Original LS	664,3	390,0	365,7	404,8	429,8	400,1	-39,7
Structure %							
Generic medicines	31,8	60,1	63,0	63,3	63,8	66,6	+209,0
Original LS	68,2	39,9	37,0	36,7	36,2	33,4	-51,1

Structurally, in 2016, originals accounted for the bulk of the market with a share of 68.2%.

Generics accounted for only 31.8% of the market. By 2021 the situation has changed dramatically -original drugs lost their position, taking up only 33.4% of the market, while generic drugs filled the vacated niche, taking up 66.6% of the market.

Let us compare the results obtained in this study with those of other authors who have addressed this issue. Most experts state that the domestic pharmaceutical market is dependent on foreign manufacturers. At the same time, they point to a steady trend towards replacing medicines that have left the market with Russian analogues. In the long term, the import substitution course taken by our state should have good results, making it possible to fully provide the country's population with medicinal products. It is important that the full cycle of production will be in the Russian Federation, which will increase the share of domestically produced drugs in total consumption to 50% in value terms. [6]

Researchers also note that the Russian market is filled with generic drugs, the share of which in the market structure, in recent years, exceeds the original drugs. In these conditions, generics appear to be one of the most promising sectors of the commercial segment of the Russian pharmaceutical market. The interest in these drugs is due not only to the withdrawal of many foreign manufacturers from the market, but also to the significant difference in the cost of these drugs in the downward direction, which is especially important in crisis conditions, when the standard of living and quality of life of the country's residents is declining.

Conclusion.

1. In modern conditions, ensuring drug safety of the country remains one of the paramount tasks, the implementation of which is of strategic importance.

2. The high share of imported medicines on the Russian pharmaceutical market is one of the problem areas posing a threat to the national security of the state.

3. Preservation of the nation's health, including through the timely provision of quality pharmaceutical products, is one of the key challenges that needs to be addressed as soon as possible.

4. There is a clear need to develop this sector of the economy, which requires additional investment by the State. It is necessary to increase investment activity in the field of pharmaceutical research, expansion of the production sector, and modernization of existing production facilities.

5. One possible solution to these problems could be the application of a public-private partnership system in the pharmaceutical sector, which would have a budgetary and socioeconomic effect.

REFERENCES

1. Novikova O. O., Kaplina A. A. Impact of sanctions on the pharmaceutical market // *Politics, Economics and Innovation*. 2018. N 1 (18). (In Russ)
2. Zhuravleva M. V., Prokofiev A. B., Chernykh T. M. [et al.]. The era of generics: pros and cons // *Epidemiology and Infectious Diseases. Current issues*. 2016. N 1. P. 52-58. (In Russ)
3. DSM Group analytical materials // DSM Group. Available at: [Annual_report_2020_EN_all.indd \(dsm.ru\), 0xz5e5yzukb2h9udej5t33j3q4i4a3an.pdf \(dsm.ru\)](#) (Accessed 18.02.2023).
4. Information resource of the State Programme «Development of Pharmaceutical and Medical Industry» for 2013-2020 // *Pharma 2020*. Available at: [GP_Razvitie_farmatsevticheskoi_i_meditinskoi_promyshlennosti_na_2013-2020_gody-1.pdf \(pharma-2020.ru\)](#) (Accessed: 18.02.2023). (In Russ)
5. Pavlovsky A. V. Generic drugs. Prospects and their place in the Russian pharmaceutical market // *Health – the basis of human potential: problems and solutions*. 2019. Vol. 11(2). P. 604-605. (In Russ)
6. Pustynnikova E. V., Ometova D. A. Modern trends in the pharmaceutical market development // *Skif. Issues of Student Science*. 2018. N 11 (27). P. 231-235. (In Russ)
7. Kvachakhia L. L. On the development of the pharmaceutical market in the Russian Federation and Central Federal District under current economic conditions // *Karelian Scientific Journal*. 2018. N 4 (25). P. 89-92. (In Russ)
8. Kirillova A. V. Analysis of the pharmaceutical market in the Russian Federation // *Enterprise strategy in the context of increasing its competitiveness*. 2018. N 7. P. 264-267. (In Russ)
9. Koloty M. E., Kochubey E. I. Trends and prospects for the development of the Russian pharmaceutical market // *Forum of young scientists*. 2018. N 12-2 (28). P. 1040-1045. (In Russ)
10. Russia's pharmaceutical market. 2017. National Pharmaceutical Ranking. Notes to the consolidated financial statements of Royal DSM // DSM Group. Available at: [http://dsm.ru/docs/analytics/Annual_Report_2017_rus.pdf](#) (Accessed: 18.02.2023). (In Russ)
11. Khosev A. M. Analysis of Russian pharmaceutical market development indicators during economic crisis // *Young Scientist*. 2016. N 8 (112). P. 689-694. (In Russ)
12. Pharma companies, nations pledge vaccine equity // *The Economist Intelligence Unit*. URL: <https://www.eiu.com/n/pharma-companies-nations-pledge-vaccine-equity/> (Accessed: 18.02.2023).

SUMMARY

РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА В УСЛОВИЯХ САНКЦИЙ

Ефремова Н.В., студ. 2 курса

Руководитель: Петрова М.В., старший преподаватель, НОЦ иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0002-5001-617X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14

E-mail: natalya.efremova@spcru.ru

Статья посвящена исследованию конъюнктуры рынка фармацевтической продукции в условиях постепенного введения санкционных мер в 2016-2021 годах, что позволило выявить определенные тенденции и наметить перспективы развития. Выявлено, что в коммерческом секторе рынка преобладают импортные лекарственные средства.

Развитие отечественного сектора фармацевтики возможно в условиях повышения инвестиционной активности, применения системы государственно-частного партнерства.

Ключевые слова: *фармацевтика, рынок фармацевтический, санкции, импортозамещение, лекарственные средства, медицинские препараты, дженерики, коммерческий сектор.*

ЛИТЕРАТУРА

- Новикова О. О., Каплина А. А. Влияние санкций на фармацевтический рынок // Политика, экономика и инновации. 2018. N 1 (18).
- Журавлева М. В., Прокофьев А. Б., Черных Т. М. [и др.] Эра дженериков: за и против // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016. N 1. С. 52-58.
- DSM Group analytical materials // DSM Group. Available at: Annual_report_2020_EN_all.indd (dsm.ru), 0xz5e5yzukb2h9udej5t33j3q4i4a3an.pdf (dsm.ru) (Accessed 18.02.2023).
- Информационный ресурс Государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 годы // Pharma 2020. URL: GP_Razvitie_farmatsevticheskoi_i_meditinskoi_promyshlennosti_na_2013-2020_gody-1.pdf (pharma-2020.ru) (дата обращения: 18.02.2023).
- Павловский А. В. Препараты-дженерики. Перспективы и их место на фармацевтическом рынке России // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и решения. 2019. Т. 11. N 2. С. 604-605.
- Пустынникова Е. В., Ометова Д. А. Современные тенденции развития фармацевтического рынка // Скиф. Вопросы студенческой науки. 2018. N 11 (27). С. 231-235.
- Квачахия Л. Л. О развитии фармацевтического рынка Российской Федерации и Центрального федерального округа в современных экономических условиях // Карельский научный журнал. 2018. Т. 7 N 4 (25). С. 89-92.
- Кириллова А.В. Анализ фармацевтического рынка в Российской Федерации // Стратегия предприятия в контексте повышения его конкурентоспособности. 2018. N 7. С. 264-267.
- Колотий М. Е., Кочубей Е. И. Тенденции и перспективы развития фармацевтического рынка России // Форум молодых ученых. 2018. N 12-2 (28). С. 1040-1045.
- Фармацевтический рынок России 2017: Национальный фармацевтический рейтинг. Примечания к консолидированной финансовой отчетности Royal DSM // DSM Group. URL: http://dsm.ru/docs/analytics/Annual_Report_2017_rus.pdf (дата обращения: 18.02.2023).
- Хосев А. М. Анализ показателей развития фармацевтического рынка России в период экономического кризиса // Молодой ученый. 2016. N 8 (112). С. 689-694.
- Pharma companies, nations pledge vaccine equity // The Economist Intelligence Unit. URL: https://www.eiu.com/n/pharma-companies-nations-pledge-vaccine-equity/ (Accessed: 18.02.2023).

УДК 615:332

OPTIMIZATION OF THE PROCESS OF EXTRACTION OF IMBRICIN
FROM THE CULTURE FLUID OF *STREPTOMYCES IMBRICATUS*Zayretdinova D.R., 1st year master studentScientific advisers: Kotova N.V., Ph.D (chemistry), associate prof., department of biotechnology,
Efimova A.A., senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication
(ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197022, St. Petersburg, Professora Popova str., 14, Russian Federation

E-mail: zajretdinova.diana@spcpu.ru

The article presents results of the research on optimizing the extraction of non-medical antibiotics from *Streptomyces imbricatus* culture fluid. The selected extractants were analyzed, the most effective extractant was selected, the optimal duration

of the extraction process is investigated, the dependence of mycelium moisture on the antibiotic yield at the extraction stage was studied.

Keywords: *imbricin, non-medical antibiotics, non-polyene macrolide antibiotics, fungicide, insecticidal activity, extraction.*

In the modern world, antibiotics play a significant role in various industries, because in addition to medicine, antibiotics are used in the agricultural and food industries. There is a desire to reduce the use of antibiotics, which have a detrimental effect on the environment, and cause toxic reactions to human health. Every year more and more scientists begin to pay special attention to non-medical antibiotics. Their use is more effective, since several microorganisms develop resistance to antibiotics used in medicine, which is a disadvantage for the use of such preparations in industry.

Considerable attention has recently been paid to a group of non-polyene anti-fungal antibiotics, positive property of which is low toxicity of the group, which allows them to be used both in the food industry and in agriculture. Several researchers suggest using antibiotics of this group and imbricin as a biocide to ensure phytosanitary stability and increase the yield of food of plant and animal origin. [1]

Imbricin belongs to the group of non-polyene macrolide antibiotics. It was discovered by Russian scientists in the 70s of the previous century, but currently it is not used. [2] However, it has a few positive properties that indicate the prospects of its use as an antifungal agent in the composition of biocidal agents. In addition to its stability, broad spectrum of action, as well as high biological activity, imbricin quickly and easily degrades to non-toxic compounds after its use, which eliminates environmental problems associated with its use. [3]

Antibiotics that are not used in medicine can be used as a means of combating antibiotic resistance in the environment. Non-medical antibiotics are used in various spheres of human activity in industry, for example, in pulp and paper, in agriculture – in animal husbandry and crop production [4]. Antifungal drugs are very popular at the same time. In agriculture, imbricin can replace chemical agents and serve as a fungicide in the processing of cheeses that are moldy during maturation and storage.

For many years, non-medical antibiotics have been used as growth stimulants for various agricultural animals, to combat plant diseases, in food production as preservatives or to combat extraneous microflora. At the same time, the greatest need is observed in antifungal anti-biotics, so the areas of their possible application are constantly expanding. Among them there is a group of so-called non-polyene macrolides, which have been studied much better than polyene macrolides. However, this group has a more extensive spectrum of antibiotic action [3].

In addition to the food and agricultural industries, imbricin has also been used in the production of paper. During the manufacturing process, the paper may be subjected to micro-damage. To prevent this, various chemical fungicides are used in production, which negatively affect the environment. Imbricin serves as a substitute for chemical fungicides. It fights micromycetes that infect cellulose-containing materials, including paper. [2]

Thus, the antibiotic considered in this work is a promising drug that has several advantages over other non-medical antibiotics, namely: a wide spectrum of action against phytopathogens, high insecticidal activity in laboratory experiments. It is also worth noting that during the growing experience, imbricin had a stimulating effect on cucumber plants, which indicates the complex biological activity of the drug. In addition to the listed advantages of imbricin, it is important to say that the development of imbricin is carried out only in Russia, which gives an advantage over the world market of environmentally friendly drugs.

The aim of this work is to optimize the process of extraction of imbricin from the culture fluid of the producer *Streptomyces imbricatus*.

To achieve the goal, the following tasks were set:

- 1) Selection of optimal conditions for the extraction of imbricin from mycelium;
- 2) Determination of the effect of mycelium moisture on the activity of the antibiotic in the extract;
- 3) Carrying out the stages of evaporation, crystallization and drying to obtain the substance of imbricin.

The object of the study is a non-medical antibiotic imbricin, the producer of which is the actinomycete *Streptomyces imbricatus*.

Imbricin is a non-polyene macrolide antibiotic, for which a strain of *Streptomyces imbricatus* producer was used. The isolation of imbricin was carried out by extraction from the culture fluid of the producer with further evaporation, crystallization and drying.

The isolation of imbricin from the mycelium was carried out by extraction.

The solubility of the target product in the extractant is one of the main requirements for the efficient extraction process.

Isopropyl alcohol and ethyl alcohol in various concentrations (50.65, 80 and 100%) were used as extractants.

The assessment of the content of imbricin in the extract was carried out according to a special technique. At first, the extraction of imbricin from the test material was carried out with 65% isopropyl alcohol, and then, its optical density was determined by the spectrophotometric method on the SP-2000 spectrophotometer at wavelengths equal to 240 and 270 nm. 96% ethyl alcohol (technical) is used as a comparison solution.

To determine the content of imbricin in the extract, the following formula was used:

$$A = \frac{(D_{240} - D_{270}) \cdot 67,5 \cdot P}{n},$$

r_{AE} : A – the content of the antibiotic in the extract, mcg/ml;

D_{240} – the optical density of the alcohol solution at a wavelength of 240 nm;

D_{270} – the optical density of the alcohol solution at a wavelength of 270 nm;

P – dilution of the extract with ethyl alcohol;

67,5 – the proportionality coefficient calculated by the least squares method from the dependence between the results of spectrophotometric and biological analyses of the test sample;

n – the volume of the extract taken, equal to 1 ml.

The selection of the optimal duration of the extraction process ensures the best concentration of the antibiotic in the extractant. The kinetics of the extraction process was studied at 15, 30, 45 and 60 minutes. The choice of a highly effective duration of the process is carried out experimentally by comparing the content of the target product in the extracts obtained.

After selecting an effective extractant, the optimal ratio of phase volumes and the most effective duration of the extraction process, the mycelial mass was dried in order to improve extraction. The biomass is evenly distributed on parchment paper, and then placed on a Petri dish and installed in a dry-burning cabinet. Drying is carried out at a temperature of 300C, the duration of the process is from 1 hour to 6 hours.

The concentration of the alcoholic extract of imbricin is carried out on a vacuum evaporation unit. To determine the degree of concentration, the initial volume of the extract and the volume of the evaporated solution were measured.

The content of imbricin in the evaporated solution is determined in accordance with the method of determining the concentration of the antibiotic in the extract. The crystallization process was carried out using a special vacuum installation.

The resulting imbricin crystals on the filter are washed with cold acetone. After that, the filter with crystals is placed in a Petri dish and a drying cabinet is placed for 24 hours at a temperature of 22-25 °C.

Ethyl and isopropyl alcohols in concentrations of 50-100% were selected as an extractant. The results of the study on the selection of an effective extractant are shown in Figure 1.

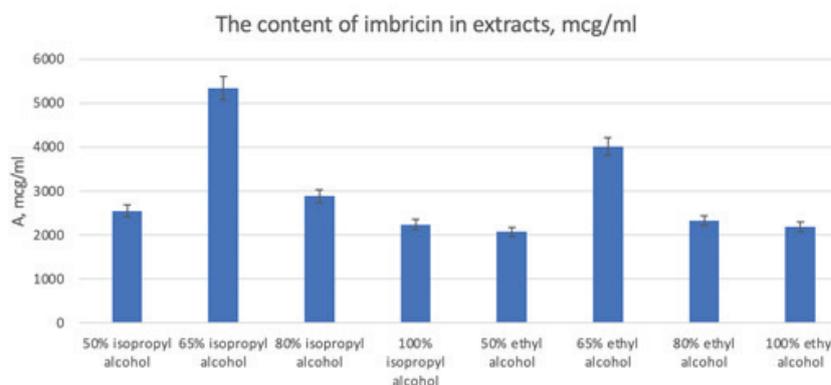


Figure 1. Dependence of the content of imbricin in the extract on the extractant used

According to the diagram shown in Figure 1, it can be concluded that 65% isopropyl alcohol is the most effective extractant. The results of the study on the selection of the optimal duration of the process are shown in Figure 2.

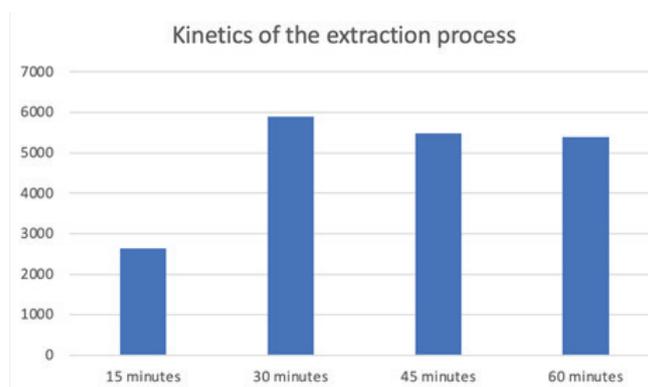


Figure 2. Diagram of the dependence of the content of imbricin in the extract on the duration of the extraction process

The obtained data indicate that the optimal duration of the extraction process is 30 minutes. With an increase in the duration of the isolation process, the content of the antibiotic in the extract does not increase, therefore 30 minutes is the optimal time for the extraction of imbricin.

The mycelium was dried. After each hour of drying, extraction was carried out and the activity of the antibiotic in the extract was measured. The results of the study are shown in Figure 3.

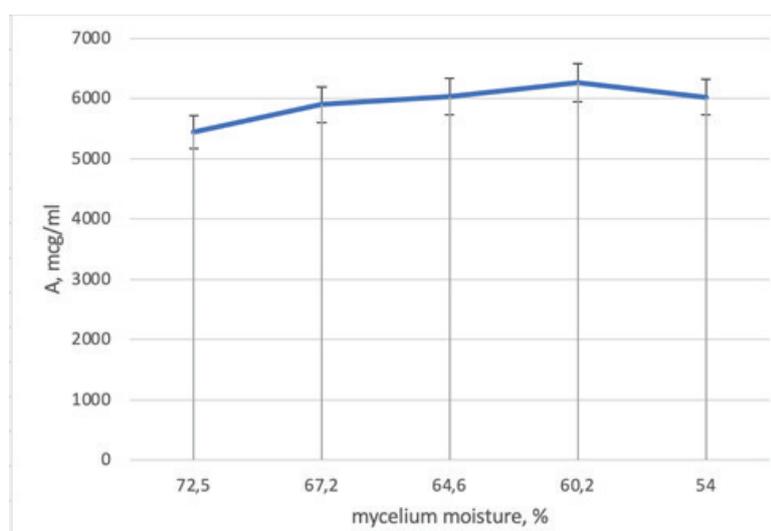


Figure 3. Graph of the dependence of the activity of the imbricin extract on the moisture content of the mycelium of the producer

The graph shows that drying the mycelium has a positive effect on the yield of imbricin and the activity of the antibiotic in the extract. Moreover, the highest value is observed at a mycelium humidity equal to 60.2%, which corresponds to a drying time of 5 hours. Thus, with a residual mycelium moisture of 60.2%, the yield at the extraction stage increases by 15.72%.

Conclusion.

1. A 65% aqueous solution of isopropyl alcohol was selected.
2. The optimal duration of the extraction process was selected, which is 30 minutes.
3. It has been shown that when the mycelium humidity is 60%, the activity of the antibiotic in the extract increases.

REFERENCES

1. Novikova I. I., Popova E. V., Boikova I. V., Pavlyushin V. A., Tyuterev S. L. Plant protection and quarantine // Ecological Chemistry. 2018. Vol. 27(5). P. 233-245. (in Russ)
2. Belakhov V. V., Yakovleva E. P., Kolodyaznaya V. A., Boikova I. V. Antifungal antibiotic for non-medical purposes imbricin: receiving, physical and chemical properties, structural features and industrial application in agriculture (review) // Ecological Chemistry. 2017. Vol. 26(5). P. 233-248. (in Russ)
3. Boikova I. V., Novikova I. I., Yakovleva E. P., Kolodyaznaya V. A., Belakhov V. V. Imbricin non-medicinal antibiotic: biological activity, environmental safety and prospects for plant protection // Ecological Chemistry. 2018. Vol. 27(5). P. 233-245. (in Russ)
4. Krasovitskaya I. A., Kotova N. V., Gusev A. V. Development of technology for isolation of imbricin from the culture fluid *Streptomyces imbricatus* // Bulletin of biotechnology and physico-chemical biology. A. Ovchinnikov. 2021. Vol. 17(3). P. 31-36. (in Russ)

SUMMARY

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ИМБРИЦИНА ИЗ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ *STREPTOMYCES IMBRICATUS*

Зайретдинова Д.Р., маг. 1 года обучения

Научные руководители: Котова Н.В., канд. хим. наук, доц. кафедры биотехнологии;

Ефимова А.А., старший преподаватель, НОЦ иностранных языков и межкультурной коммуникации

(ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: zajretdinova.diana@spcru.ru

В статье представлены результаты исследований по оптимизации экстрагирования антибиотика немедицинского назначения из культуральной жидкости *Streptomyces imbricatus*. Проанализированы выбранные экстрагенты, выбран наиболее эффективный экстрагент, изучена зависимость влажности мицелия на выход антибиотика на стадии экстрагирования, исследовано влияние добавленных солей в экстрагент на выход имбрицина на стадии.

Ключевые слова: имбрицин, антибиотики немедицинского назначения, неполиеновые макролидные антибиотики, фунгицид, инсектицидная активность, экстрагирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новикова И. И., Попова Э. В., Бойкова И. В., Павлюшин В. А., Тютюрев С. А. Защита и карантин растений // Экологическая химия. 2018. Т. 27. N 5. С. 233-245.

2. Белахов В. В., Яковлева Е. П., Колодязная В. А., Бойкова И. В. Противогрибковый антибиотик немедицинского назначения имбрицин: получение, физико-химические свойства, структурные особенности и применение в промышленности в сельском хозяйстве (обзор) // Экологическая химия. 2017. Т. 26. N 5. С. 233-248.

3. Бойкова И. В., Новикова И. И., Яковлева Е. П., Колодязная В. А., Белахов В. В. Антибиотик немедицинского назначения имбрицин: биологическая активность, экологическая безопасность и перспективы использования для защиты растений // Экологическая химия. 2018. Т. 27. N 5. С. 233-245.

4. Красовицкая И. А., Котова Н. В., Гусев А. В. Разработка технологии выделения имбрицина из культуральной жидкости *Streptomyces imbricatus* // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А.Овчинникова. 2021. Т. 17. N 3. С. 31-36.

УДК 61:615.4

DEVELOPMENT AND CREATION OF A COMPOSITE MATRIX FROM TYPE I AND V COLLAGEN AS AN EQUIVALENT TO REPLACE THE EYE CORNEAL

Zenkova A.K., 1st year master student, Sirotkina M.S., junior researcher

Scientific advisers: Arseniev N.A.¹, candidate of biological sciences, associate professor,

Nashchekina Y.A.², candidate of biological sciences, Senior Researcher

Efimova A.A.¹, senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication

(ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,

197022, St. Petersburg, Prof. Popova st, 14, Russian Federation

²Institute of Cytology Russian Academy of Sciences,

194064, St.Petersburg, Tikhoretsky Ave., 4, Russian Federation

E-mail: arina.zenkova@spcpcu.ru

Corneal diseases are the main cause of vision loss. The solution to this problem can be tissue-engineered corneas. Collagen is a natural polymer and a promising material for tissue engineering due to its high biocompatibility. Types I and V collagens are the main proteins of the cornea of the eye. The aim of our study is to isolate type V collagen. Human placenta was chosen as a source for the isolation of type V collagen, which is rich in various proteins and is the most accessible material. In our study, we present an optimized method for obtaining type V collagen from human placenta for the subsequent creation of composite matrices with type I collagen.

Keywords: *eye cornea, human placenta, type V collagen, enzymatic extraction, protease inhibitors, saline precipitation.*

Relevance: Corneal pathologies take the 4th place among eye diseases that lead to blindness. For the surgical treatment of corneal diseases, the following methods are most effective: keratoplasty (transplantation of a healthy donor cornea) and keratoprosthesis (artificial cornea transplantation). But they have significant disadvantages, such as a shortage of donor corneas, as well as rejection, and severe adverse reactions from keratoprosthesis. An alternative to keratoprosthesis is a tissue-engineered cornea created using natural polymers such as collagen. Collagen is a fibrillar protein that forms the basis of the connective tissue of the body. The main advantage of collagen is high biocompatibility and low antigenicity. Type I and V collagen are the most abundant proteins in the stroma. Their percentage is approximately 80% and 20% of all collagens in the cornea, respectively. [1] Type I collagen provides structural function and has fibril formation properties. Type V collagen regulates the fibril formation of type I collagen, limiting their growth, which allows them to maintain a commensurate diameter [2], which is important for maintaining the transparency of the cornea. Thus, type V collagen is an important material for creating a tissue-engineered cornea, because collagen V provides properties characteristic of a real cornea.

Various methods are used to obtain collagen used in tissue engineering. It is possible to obtain recombinant collagen produced by genetically modified microorganisms. But the most common is the extraction of collagen from body tissues. There are 4 types of extraction: acid extraction, neutral, alkaline and enzymatic. Enzymatic extraction is used to obtain collagens, that present in tissues in a small amount, because it is a highly efficient method. The most used enzyme for collagen extraction is Pepsin. For the first time, type V collagen was isolated by enzymatic extraction from the human placenta. [3] Type V collagen was also isolated from other tissues by enzymatic extraction, as Chung et al. isolated collagen from the basement membranes of the epithelium and smooth muscles, Bailey et al. obtained type V collagen from chicken muscle, Welsh et al. isolated collagen from rabbit corneas, Brown et al. from calfskin and synovial membranes. Haralson et al. and Madri et al. isolated collagen from lung tissue. Jimenez et al. from tendon tissue. Despite numerous sources, the most accessible material is the human placenta. Placenta is an extra-embryonic organ, it is rich in various proteins, including type V collagen. Therefore, we can obtain a large yield at the isolation stage. In addition to its availability and non-invasive preparation, the advantage of placenta is that the type V collagen obtained is human, which minimizes the risk of rejection of the tissue-engineered cornea during transplantation. After enzymatic isolation from tissue, type V collagen undergoes successive stages of salt precipitation to separate it from other collagens and non-collagen proteins. The chromatography method is used at the final stages of purification of type V collagen.

Purpose of work: Selection of the optimal method for the type V collagen isolation from human placenta.

Tasks:

1. Selection of a method for isolating V collagen from human placenta and optimizing the process.
2. Collagen V identification and quantification.

Materials and methods. During the research, the following materials and methods were used: human placenta, polyacrylamide gel electrophoresis, western blot, protease inhibitors

Results and discussions. Isolation of a particular type of collagen usually involves several different steps. These include obtaining and pre-processing the appropriate tissue or organ, extracting collagen and purifying it. The final stage requires the removal of non-collagen components in the extract and the selective removal of other types of collagen. This is usually achieved by the use of precipitation techniques followed eventually by one or two chromatographic steps.

All procedures are carried out at relatively low temperatures, within 4-8°C. This minimizes bacterial growth, increases the solubility of native collagens, and maintains the native conformation of the solubilized portion of the collagen.

At the moment, a scheme for the isolation of V collagen from human placenta has been developed and modernized. Isolation of collagen V was carried out in several ways. The expediency of using protease inhibitors during collagen isolation was considered. We also compared different types of placental tissue pretreatment and their effect on the degree of collagen degradation.

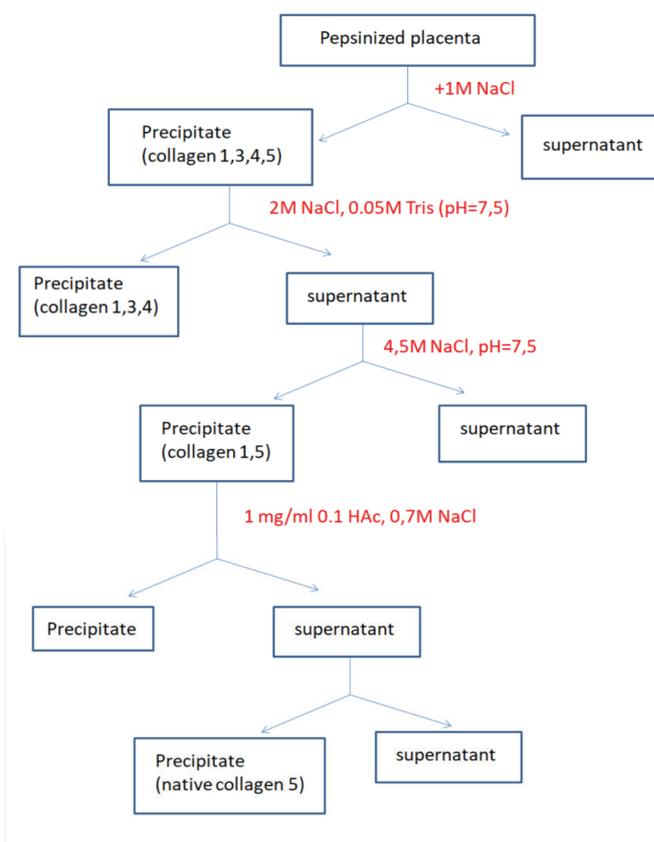


Figure 1. Selected scheme for the isolation of collagen V from the placenta

The extraction of collagen type V was performed from the crushed tissue of human placenta, previously separated from the fetal membranes (amnion and chorion). Placenta was subjected to pre-washing and subsequent enzymatic extraction. Purification of extracted collagen was achieved in a series of precipitation steps in which collagen undergoes alternate dissolution and precipitation in neutral and acidic solvents. Isolation was carried out according to the method specified in the article. [4]

As a result, we obtained a precipitate of type V collagen, which was dissolved in 0.5M acetic acid. In order to identify collagen V, we performed a Western blot. We used polyclonal rabbit antibodies against native purified full length protein corresponding to type V collagen (Abcam, UK). Goat antibodies conjugated with horseradish peroxidase developed against rabbit immunoglobulins (Abcam, UK) were used as secondary antibodies. The membrane was incubated in primary antibodies for 16 hours at 4°C. Then the membrane was washed in TTBS and incubated for 1 hour in a solution of secondary antibodies in PBS. Chemiluminescence was measured on a ChemiDoc instrument.

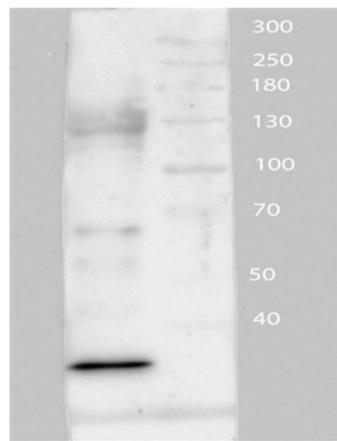


Figure 2. Membrane treated with antibodies to collagen V

From literature sources, we obtained data that the molecular weight of type V collagen should be in the range of 120-145 kDa. [5] And also, according to the studied articles, a characteristic pattern for collagen V is two closely spaced bands, two homogeneous fractions of type V collagen: $\alpha 1(V)\alpha 2(V)\alpha 3(V)$ and $(\alpha 1(V))_2\alpha 2(V)$ in the ratio 2:1. In the presence of low concentrations of collagen V, only one band may be visible.

On the membrane stained with antibodies, we obtained one fuzzy band, which corresponds to the molecular weight of collagen V. Also lower on the track there are other bands that indicate that collagen V undergoes degradation during the isolation process.

Thus, we proved that it was collagen V isolated from human placenta, but in the process of isolation, collagen is partially destroyed by the action of proteases, despite the observance of the temperature regime (8-10 C).

The decision was made to change the pre-treatment, as the first treatment was long enough and carried out at neutral pH, which could contribute to the degradation of collagen.

A new method of treatment of placenta was chosen using acid solutions, which, according to the literature, remove soluble non-collagenous substances and inhibit the action of proteases due to low pH.

After isolation for protein identification, we performed electrophoresis in a polyacrylamide gel with a concentration of 7.5%.

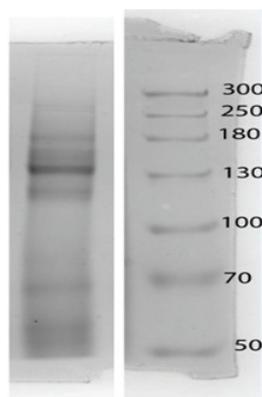


Figure 3. Electrophoresis of isolated collagen V at a concentration of 10 mg/ml

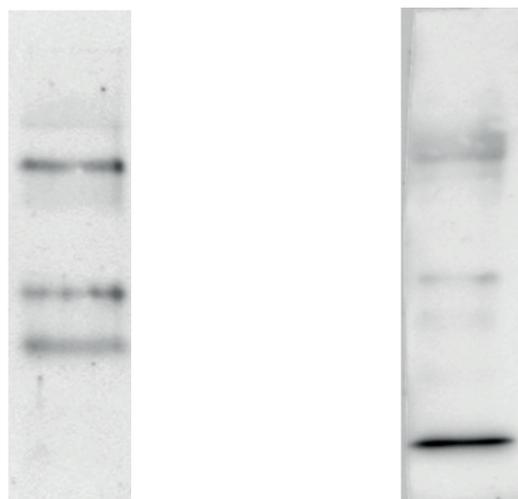
The position of the bands in the lane corresponds to the location of the type V collagen gangs from the previous isolation. There is a background, blurry, fuzzy bands. Based on this, we conclude that type V collagen was also degraded during the isolation process. Therefore, it was decided to optimize the isolation process and use protease inhibitors: an inhibitor of metalloproteases – EDTA, an inhibitor of serine proteinases – aprotinin. Because tissues with a lot of vasculature, such as placenta, contain relatively high levels of blood-borne contaminants. This increases the probability of collagen degradation due to endogenous protease activity.

Inhibitors were introduced at almost every stage of isolation, where the pH of the solutions was neutral. The amount of introduced inhibitors was calculated based on the ratios found in the literature.

Table 1 – Concentration of inhibitors

Inhibitors	Concentrations
EDTA	500 mcg/g protein
Aprotinin	184,6 KIU/g protein

In the process of collagen V isolation, we performed electrophoresis at all stages and obtained clear bands, the background was absent. At the final stage, a mixture of V collagen and low molecular weight proteins was obtained. For the identification of collagen V, we set up a Western blot. The chemiluminescence of the antibody-treated membrane was measured on a ChemiDoc instrument.



**Figure 4. a) Membrane treated with antibodies to collagen V (isolation was carried out using inhibitors)
b) Membrane treated with antibodies to collagen V (isolation took place without the use of inhibitors)**

Comparing the obtained results, we can conclude that the use of inhibitors is necessary for the isolation of type V collagen from human placenta. The inhibitors virtually prevented the degradation of collagen that we observed in the first isolation (b). The modifications we introduced into the process of collagen V isolation, made it possible to obtain a complete protein, which is characterized by bands with a molecular weight of 120-140 kDa. We also found two new bands on the membrane (a), which were not present on the electrophoresis gel. According to [6], terminal domains of collagen V cleaved off during pepsinization can correspond to these bands.

Conclusion. At the moment, a scheme for the isolation of type V collagen from human placenta has been developed and optimized. By selecting placenta pretreatment conditions and adding inhibitors at each isolation stage, we prevented collagen degradation and obtained a mixture of type V collagen and low molecular weight proteins. Next, chromatographic purification of type V collagen will be carried out.

Our further work is to create composite matrices from collagens I and V and study their properties, analyze transparency, fibril diameter, and the effect of collagens on cell adhesion.

REFERENCES

1. Linsenmayer T. F. et al. Type V Collagen: Molecular Structure and Fibrillar Organization of the Chicken $\alpha 1(V)$ NH-2 Terminal Domain, a Putative Regulator of Corneal Fibrillogenesis // *The Journal of Cell Biology*. 1993. Vol. 121. P. 1181-1189
2. Adachi E., Hayashi T. In vitro formation of hybrid fibrils of type V collagen and type I collagen Limited Growth of Type I Collagen into Thick Fibrils by Type V Collagen // *Connective Tissue Research*. 1986. Vol. 14(4). P. 257-266.
3. Burgeson R. E., Adli F. A. E., Kaitila I. I., Hollister D. W. Fetal Membrane Collagens: Identification of Two New Collagen Alpha Chains // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1976. Vol. 73(8). P. 2579-2583.
4. Niyibizi C. Human placenta type V collagens. Evidence for the existence of an alpha 1(V) alpha 2(V) alpha 3(V) collagen molecule / C. Niyibizi P. P. Fietzek and M. van der Rest // *Journal of Biological Chemistry*. 1984. Vol. 259(22). P. 14170-14174.
5. Sorushanova A. et al. The Collagen Suprafamily: From Biosynthesis to Advanced Biomaterial Development // *Advanced Materials*. 2019. Vol. 31(1).
6. Eyre D. R. et al. Covalent cross-linking of the NC1 domain of collagen type IX to collagen type II in cartilage // *J Biol Chem*. 2004. Vol. 279(4). P. 2568-2574.

SUMMARY

РАЗРАБОТКА И СОЗДАНИЕ КОМПОЗИТНОЙ МАТРИЦЫ ИЗ КОЛЛАГЕНОВ I И V ТИПА В КАЧЕСТВЕ ЭКВИВАЛЕНТА ДЛЯ ЗАМЕНЫ РОГОВИЦЫ ГЛАЗА

Зенкова А.К., маг. 1 года обучения, **Сироткина М.С.**, младший научный сотрудник

Руководители: **Арсениев Н.А.**¹, к.б.н., доцент, **Нащекина Ю.А.**², к.б.н., старший научный сотрудник,

Ефимова А.А.¹, старший преподаватель, НОЦ иностранных языков и межкультурных коммуникаций
(ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий проспект, д.4, Российская Федерация

E-mail: arina.zenkova@spcpcu.ru

Заболевания роговицы являются основной причиной потери зрения. Решением этой проблемы могут являться тканеинженерные роговицы. Коллаген – природный полимер и перспективный материал для тканевой инженерии по при-

чине его высокой биосовместимости. Коллагены I и V типов являются основными белками роговицы глаза. Целью нашего исследования является выделение коллагена V типа. В качестве источника для выделения коллагена V типа была выбрана плацента человека, которая богата различными белками и является наиболее доступным материалом. В нашем исследовании мы представляем оптимизированный способ получения коллагена V типа из человеческой плаценты для последующего создания композитных матриц с коллагеном I типа.

Ключевые слова: роговица глаза, человеческая плацента, коллаген V типа, ферментативная экстракция, ингибиторы протеаз, солевое осаждение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Linsenmayer T. F. et al. Type V Collagen: Molecular Structure and Fibrillar Organization of the Chicken $\alpha 1(V)$ NH-2 Terminal Domain, a Putative Regulator of Corneal Fibrillogenesis // *The Journal of Cell Biology*. 1993. Vol. 121. P. 1181-1189
2. Adachi E., Hayashi T. In vitro formation of hybrid fibrils of type V collagen and type I collagen Limited Growth of Type I Collagen into Thick Fibrils by Type V Collagen // *Connerrive Tmue Research*. 1986. Vol. 14(4). P. 257-266.
3. Burgeson R. E., Adli F. A. E., Kaitila I. I., Hollister D. W. Fetal Membrane Collagens: Identification of Two New Collagen Alpha Chains // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1976. Vol. 73(8). P. 2579-2583.
4. Niyibizi C. Human placenta type V collagens. Evidence for the existence of an alpha 1(V) alpha 2(V) alpha 3(V) collagen molecule / C. Niyibizi P. P. Fietzek and M. van der Rest // *Journal of Biological Chemistry*. 1984. Vol. 259(22). P. 14170-14174.
5. Sorushanova A. et al. The Collagen Suprafamily: From Biosynthesis to Advanced Biomaterial Development // *Advanced Materials*. 2019. Vol. 31(1).
6. Eyre D. R. et al. Covalent cross-linking of the NC1 domain of collagen type IX to collagen type II in cartilage // *J Biol Chem*. 2004. Vol. 279(4). P. 2568-2574.

УДК 615.322

DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC AND COSMETIC PRODUCTS BASED ON MEDICINAL HERBS. QUALITY ASSURANCE AND RISK ANALYSIS IN THEIR PRODUCTION

Ivanova A.V., 1st year student, Muhina V.D., 1st year student,

Chistyakova E.S., 1st year student, Yunackevich A.R., 1st year student

Scientific advisers: Aroyan M.V., senior lecturer of the Department of industrial technology of medicinal research,

Burakova M.A., associate professor of the Department of industrial technology of medicinal research,

Legosteva A.B., associate professor of the Department of industrial technology of medicinal research,

Kaukhova I.E., Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor,

Dzhanelidze T.R., Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: ivanova.arina@spcpu.ru

This paper considers the chronic inflammatory diseases «cheilitis» and «seborrheic dermatitis» and substantiates the use of medicinal plant raw materials in the production of medicinal cosmetics for the treatment of atopic cheilitis and seborrheic dermatitis. A composition of cosmetic product (hygienic lipstick) for atopic cheilitis correction is worked out and the technology of medicinal shampoo production is presented. Also considered the system and methods of quality assurance in the production of medicines.

Keywords: *cheilitis, atopic cheilitis, lips, lipstick, hygiene lipstick, hair, seborrheic dermatitis, dandruff, medicated shampoo, medicinal plant material, seaweed, Ascophyllum nodosum, risks, quality assurance, GMP, ICH.*

Skin disease problems are quite common in modern times – poor environmental conditions, stress and an unhealthy lifestyle all affect the health of the skin. Of particular importance in dermatology are chronic skin diseases.

According to statistics, dermatitis is the most common reason why patients consult a dermatologist. They occur in both children and adults who suffer from allergies and immune disorders.

The purpose of this work: to consider promising sources of biologically active substances of plant origin and the possibility of their introduction into various therapeutic and cosmetic products aimed at the correction of chronic inflammatory skin diseases.

In order to achieve the goal the following tasks were defined:

- 1) The study of chronic inflammatory diseases «cheilitis» and «seborrheic dermatitis».
- 2) Justification of the use of medicinal plant raw materials in the production of medicinal and cosmetic products for the treatment of atopic cheilitis and seborrheic dermatitis.
- 3) Development of a cosmetic product composition (hygienic lipstick) for the correction of atopic cheilitis and the technology for obtaining medicinal shampoo.
- 4) Consideration of systems and methods of quality assurance in the production of medicines.

Dermatitis is a group of skin diseases of different nature. It is a syndrome (a cluster of symptoms) representing an inflammatory reaction of the skin to different irritants. [1]

Atopic dermatitis is a pathology of an allergic nature, which is manifested by itching, dryness, scaling, redness and rashes in different locations. The face and neck and the scalp are most commonly affected. [2] One of the signs of atopic dermatitis is atopic cheilitis.

Heilitis is a benign inflammatory disease of the red fringe, the mucosa of the lips, as well as lesions of the lips as a sign of other diseases of the oral mucosa, skin, some metabolic disorders. [3]

Atopic heilitis (cheilitis atopicalis) is a chronic inflammatory disease of the lips of an allergic nature. According to literature data, atopic cheilitis affects up to 25% of children and 2-10% of adults, the incidence in developed countries has increased 2-3 times in the last 30 years. [4] The picture of atopic cheilitis is characterized by involvement in the pathological process of the lips' red border and invariably affects perioral skin, most intensive in the corners of the mouth, which is manifested by its infiltration and lichenification by lip closure disorders.

Since atopic cheilitis is a chronic recurrent disease, its clinical management requires a complex and long-term therapy. The goals of treatment are to reduce symptoms, restore the damaged epithelial barrier and improve the quality of life. In addition, treatment should aim to regulate immune dysfunction, prevent disease progression and prolong the remission period.

The diagnostic algorithm for atopic cheilitis includes a microbiological examination, blood tests and blood glucose levels.

Three fundamental positions are central to the treatment of atopic dermatitis:

- elimination of the causative factors causing exacerbation (allergenic and non-allergenic triggers);
- therapeutic and cosmetic skin care;
- external anti-inflammatory therapy.

A number of authors indicate that the following groups of drugs should be used to treat atopic cheilitis:

- 1) Antihistamines;
- 2) Glucocorticosteroids, mainly topical;
- 3) Topical use of tacrolimus and pimecrolimus;
- 4) Topical keratoplastic and regenerating agents;
- 5) Topical immunomodulatory therapy;
- 6) Antibacterial or antifungal preparations, mostly topical.

For medical and cosmetic care in atopic heilitis effective enough to use a cosmetic product in the form of lipstick for the lips containing medicinal herbal materials.

Also an important medical and social problem at the present time are hair diseases, due to their widespread occurrence and significant impact on the quality of human life. Hair diseases account for approximately 4% of the total number of skin diseases. However, the true prevalence of hair diseases is much higher, as a significant number do not seek professional medical help.

The problem of the hair and scalp diseases is not only common, but also socially significant. According to the statistics, every third inhabitant of the globe suffers from hair or scalp problems. About 80% of the population of our country is dissatisfied with the condition of their hair.

The scalp is one of the most frequent localization spots of psoriatic rashes and, according to the clinical and statistical data, is involved in the pathological process in 60-70% of cases. According to the statistics, every third inhabitant of the planet over the age of 12 has dandruff or other manifestations of seborrhea.

Dandruff (medical name: lat. pityriasis – bran) is a syndrome characterized by a high rate of scaly exfoliation of skin particles for a relatively long time. Dandruff is a mild clinical form of seborrheic dermatitis. [5]

Seborrheic dermatitis (SD) is a chronic inflammatory disease that affects areas of the scalp and trunk where sebaceous glands are abundant. The disease is manifested on the scalp by clearly defined plaques consisting of confluent miliary papules of yellow-pink color and covered with psoriasiform scales. The course of SD is acute or chronic. During exacerbations, exudation on the scalp increases, itching, intense diffuse hair loss occurs.

In Russia, at least 48% of the adult population suffered from dandruff at least once in their lives. Many consider dandruff to be a temporary inconvenience. Meanwhile, this is a disease that must be treated with an increased attention and not hoped that it will disappear on its own.

The multifactorial etiopathogenesis of the disease must be taken into account when choosing the choice of therapeutic tactics for treating dermatosis. Individuals with seborrheic constitution are recommended a diet restricting the foods that may increase sebum secretion and aggravate the manifestations of seborrhea (animal fats, fried, spicy and sweet foods). During an exacerbation, visiting a bath, and a hot and humid indoor microclimate are contraindicated.

SD therapy includes systemic and topical methods of treatment. Systemic treatment focuses on enzyme preparations that improve the digestive process, essential amino acids with lipotropic effects that help to remove fat accumulation by converting it into energy. Administration of methionine helps to normalize the synthesis of phospholipids from fat and reduce deposition of neutral fat in the liver, promotes the synthesis of adrenaline, creatinine, activates a number of hormones, enzymes, vitamin B12, ascorbic and folic acids. Riboflavin use regulates redox processes due to the vitamins affecting the protein, fat and carbohydrate metabolism. In the case of dysbacteriosis it is necessary to carry out a complex of therapeutic measures to normalize the intestinal biota.

SD therapy includes:

- general tonic agents,
- biogenic stimulants,
- vitamin A (or beta-carotene),
- B vitamins (B1, B2, B6), D, E,
- ascorbic acid and nicotinic acid,
- biotin,

- glycerophosphate,
- preparations of sulfur, calcium, copper, iron, zinc oxide.

Biologically active supplements are used in the correction of seborrhea. Brewer's yeast is one of the richest sources of organic iron, protein, natural B vitamins, minerals, trace elements and amino acids. It is advisable to appoint brewer's yeast containing sulfur.

Physical methods include darsonvalization and cryomassage of scalp, inductothermy of adrenal area, laser acupuncture, transcranial electrical brainstem stimulation.

External treatment of seborrheic dermatitis is aimed at relieving the clinical symptoms of the disease with antimicrobial agents. In this regard, etiotropic and pathogenetic agents are used, which help to relieve inflammation, itching, regulate sebum secretion, have fungicidal and fungistatic effects, and normalize desquamation. The list of agents used to treat seborrheic dermatitis includes zinc pyrithione, azoles, allilamines, topical immunomodulators, and various nonspecific agents.

Considering the physiological aspects of the appearance of SD, the most rational method of its treatment and prevention is the use of special hygiene products, in particular medicinal shampoos and lotions. Zinc pyrithione is one of the most common fungicidal agents used to combat yeast-like fungi in various cosmetic and medical preparations. The leading role in the treatment of DM belongs to antimycotic drugs. Ketoconazole in vitro has higher malassezia-static and malassezia-sporocidal activity than zinc pyrithione and selenium sulfide, and using a shampoo with ketoconazole gives better clinical and mycological results than shampoos with the other two drugs listed above. This drug is more effective than fluconazole, econazole, clotrimazole and miconazole. [6]

When choosing a treatment for dermatitis, you should consult a dermatologist as well as a dermatovenerologist, and only then you can count on a good result and remission of the disease.

Medicinal herbal raw materials in the production of medicinal and cosmetic products

Herbal medicinal raw materials in recent years has become increasingly relevant topic for the development of new medical and cosmetic products. Combining or replacing compounds obtained by chemical synthesis methods on plant substance origin, we can talk about a greater probability of reducing the occurrence of unwanted effects on the human body. Considering medicinal raw materials as an object of study, the relevance to finding the maximum environmentally friendly and renewable resource. [7, 8].

Seaweed contains higher concentrations of biologically active substances than in terrestrial plants, meeting the needs of rapidly developing production of medical and cosmetic products. Unique Feature algae is the synthesis and accumulation of a variety of biologically active substances with high biomass productivity and rapid adaptation to environmental changes. [7]

Ascophyllum has long been known for its medicinal properties: anti-apoptotic, antioxidant, antitoxic, anti-inflammatory actions. Amino acids and mineral salts contribute to restoration of lipid balance, microelements stimulate cell activity. Due to the antiseptic properties due to the compounds of phenolic nature, ascophyllum nodosum extracts can be used in the complex treatment of greasy hair and dandruff [7, 8, 9]. Thanks to its antioxidant and anti-inflammatory properties, Ascophyllum nodosum extract can be used in the production of hygiene lipstick for the correction of atopic cheilitis.

The main macro- and microelements contained in Ascophyllum nodosum: I, Ca, Mn, K, Mg, Si, Zn, Cu, Na, Fe.

Composition of a therapeutic lipstick for the treatment of atopic cheilitis

The quality of a lipstick depends on the ingredients. The ingredients and their exact proportions determine the required texture and staying power. Each finished product sample contains several hundred different chemical compounds.

A hygienic lipstick for the correction of atopic cheilitis contains the following ingredients:

- carnauba wax;
- candelilla wax;
- beeswax;
- paraffin;
- glycerol monostearate;
- cocoa butter;
- isopropyl myristate;
- coconut oil;
- castor oil;
- shea butter;
- cyclomethicone;
- retinol palmitate (vitamin A);
- tocopherol acetate (vitamin E);
- lanolin;
- medicinal herbal materials extract.

The stated composition of the hygienic lipstick uses:

- 1) Base in the form of a homogeneous alloy of fat-wax substances: carnauba wax, candelilla wax, beeswax, paraffin, cocoa butter, coconut oil, castor oil.
- 2) Mixture of emulsifiers and emollients: glycerine monostearate, lanolin, isopropyl miritate and cyclomethicone.

3) Vitamin blend: retinol palmitate (vitamin A) and tocopherol acetate (vitamin E). Vitamin A has a wound-healing effect and softens the skin. Vitamin E is an antioxidant, increases the bioavailability of vitamin A, softens and improves skin nutrition. This combination of vitamins improves wound healing and anti-inflammatory properties.

4) Medicinal herbal materials extracts.

Technological process of shampoo production, quality assurance and risks in its production

Of course, in order to obtain a high-quality medicinal shampoo, it is necessary not only to determine the necessary properties and develop a medicinal formula, justify the composition, but also to organize the correct production technology, to pay great attention to possible risks and quality assurance in general.

The technology of shampoo production belongs to the category of relatively simple production. Prepared dosage form should be subjected to the following tests: first there is an assessment of organoleptic characteristics – appearance, consistency, color, odor, which are determined by sensory evaluation. Then physico-chemical characteristics are examined, including safety indicators: pH value, mass fraction of dry matter, foam-forming ability, rheological characteristics (viscosity), heavy metal content, and microbiological stability is determined. [10]

The stages of the technological process of shampoo production:

1) Preparation of raw materials. All incoming raw materials must necessarily be externally inspected and comply with the appropriate requirements of the technology, and then fed into the reactor for unloading;

2) Preparation of medical and cosmetic products. Shampoos are prepared by mechanically mixing shampoo components with water in a reactor with an agitator. The use of a specially designed stirrer prevents foaming of the mass. The components are mixed at room temperature and atmospheric pressure.

The aqueous-alcoholic extract and surfactants are successively loaded into the reactor with the stirrer switched on and then stirred.

Drinking water is purified at a water treatment complex and fed into the reactor with the stirrer off. This water is preliminarily sampled for compliance with water quality requirements for shampoo preparation. The water supply is monitored with a water meter. Next, the components of the shampoo are mixed with water. Fragrance may also be added. After the production process of the medicinal and cosmetic product is completed, the product is left to stand in an intermediate tank, after which a sample is taken and analyzed for compliance with technological conditions and, if the results are positive, the product is sent for packaging. [10,11]

Providing a safe and effective drug for consumers is a priority for pharmaceutical manufacturers. Each stage of the drug lifecycle must include certain measures to ensure the quality of the product.

The quality assurance system in the manufacture of medicines must ensure:

- that products are designed to meet all requirements and standards;
- all manufacturing and control operations are clearly documented in accordance with the rules of the standard;
- responsibility and authority are strictly defined;
- arrangements are made for the production, supply and use of proper raw materials and packaging materials;
- intermediate products and process control and validation are carried out;
- control and inspection of finished products is carried out in accordance with the requirements of the standard and legislation;
- a self-inspection and/or quality audit procedure is performed, by which the effectiveness and suitability of the quality assurance system is regularly evaluated. [12]

To ensure quality, efficacy and safety at all stages of the drug life cycle, the elements of a pharmaceutical quality system (PQS) must be consistently applied during drug development, which will then form the basis of the entire control strategy.

Elements of the PQS include:

- a system for monitoring process performance and product quality;
- system of corrective and preventive actions (CAPA – Corrective Action and Preventive Action);
- change management system;
- management analysis. [13]

Elements of PQS should be applied in accordance with their purpose and taking into account the activities at a certain stage of the life cycle of a medicinal product.

The main document defining the principles of risk management for drug quality is ICH Q9 «Quality risk management», which was developed within International Conference Harmonization of requirements for registration of medicines for human use (ICH – International Conference Harmonization). [14]

Risk management is an integral part of GMP and one of the main elements of pharmaceutical quality system, which contributes to the development and functioning of an effective quality system. [15] A pharmaceutical manufacturer is obliged to have an approved risk management system for quality, which describes the main approaches and methods for risk assessment used in the enterprise. Since we are planning the production of a new medicinal shampoo, we first need to understand what can become a source of contamination.

Six groups of major sources of contamination can be identified to determine the risks:

- 1) Personnel (employees involved in controlling and managing the production process);
- 2) Buildings and premises (layout and design of production areas);
- 3) Equipment (production, laboratory equipment and inventory for direct contact with the product);
- 4) Raw materials and supplies (raw materials, primary packaging materials, etc.);
- 5) Production process (contamination of raw materials, materials and semi-products, as well as the finished product at any stage due to the organization of production);

6) Engineering systems (such as water treatment, heating, ventilation and air conditioning systems, etc.). These systems are a potential environment for the formation and spread of mechanical particles and microorganisms throughout production. [16]

Guided by the concept of GMP, a number of techniques are already used: quality assurance – ICH Q10; Process Analytical Technology – PAT (Process Analytical Technology); risks in drug production – HACCP. The main focus of the set of methods is that the critical points and parameters of the production process are determined.

Thus, putting raw materials of a certain quality into the production process and observing the process technology, it is of fundamental importance to maintain the process parameters in such intervals that will ensure obtaining a semi-product/product complying with the approved specification. In this regard, in the production of drugs it is necessary to unambiguously represent which stages are critical in order to be able to monitor the ongoing process, which, in fact, is a clear guarantee of obtaining a semiproduct/product of appropriate quality.

Since the GMP rules determine what should be done, and ICH – how it should be done, we have to define the critical process steps for the production of herbal medicine shampoo using the HACCP method. [17]

Conclusion. The chronic inflammatory diseases «cheilitis» and «seborrheic dermatitis» were studied and the use of medicinal plant raw materials in the production of medical and cosmetic products was substantiated. A composition of hygienic lipstick for atopic cheilitis correction is developed and the technology of medicinal shampoo production is presented. The system, methods of quality assurance in the production of medicines are considered.

REFERENCES

1. Yudinseva M. S., Tolmacheva E. A., Zhuchkova T. V. Dermatitis. Available at: <https://www.vidal.ru/encyclopedia/dermatology/dermatit?ysclid=latfzt791c836476382> (Accessed: 21.02.2023). (in Russ)
2. Teplukhina O. V. Atopic dermatitis: current trends // *Young scientist*. 2021. N 27(369) (in Russ)
3. Krikheli N. I., Brusenina N. D., Rybalkina EA. Lip diseases in aesthetic dentistry // *Russian dentistry*. 2012. Vol. 5(4). P. 57-64. (in Russ)
4. Ilenko N. M., Nikolishyna E. V., Lytovchenko I. Yu. Fardin Atash Bar Complex therapy of Atopic cheilitis, 2021. Available at: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202102125.pdf> (Accessed: 21.02.2023).
5. Meng F. The problem of the hair diseases, spreading among the population // *Siberian medical journal*. 2006. N 1. P. 23-26. (in Russ)
6. Kornisheva V. G., Mogileva E. Yu. Seborrheic dermatitis (review) // *Problems of medical mycology*. 2012. Vol. 14(3). P. 3-10. (in Russ)
7. Aslama A., Bahadarb A., Liaquata R., Saleemc M., Waqasa A., Zwawid M. Algae as an attractive source for cosmetics to counter environmental stress // *Science of The Total Environment*. 2021. Vol. 772. P. 144905 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144905>
8. Semenova E. V., Bilimenko A. S., Chebotok V. V. The use of seaweed in medicine and pharmacy // *Modern problems of science and education*. 2019. N 5. (in Russ)
9. Klindukh M. P., Obluchinskaya E. D Comparative study of the chemical composition of brown algae *Fucus Vesiculous* and *Ascophyllum nodosum* // *Bulletin of the Murmansk State Technical University*. 2013. Vol. 1(23). (in Russ)
10. Bezhan P. A., Ladatko D. S., Kafarov V. T., Alekseev K. V. Functional characteristics of excipients in the technology of medicinal shampoos // *East European Scientific Journal* N 3(67). 2021. (in Russ)
11. OFS.1.4.1.0041.18 «Medicinal shampoos» // *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV ed. Vol. II. 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/253/> (Accessed: 22.02.2023). (in Russ)
12. Buglevskaya T. B., Yanushevskaya M. N. Quality assurance system in pharmaceutical production. HACCP system // *Bulletin of Science of Siberia*. 2013. N. 4(10). P. 67-69. (in Russ)
13. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q10_Presentation.pdf (Accessed: 15.02.2023).
14. ICH guideline Q9 on quality risk management: EMA/CHMP/ ICH/24235/2006 – 2015. Available at: <https://ich.org/page/qualityguidelines> (Accessed: 15.02.2023).
15. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system EMA/CHMP/ ICH/214732/2007 – 2008. Available at: <https://ich.org/page/quality-guidelines> (Accessed: 15.02.2023).
16. How safe is your process? The usual causes of pharmaceutical contamination. *Pharmaceutical Technology*. 2018. Available at: <https://www.pharmaceutical-technology.com/powder-handling/causes-of-pharmaceutical-contamination> (Accessed: 15.02.2023).
17. Beregovykh V. V., Kovaleva E. K. Development of a quality assurance system with the analysis of critical stages in the production of drugs from plant materials // *Remedium*. 2013. N. 10. P. 62-65. (in Russ)

SUMMARY

**РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ
ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ.
ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА И АНАЛИЗ РИСКОВ ПРИ ИХ ПРОИЗВОДСТВЕ**

Иванова А.В., студ. 1 курса, **Мухина В.Д.**, студ. 1 курса, **Чистякова Е.С.**, студ. 1 курса, **Юнацкевич А.Р.**, студ. 1 курса

Научные руководители: **Ароян М.В.**, старший преподаватель

кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов,

Буракова М.А., доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов,

Легостева А.Б., доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов,

Каухова И.Е., доктор фармацевтических наук, профессор,

Джанелидзе Т.Р., научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14

E-mail: ivanova.arina@spsru.ru

В статье рассмотрены хронические воспалительные заболевания «хейлит» и «себорейный дерматит» и обосновано использование лекарственного растительного сырья в производстве лечебной косметики для лечения атопического хейлита и себорейного дерматита. Разработан состав косметического средства (гигиенической помады) для коррекции атопического хейлита и представлена технология изготовления лечебного шампуня. Также рассмотрены система и методы обеспечения качества при производстве лекарственных средств.

Ключевые слова: *хейлит, атопический хейлит, губы, зубная помада, гигиеническая помада, волосы, себорейный дерматит, перхоть, лечебный шампунь, лекарственное растительное сырье, водоросли, Ascophyllum nodosum, риски, обеспечение качества, GMP, ICH.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Юдинцева М. С., Толмачева Е. А., Жучкова Т. В. Дерматиты. URL: <https://www.vidal.ru/encyclopedia/dermatology/dermatit?ysclid=latfzt791c836476382> (Дата обращения: 21.02.2023).
2. Теплухина О. В. Атопический дерматит: современные тенденции // Молодой ученый. 2021. N 27(369). С. 91-93.
3. Крихели Н. И., Брусенина Н. Д., Рыбалкина Е. А. Заболевания губ в эстетической стоматологии // Российская стоматология. 2012. Т. 5 N 4. С. 57- 64.
4. Penko N. M., Nikolishyna E. V., Lytovchenko I. Yu. Fardin Atash Bar Complex therapy of Atopic cheilitis, 2021. Available at: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202102125.pdf> (Accessed: 21.02.2023).
5. Менг Ф. М. К вопросу о распространенности заболеваний волос среди населения // Сибирский медицинский журнал. 2006. N 1. С. 23-26.
6. Корнищева В. Г., Могилева Е. Ю. Себорейный дерматит (обзор) // Проблемы медицинской микологии. 2012. Т. 14. N 3. С. 3-10.
7. Aslama A., Bahadarb A., Liaquata R., Saleemc M., Waqasa A., Zwawid M. Algae as an attractive source for cosmetics to counter environmental stress // Science of The Total Environment. 2021. Vol. 772. P. 144905 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144905>
8. Семенова Е. В., Билименко А. С., Чеботок В. В. Использование морских водорослей в медицине и фармации // Современные проблемы науки и образования. 2019. N 5.
9. Клиндух М. П., Облучинская Е. Д. Сравнительное исследование химического состава бурых водорослей Fucus Vesiculosus и Ascophyllum nodosum // Вестник Мурманского государственного технического университета. 2013. Т. 1. N 23.
10. Бежан П. А., Ладатко Д. С., Кафаров В. Т., Алексеев К. В. Функциональная характеристика вспомогательных веществ в технологии шампуней лекарственных // East European Scientific Journal N 3(67). 2021.
11. ОФС.1.4.1.0041.18 «Шампуни лекарственные» // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. II. 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/253/> (Дата обращения 22.02.2023)
12. Буглевская Т. Б., Янушевская М. Н. Система обеспечения качества на фармацевтическом производстве. Система НАССР // Вестник науки Сибири. 2013. N 4(10). С. 67-69.
13. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q10_Presentation.pdf (Accessed: 15.02.2023).
14. ICH guideline Q9 on quality risk management: EMA/CHMP/ ICH/24235/2006 – 2015. Available at: <https://ich.org/page/qualityguidelines> (Accessed: 15.02.2023).
15. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system EMA/CHMP/ ICH/214732/2007 – 2008. Available at: <https://ich.org/page/quality-guidelines> (Accessed: 15.02.2023).
16. How safe is your process? The usual causes of pharmaceutical contamination. Pharmaceutical Technology. 2018. Available at: <https://www.pharmaceutical-technology.com/powder-handling/causes-of-pharmaceutical-contamination> (Accessed: 15.02.2023).
17. Береговых В. В., Ковалева Е. К. Разработка системы обеспечения качества с анализом критических стадий в производстве ЛС из растительного сырья // Ремеднум. 2013. N 10. С. 62-65.

YAK 66:661.7

STUDY OF THE PERIODATE OXIDATION OF DEXTRAN IN A MICROREACTOR**Kiseleva A.N.**, 1st year Master student (ORCID: 0000-0002-8564-9276, ResearcherID: HME-1807-2023)Scientific advisors: **Schennikova O.B.**, PhD(chemistry), associate prof.,
department of chemical technology of medicinal substances,**Efimova A.A.**, senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication
(ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation**E-mail:** kiseleva.aleksandra@spcpu.ru

This article discusses the study of dextran. The spectrophotometric method developed by the authors for analysis of aldehyde group content in polysaccharides in the reaction mass without product isolation is described. The kinetics of the dextran oxidation process with sodium periodate in a microreactor flow system have been studied. And also conclusions were made based on the results of mathematical processing of the study results.

Keywords: *periodate oxidation, dextran, microreactor, polysaccharides, dextran polyaldehyde, spectrophotometric method.*

The relevance of the study is that polysaccharides and their modified derivatives are widely used in medical and pharmaceutical practice. They are able to increase the body's resistance to some bacterial and viral infections, have anti-inflammatory activity. Polysaccharides are an almost ideal polymer matrix for creating physiologically active polymers. They are usually non-toxic, do not cause allergic reactions, and are easily excreted from the body. An almost ideal polymer matrix is dextran. Dextran is manufactured on an industrial scale, it is available. In addition, it is convenient for chemical modification, methods of chemical activation of the dextran molecule have been developed, including its conversion to an oxidized form. The most suitable method, both in the laboratory and on an industrial scale, is oxidation with sodium periodate, which was shown at the CTMS Department of SPCPU.

In this regard, it becomes relevant to study the kinetic parameters of the dextran oxidation reaction for the introduction of dextran polyaldehyde production technology. The aim of the work was to study the kinetics of the periodate oxidation of dextran, to compare microreactor synthesis and the production of dextran polyaldehyde by a well-known technique. To do this, it was necessary to solve the following tasks:

- to synthesize dextran polyaldehyde (DPA) according to a well-known method;

- to study the effect of the initial concentration of reagents, their flow rate, temperature on the reaction in a microreactor flow system;

- to develop a method for determining the number of aldehyde groups in the reaction mass without separating the product;

- to carry out mathematical processing of the results to determine the kinetic parameters of the process.

During research the following methods and materials were used:

1. Synthesis of dextranpolyaldehyde by a known method

Dextranpolyaldehyde was prepared according to a known procedure developed at the Department of CTMS SPCPU: dextran was oxidized with sodium periodate, the obtained DPA was standardized by determining the degree of substitution (the number of aldehyde groups per monosaccharide polymer fragment), which was calculated according to the photocolometric method. A sample of DPA $C = 0.9$ was obtained, i.e. with aldehyde groups in almost every second link. [1,2]

During the synthesis, we controlled the consumption of the oxidizer, which made it possible to conclude that the reaction was almost complete in 1-2 hours. That is, the reaction proceeds quickly enough to be carried out in a microreactor flow system.

In order to study the reaction kinetics in a microreactor flow system, it was necessary to develop a procedure for determining the amount of aldehyde groups in the reaction mass without isolating the product. Previously, a spectrophotometric method for analyzing aldehyde groups in polysaccharides was developed at the Department of CTMS. It is based on the interaction of polyaldehydes with hydroxylamine, and then the formation of a colored complex of the obtained polyhydroxamic acid with iron (III). In this procedure, purified samples of dried DPA were used for analysis.

2. Periodate dextran oxidation by microreactor synthesis

Our task was to try to adapt this method to determine the amount of aldehyde groups in the reaction mass without isolating the product. We have made the following changes to the methodology:

- instead of ethylene glycol, which was also oxidized to form an aldehyde reacting with hydroxylamine, we propose adding hydroxylamine to decompose the unreacted periodate;

- in this regard, we increased the dextran: NH_2OH molar ratio from 1:5 to 1:12, which should overcoat the required amount of hydroxylamine on NaIO_4 degradation and on the conversion of DPA to oxime;

- this excess interfered with the reproducibility of the results due to an increase in the pH of the medium, which led to side processes, so acidification to $\text{pH} = 5-6$, as other researchers did according to literature, allowed to achieve stability of the results.[3]

Based on the changes made, a new spectrophotometric analysis technique was obtained to determine the content of aldehyde groups in dextranopolyaldehyde without isolation from the reaction mass.

Solutions of dextran (1 g) and sodium periodate (0.65 g) were passed through a microreactor to remove 1 ml of the reaction mass from the stagnant zone microreactor. Then 0.5 mL of the reaction mass was collected in 3 volumetric flasks per 10 mL, into which 0.96 mL of a freshly prepared alkaline hydroxylamine solution was previously added. (obtained by mixing 10.0 mL of 14%

hydroxylamine hydrochloride, 3.6 mL of 4n sodium hydroxide solution and 2.4 mL of 2 n potassium carbonate solution), adjusted to pH 5-6, kept at room temperature for 30 minutes, and 0.1 mL of 14% hydrochloric acid solution and 3 mL of 10% iron chloride solution were added (III) in 0.1 n hydrochloric acid, diluted to volume with distilled water and maintained for 2 hours.

The absorbance of the red-brown colored solution was measured at a wavelength of 480 nm on a photocolimeter KFK-3 in a quartz cuvette with a layer thickness of 1 cm. The comparison solution is the same components without reaction mass.

Next, dextran was oxidized in a microreactor to study kinetics using the developed procedure. In each series of experiments, the initial concentration of reagents, their flow rates, and temperature were changed in the microreactor.

The duration of the synthesis was controlled by the rate of reactant flows when passed through the unit. [4] The longer duration expectedly increased the content of aldehyde groups in the reaction mass.

Series of experiments were carried out to determine the dependence of the content of aldehyde groups on the duration of synthesis at temperatures from 20 to 40 degrees and at different initial concentrations of reagents while maintaining their ratio of 1:1. It has been shown that as the temperature increases, the initial concentration of the reactants, and the residence time of the reaction mixture in the microreactor, the content of aldehyde groups in the reaction mass increases.

To determine the rate constant and order of the dextran oxidation reaction, mathematical processing of the results was carried out based on the assumption that the reaction has a second order, and taking into account the Booger-Lambert-Behr law.

Thus, experimental data should give us a linear dependence $1/A = a + b/\tau$. Indeed, mathematical processing of the results showed that these dependencies are linear, that is, dextran oxidation is a second-order reaction.

It was noted that the values of the rate constants differ in different series of experiments by 1.22-2.50 times (at different temperatures) and by 1.25-1.72 times (at different concentrations). The difference in the values of the velocity constant at the same temperature with different concentrations can be explained by the insufficient accuracy of the experiment (correlation ratio less than 0.999). In addition, the spectrophotometric procedure we have developed for analyzing the content of aldehyde groups of polymers in the reaction mass may have hidden disadvantages. To standardize it, at least one more determination method is required to compare their results.

In different series of experiments the yield of aldehyde groups was determined (the percentage of aldehyde groups in the reaction mass from the maximum possible under these conditions). At the longest residence time of the reaction mixture in the reactor (flow rate 10 $\mu\text{L}/\text{min}$) a yield of 88.35% was obtained. Experimentally, it was not possible to achieve a yield of 100% due to the fact that the capabilities of the microreactor do not allow to increase the residence time of the reaction mass in the reactor, since the flow rate of less than 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ cannot be set. As we can see, there is a limit to microreactor synthesis compared to the usual method.

Conclusion.

1. The oxidation of dextran with sodium periodate has been shown to be a second order reaction.
2. The capabilities of the microreactor allow you to achieve an yield of 88.35%.
3. A spectrophotometric procedure was developed for analyzing the content of aldehyde groups in polysaccharides in the reaction mass without isolating the product.

REFERENCES

1. Suvorova O. B. Investigation of the reaction of polysaccharidaldehydes with C- and N-nucleophiles in order to create new biologically active substances: abstract for the degree of Candidate of Chemistry. Saint Petersburg, 1999. (in Russ)
2. Novikova E. V. Reaction of polysaccharidaldehydes with amides of carboxylic acids – a new way of synthesis of physiologically active polymers: abstract for the degree of Candidate of Chemistry. Saint Petersburg, 2003. (in Russ)
3. Novikova E. V., Tishchenko. E. V., Jozep A. A., Passet B. V. Influence of Synthesis and Isolation Conditions on Properties of Dextran Polyaldehyde // RJAC. 2002. Vol 75(6). P. 985-988. (in Russ)
4. Oxidation of hydroxylamine by periodate in a continuous-flow stirred tank reactor: a new pH oscillator / Rabai G. [et al.] // The Journal of Physical Chemistry. 1989. Vol. 93(22). P. 7556-7559.

SUMMARY

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ ДЕКСТРАНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИКРОРЕАКТОРА

Киселева А.Н., студ. 1 курса магистратуры (ORCID: 0000-0002-8564-9276, ResearcherID: HME-1807-2023)

Руководители: **Щенникова О.Б.**, доцент кафедры ХТЛВ, к.х.н.,

Ефимова А.А., старший преподаватель, научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: kiseleva.aleksandra@spcpu.ru

В данной статье рассмотрено исследование декстрана. Описывается разработанная авторами спектрофотометрическая методика анализа содержания альдегидных групп в полисахаридах в реакционной массе без выделения продукта. Изучена кинетика процесса окисления декстрана периодатом натрия в микрореакторной проточной системе. А также сделаны выводы по итогам математической обработки результатов исследования.

Ключевые слова: *периодатное окисление, декстран, микрореактор, полисахариды, декстран полиальдегид, спектрофотометрический метод.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Суворова О. Б. Исследование реакции полисахаридаальдегидов с С- и N-нуклеофилами с целью создания новых биологически активных веществ: автореф. на соиск. уч. ст. канд. хим. наук. Санкт-Петербург, 1999.
2. Новикова Е. В. Реакция полисахаридаальдегидов с амидами карбоновых кислот – новый путь синтеза физиологически активных полимеров: автореф. на соиск. уч. ст. канд. хим. наук. СПбХФА. Санкт-Петербург, 2003.
3. Новикова Е. В., Тищенко Е. В., Иозеп А. А., Пассет Б. В. Влияние условий синтеза и выделения на свойства декстранового полиальдегида // ЖПХ. 2002. Т. 75. N 6. С. 985-988.
4. Oxidation of hydroxylamine by periodate in a continuous-flow stirred tank reactor: a new pH oscillator / Rabai G. [et al.] // The Journal of Physical Chemistry. 1989. Vol. 93(22). P. 7556-7559.

УДК 576.32/.36

**INVESTIGATION OF THE REVERSIBILITY
OF MITOCHONDRIAL PERMEABILITY TRANSITION PORE OPENING**

Kolosova O.S., 1st year Master student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

Scientific advisors: **Kruglov A.G.** (ORCID: 0000-0001-9215-7387), Ph.D. (biophysics), leading researcher,
Laboratory of tissue engineering; **Kharechkina E.S.** (ORCID: 0000-0002-3220-955X), Ph.D. (biochemistry),
senior researcher, Laboratory of tissue engineering

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics Russian Academy of Sciences
3, Institutskaya st., Pushchino, Moscow region, 142290, Russian Federation

E-mail: kolosova.olga@spcpu.ru

As a result of the research, the conditions for the effective closure of the preliminarily opened mitochondrial permeability transition pore were identified. The fact of the pore closure was confirmed by mitochondria shrinkage and membrane potential recovery.

Keywords: *mitochondria, mitochondrial permeability transition pore, antagonist, membrane potential, swelling, shrinkage, respiratory substrates.*

Mitochondrial permeability transition pore (mPTP) is a protein complex that causes non-specific permeabilization of the inner mitochondrial membrane (IMM). The long-lasting residence of the mPTP in the opened state leads to the dissipation of membrane potential, inhibition of ATP synthesis, swelling, the release of apoptogenic factors, bioenergetic collapse, and cell death. It is shown that induction or inhibition of mPTP is a hallmark of many pathologic states, for instance, ischemic disease of the heart and brain, muscular neuropathy, neurodegeneration, diabetes, inflammation, and tumor development. [1]

Relevance of the study: although mPTP is an object of extreme clinical significance, its molecular structure is a matter of debate. Methods for the labeling and extraction of the mPTP complex are not developed yet. This task is a challenging issue for both fundamental science and medical technologies. In particular, investigation of the phenomenon of the reversibility of mPTP opening can help to develop new methods of its labeling and to elucidate prerequisites of lowering negative consequences of mPTP induction in cells.

The study is aimed at investigating the potential of the reversion of the mPTP opening under different conditions of mitochondrial incubation and treatment.

In accordance with the aim, the objectives of the study were:

- 1) To study the principal possibility of the reversion of the mPTP opening in long-term (tens of minutes and hours) experiments.
- 2) To determine the optimal conditions (composition of the incubation medium, respiratory substrates, and mPTP antagonists) for the successful mPTP closure and recovery of mitochondrial volume and bioenergetics status.
- 3) Make conclusions about the prospects of using the tested model for the development of new methods for labeling mPTP based on the reversibility of the pore opening; about the possibility of using the model for screening cytoprotectors, whose action is aimed at suppressing the opening of mPTP.

Materials and methods.

Isolation of liver mitochondria.

Rat liver mitochondria were isolated according to the standard differential centrifugation method. [2] Male Wistar 200–220-g rats were taken in experiments. The isolation medium contained 220 mM mannitol, 70 mM sucrose, 10 mM HEPES (pH = 7.4, adjusted with Trizma Base), 1 mM EGTA, and 0.2% bovine serum albumin. We kept isolated mitochondria in a 2-mL Potter homogenizer in ice to prevent their heating with external air during experiments. The concentration of isolated mitochondria was about 70 protein mg/mL. Protein concentration was determined by the Biuret method.

Registration of mitochondria swelling and shrinkage. Mitochondria (0.75 mg protein/mL) were placed in the standard incubation medium (125 mM KCl, 3 mM KH₂PO₄, 10 mM HEPES (pH 7.4), and 10 μM EGTA) supplemented with respiratory substrates and other additional components specified in figure legends. mPTP was induced by the addition of 100 μM CaCl₂.

Mitochondrial swelling or shrinkage was estimated by the absorbance changes at $\lambda = 550$ nm using the plate reader Infinite 200 (Tecan, Austria).

mPTP opening allows low-molecular-weight compounds and water to enter the mitochondrial matrix and cause an increase in its volume, which is accompanied by an absorbance decline. In contrast, ion pumping out of the matrix after the mPTP closure leads to the partial recovery of mitochondrial volume. This process goes with an absorbance growth.

The degree of mitochondrial shrinkage was defined as the ratio of the increase in absorbance during mPTP closing to the maximum difference in absorbance (between maximally compressed and maximally swollen mitochondria) (Fig. 1).

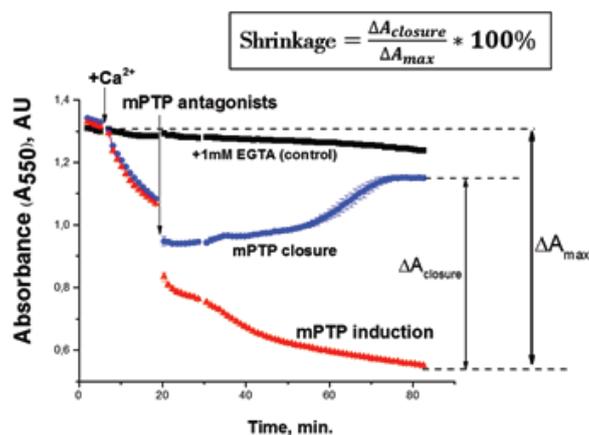


Figure 1. Determination of the degree of mitochondrial shrinkage.

Every point on the curves is a mean \pm SEM of three technical replicates

Estimation of mitochondrial membrane potential $\Delta\psi$. The dynamics of membrane potential was traced by the distribution of the cationic fluorescent dye Rhodamine-123 using plate reader Infinite 200 (Tecan, Austria) ($\lambda_{\text{excitation}} = 485$ nm and $\lambda_{\text{emission}} = 535$ nm).

Rhodamine-123 enters the mitochondrial matrix when $\Delta\psi$ across the IMM is high. Accumulation of the dye in the matrix causes the quenching of fluorescence. When $\Delta\psi$ declines, rhodamine-123 leaves the matrix. Dilution of the dye in the incubation medium causes an increase in the fluorescence. Thus, high fluorescence corresponds to low $\Delta\psi$.

Statistical data processing. We processed data with OriginPro 2015 and GraphPad Prism 8.4.3. programs. In the graphs reflecting the dynamics of absorbance or fluorescence, every point is the mean \pm SEM ($n=3$) of technical replicates. In histograms showing the degree of mitochondrial shrinkage in different conditions, every value is the mean \pm SEM ($n=3-9$) of the independent experiments.

Results and discussion. Our study consisted of testing the effect of incubation media composition, respiration substrates, and mPTP antagonists on the ability of mitochondria to restore volume and membrane potential after transient mPTP opening. The sense of adding various ions to the incubation medium was to find the optimal ratio for fast pumping them out of the matrix after mitochondrial repolarization. For instance, Na^+ facilitates K^+ extrusion from the matrix in rat kidney mitochondria. [3] Respiratory substrates support the respiratory chain reduction and mitochondrial energetic status in different ways. Substrates feeding the complex I (malate, glutamate, pyruvate) transfer electrons to the respiratory chain via the reduction of NAD to NADH. NADH is a strong mPTP antagonist, which, however, can be lost upon mPTP opening. In turn, succinate transfers electrons to the FAD of complex II directly. Rotenone inhibits complex I and prevents the oxidation of NADH.

The point of the use of different mPTP antagonists is the following. EGTA chelates Ca^{2+} ions, which induce mPTP opening; Mg^{2+} is a Ca^{2+} antagonist – ions compete for binding sites; CsA (cyclosporin A) inhibits CypD protein that facilitates mPTP assembly; ADP is a powerful allosteric inhibitor of mPTP (especially in the presence of oligomycin which inhibits ATP-synthase and prevents ADP to ATP phosphorylation; ATP has a lower allosteric effect on the mPTP opening). NADH can affect both external and internal regulatory sites of mPTP. [4] In addition, it can partially restore the loss of pyridine nucleotides during the mPTP opening. Besides, NADH reduces cytochrome c which has left intermembrane space. [5] Following oxidation of cytochrome c with cytochrome-c-oxidase contributes to $\Delta\psi$ restoration without the participation of other complexes of the respiratory chain. Thiol groups of proteins play important role in the control of the mPTP state. Glutathione (GSH) that reduces these groups may leave the matrix during mPTP opening. [6] That is why in some cases we used dithiothreitol (DTT) or dithionite that promote the reduction of thiol groups without GSH participation.

As it was specified in «**Materials and methods**», the base incubation medium contained 125 mM KCl, 10 mM HEPES (pH 7.4), 3 mM KH_2PO_4 , and 10 μM EGTA. Other agents added to the incubation medium before and after the mPTP opening are listed in Table 1.

Table 1 – Combinations of media components and mPTP antagonists were used in the study.

№	Additional medium components	Respiratory substrates	mPTP antagonists
1.	20 mM sucrose, 2 mM MgCl_2	5 mM malate, 5 mM pyruvate	1 mM EGTA
2.	//-//	5 mM succinate, (plus 1 μM rotenone)	//-//

№	Additional medium components	Respiratory substrates	mPTP antagonists
3.	-	5 mM malate, 5 mM glutamate	1 mM EGTA, 5 mM succinate, 0.5 μ M CsA, dithionite (3 mg/mL)
4.	200 μ M ADP, oligomycin (2 μ g/mL)	//-//	//-//
5.	2 mM MgCl ₂	//-//	//-//
6.	2 mM MgCl ₂ , 10 mM NaCl	//-//	//-//
7.	//-//	//-//	1 mM EGTA, 5 mM succinate, 2 mM NADH, 5 mM DTT
8.	//-//	//-//	Same + 1 mM ATP
9.	//-//	5 mM malate, 5 mM glutamate	1 mM EGTA, 2 mM NADH, 5 mM succinate

Note. Additional medium components and respiratory substrates were placed in the medium before the mitochondrial addition; mPTP antagonists were added after Ca²⁺-induced mPTP opening.

Fig. 2 summarizes the data on the degree of mitochondrial shrinkage observed under conditions listed in Table 1. As follows from Fig. 2, the use of EGTA, succinate, and NADH as mPTP antagonists in the media supplemented with glutamate, malate, NaCl, and MgCl₂ led to the most noticeable compression of mitochondria.

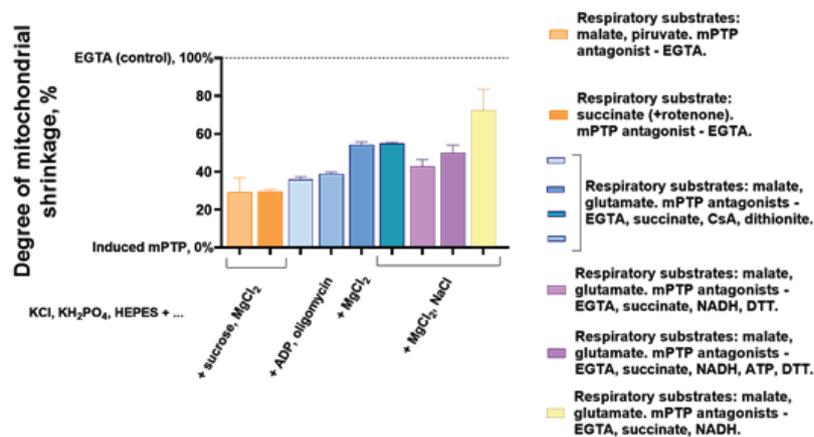


Figure 2. Degree of mitochondria shrinkage in the media of various compositions, supplemented with different respiratory substrates, and mPTP antagonists. Data shown are mean \pm SEM (n = 3-9)

In parallel experiments, we showed that mitochondria shrinkage (Fig. 3A) caused by the addition of the same cocktail of mPTP antagonists (EGTA, succinate, and NADH) to swollen mitochondria incubated in the medium №9 (Table 1) was accompanied by almost complete $\Delta\psi$ recovery (Fig. 3B).

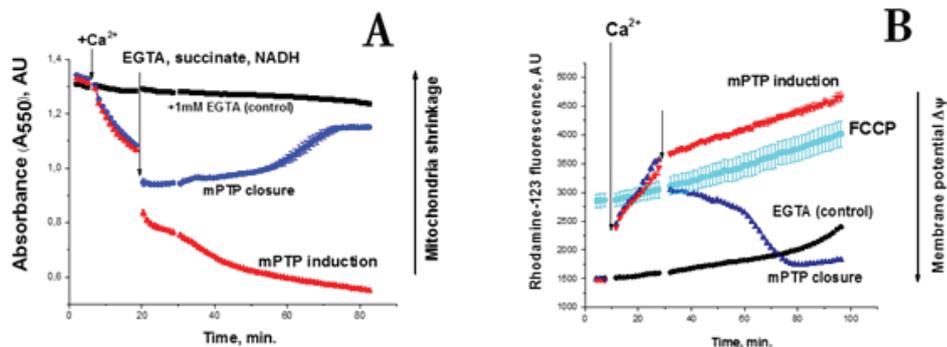


Figure 3. Swelling and shrinkage of mitochondria and dynamics of membrane potential in the medium containing 125 mM KCl, 10 mM HEPES (pH 7.4), 10 mM NaCl, 3 mM KH₂PO₄, 2 mM MgCl₂, 10 μ M EGTA when EGTA, succinate, and NADH are added. Malate (5 mM) and glutamic acid (5 mM) served as respiratory substrates. Curves of swelling (A) and membrane potential change compared to 250 nM FCCP uncoupler sample (B) are shown. Arrows indicate the addition of 100 μ M Ca²⁺, 1 mM EGTA, 5 mM succinate, and 5 mM NADH. Values are mean \pm SEM (n=3)

The data presented demonstrate that the selected composition of the incubation medium, the set of respiratory substrates, and the cocktail of mPTP antagonists allow both the effective closure of preliminarily opened mPTP and restoration of the mitochondrial capability to maintain $\Delta\psi$. One can conclude that when mPTP has closed and the IMM has repolarized via the operation of the respiratory chain complexes, the ion pumps and exchangers of the IMM restore the equilibrium concentrations

of ions (K^+ , Na^+ , Cl^- , Mg^{2+}) across the membrane, which, in turn, causes the compression of mitochondria. Thus, the model designed can help to develop new methods of labeling the mPTP based on the reversibility of its opening. Moreover, the model allows fast screening of drugs for the reversion of mPTP opening and cytoprotection.

Conclusion.

- 1) In this study, we demonstrated that mPTP opening can be effectively reversed in long-term experiments.
- 2) Conditions (composition of the incubation medium, respiratory substrates, and mPTP antagonists) that provide the successful mPTP closure and recovery of mitochondrial volume and bioenergetics status were determined.
- 3) The applied model system can be used for the development of new methods for the labeling the mPTP and for pharmacological reversion of the mPTP opening in intact cells.

REFERENCES

1. The Mitochondrial Permeability Transition in Mitochondrial Disorders / J. Sileikyte, M. Forte // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/3403075>
2. Isolation of liver or kidney mitochondria / D. Johnson, H. A. Lardy // *Methods in Enzymology*. 1967. Vol. 10. P. 94–96. DOI: [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(67\)10018-9](https://doi.org/10.1016/0076-6879(67)10018-9)
3. Sodium inhibits permeability transition by decreasing potassium matrix content in rat kidney mitochondria / N. Garcia, E. Martinez-Abundis, N. Pavan, E. Chavez // *Comparative Biochemistry and Physiology, Part B: Biochemistry and Molecular Biology*. 2006. Vol. 144(4) P. 442–450. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2006.04.002>
4. Regulation of permeability transition pore opening in mitochondria by external NAD(H) / E. S. Kharechkina, A. B. Nikiforova, V. V. Teplova, I. V. Odinkova, O. V. Krestinina, Y. L. Baburina, S. A. Kruglova, A. G. Kruglov // *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2019. Vol. 1863(5). P. 771–783. DOI: [10.1016/j.bbagen.2019.01.003](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.01.003)
5. An electron-transport system associated with the outer membrane of liver mitochondria: A Biochemical and Morphological Study / G. L. Sottocasa, B. Kuylenstierna, L. Ernster, A. Bergstrand // *J. Cell Biol.* 1967. Vol. 32(2). P. 415–438. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.32.2.415>
6. The mitochondrial permeability transition / M. Zoratti, I. Szabo // *Biochim. Biophys. Acta. (BBA) – Reviews on Biomembranes*. 1995. Vol. 1241(2). P. 139–176. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-4157\(95\)00003-A](https://doi.org/10.1016/0304-4157(95)00003-A)

SUMMARY

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРАТИМОСТИ ОТКРЫВАНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ КАЛЬЦИЙ-ЗАВИСИМОЙ ПОРЫ МИТОХОНДРИЙ

Колосова О.С., магистр 1 года обучения

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

Научные руководители: **Круглов А.Г.** (ORCID: 0000-0001-9215-7387),
в.н.с. Лаборатории тканевой инженерии, Ph.D. (биофизика),

Харечкина Е.С. (ORCID: 0000-0002-3220-955X), с.н.с. Лаборатории тканевой инженерии, к.б.н. Ph.D. (биохимия)
Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук
142290, г. Пущино Московской обл., ул. Институтская, д. 3, Российская Федерация

E-mail: kolosova.olga@spcpu.ru

В результате проведенного исследования подобрали условия, в которых предварительно индуцированная неспецифическая кальций-зависимая пора митохондрий способна к закрытию со сжатием митохондрий и восстановлением мембранного потенциала.

Ключевые слова: митохондрии, неспецифическая кальций-зависимая пора, антагонист, мембранный потенциал, набухание, сжатие, дыхательные субстраты.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Mitochondrial Permeability Transition in Mitochondrial Disorders / J. Sileikyte, M. Forte // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/3403075>
2. Isolation of liver or kidney mitochondria / D. Johnson, H. A. Lardy // *Methods in Enzymology*. 1967. Vol. 10. P. 94–96. DOI: [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(67\)10018-9](https://doi.org/10.1016/0076-6879(67)10018-9)
3. Sodium inhibits permeability transition by decreasing potassium matrix content in rat kidney mitochondria / N. Garcia, E. Martinez-Abundis, N. Pavan, E. Chavez // *Comparative Biochemistry and Physiology, Part B: Biochemistry and Molecular Biology*. 2006. Vol. 144(4) P. 442–450. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2006.04.002>
4. Regulation of permeability transition pore opening in mitochondria by external NAD(H) / E. S. Kharechkina, A. B. Nikiforova, V. V. Teplova, I. V. Odinkova, O. V. Krestinina, Y. L. Baburina, S. A. Kruglova, A. G. Kruglov // *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2019. Vol. 1863(5). P. 771–783. DOI: [10.1016/j.bbagen.2019.01.003](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.01.003)
5. An electron-transport system associated with the outer membrane of liver mitochondria: A Biochemical and Morphological Study / G. L. Sottocasa, B. Kuylenstierna, L. Ernster, A. Bergstrand // *J. Cell Biol.* 1967. Vol. 32(2). P. 415–438. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.32.2.415>

6. The mitochondrial permeability transition / M. Zoratti, I. Szabo // Biochim. Biophys. Acta. (BBA) – Reviews on Biomembranes. 1995. Vol. 1241(2). P. 139–176. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-4157\(95\)00003-A](https://doi.org/10.1016/0304-4157(95)00003-A)

УДК 331.311.37

STRESS AMONG STUDENTS OF PHARMACY AND METHODS OF MANAGING IT

Kravchenko M.A., 2nd year student

Scientific adviser: Efimova A.A., senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation
E-mail: mariya.kravchenko@spcpcu.ru

Nowadays, stress is a well-known problem that might cause many negative consequences of various severity. Students are frequently subjected to stress due to the enormous flow of information, regular testing and exams, life in dormitories etc. Therefore, this fact determines them as a group of high risk. The article analyzes the most common causes of stress for students of pharmacy, as well as the influence of special military operation on students' psychological condition, estimates the level of stress by comparing with students of technical and humanitarian sciences and determines, which of the methods to manage stress: constructive or destructive, are used more frequently among students.

Keywords. *Stress, students of pharmacy, methods to manage stress, causes of stress, level of stress, constructive and destructive methods.*

Pharmacy is one of the most important industries that deals with people's health by close cooperation with medicine. The students of pharmacy must get a tremendous quantity of complicated but exciting information during the five years of studying. Consequently, students have a great ability to feel stress and anxiety.

According to the Big dictionary of the Russian language, stress is a condition of tension that human or animals feel because of defensive reaction on the different unfavorable factors. [1]

Also, there is another definition that is more appropriate for this theme: «Stress is a state of psychological tension, which is appearing in a process of activity in the most difficult conditions in a regular life or particular circumstances». [2]

Stress has its own symptoms that help to easily recognize it:

1. Lack of concentration;
2. Nervousness or anxiety;
3. Increased anger or aggression;
4. Irritability;
5. Sadness;
6. Tense of aching muscles;
7. Headache;
8. Rapid heartbeat;
9. Sleep disturbances. [3]

Pathogenetic mechanisms of stress:

A stressful situation is perceived by the cerebral cortex as threatening. The excitation passes through the chain of neurons to the hypothalamus and pituitary gland. Pituitary cells produce adrenocorticotrophic hormone, which activates the adrenal cortex. The adrenal glands release large amounts of stress hormones – adrenaline and cortisol – into the blood, which are designed to provide adaptation in a stressful situation. Too long exposure or excess of hormones might provide diseases.

Emotions activate the autonomic nervous system, or rather its sympathetic department. This biological mechanism is used to make the body stronger and more resilient for a short time, to set it up for vigorous activity. However, prolonged stimulation of the autonomic nervous system causes vasospasm and disruption of organs that lack blood circulation. Hence the violation of the functions of organs, pain, spasms.

The relevance of the research lies in the fact that students are stressed frequently. Stress, in turn, might provide dangerous consequences such as depression, neurosis, emotional instability, memory issues, insomnia etc. Moreover, it disrupts hormone production, which leads to improper functioning of the organism. Accordingly, it is extremely important to determine the definitely helpful methods of managing stress.

Therefore, the **research aim** is to estimate the level of academic stress among the students of pharmacy and students of humanitarian and technical universities, compare the results, determine the most common causes of stress and useful methods to manage it.

Object of the research: The 1st and the 2nd year students of the faculty of pharmacy from Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University (SPCPCU), students from Ural State Law University, Ural State University of Economics, Ural State University of Architecture and Arts, High School of Economics and ITMO University.

Methods of research:

1. Theoretical analysis of sources of information;

2. Mathematical data processing;

3. Survey

1. Determination of the most common causes of stress

It was defined that the most frequently the causes of stress are:

- Lack of sleep;
- Irrational distribution of time for working and relaxation;
- A big burden;
- Low marks;
- Dissatisfaction with the deliverables;
- Defeats and failures;
- Deadlines;
- Lack of interest;
- Conflicts between students and teachers;
- Bad physical conditions (noise, uncomfortable temperature, lack of light);
- Disappointment with a chosen profession. [4]

Furthermore, the first phase of research was made in march 2022 when the familiar world started to change and it was an extra cause of stress. We made a survey if the changes of life conditions had influenced on the level of stress among the students. We asked fourty students from the faculty of pharmacy in SPCPU to complete the survey in February 2023. The results are shown in the diagram 1(Fig.1).

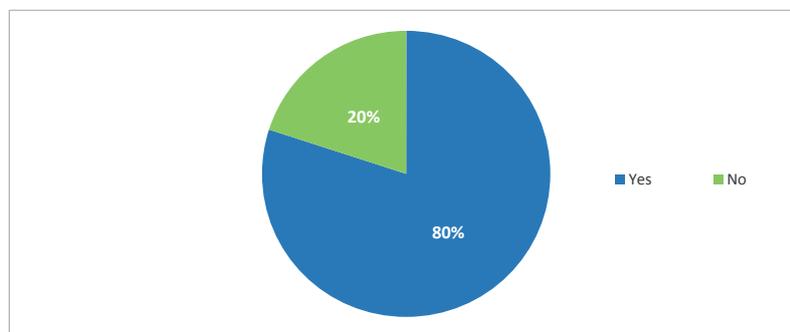


Figure 1. Diagram 1. Impact of life changes on academic stress

As anticipated, the majority of respondents commented that they were concerned about political situation and their level of stress increased.

According to the results of the survey that was made by Efimova A.A. in March 2022, the students of pharmacy in SPCPU were mostly stressed because of: special military operation (52%), personal or family issues (33%), educational problems or anxiety because of future employment (8%), COVID-19 and pandemic (7%). [5]

2. Determination of the level of stress among the 1st year students

2.1 Determination of the level of stress among students of the faculty of pharmacy

Forty 1st year students from the faculty of pharmacy in SPCPU were asked in March 2022. A psychological test by The Department of labor and social protection of Moscow population was used for this purpose[6]. The results are shown in diagram 2 (Fig. 2).

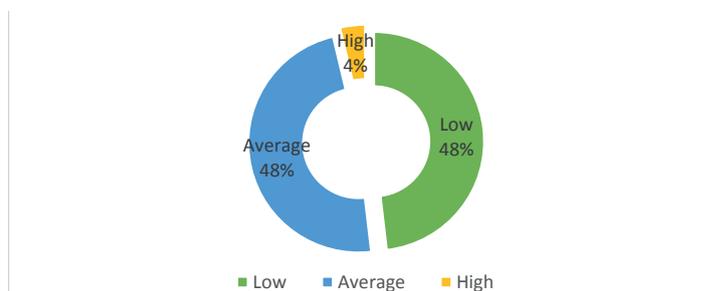


Figure 2. Diagram 2.The level of stress among students of pharmacy

The results of the study shows that the students of pharmacy have the same present (48%) of low and medium level of stress. And only 4% have the high level.

2.2 Determination of the level of stress among students of technical and humanitarian universities.

At the same time, we asked thirty students studying humanitarian sciences and thirty students studying technical ones to complete the same psychological test[6]. The results are shown in diagrams 3 and 4 (Fig. 3,4).

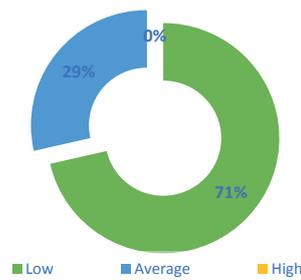


Figure 3. Diagram 3. The level of stress among students of technical sciences

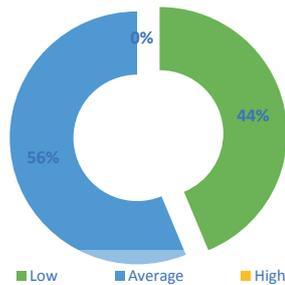


Figure 4. Diagram 4. The level of stress among students of humanitarian sciences

It is shown that the students of technical sciences usually have low level of stress (71%), more rarely have average level (29%) and do not experience a high level.

The students of humanitarian sciences have the 56% of average level of stress, 44% of low and do not feel the high level of stress.

2.4 Comparison

The results show that only students of pharmacy experience a high level of stress whereas students of other sciences do not feel it at all. Moreover, the students of technical sciences have the highest present of the low level. According to the results, it is possible to claim that the students of pharmacy have the highest level of stress and students of technical sciences have the lowest one.

3. Determination of the level of stress among the 2nd year students of pharmacy

We asked the students from the faculty of pharmacy in the SPCPU to complete the same psychological test one year later (In February 2023). [6] Fourty students completed the survey. The results are shown in the diagram 5 (Fig.5).

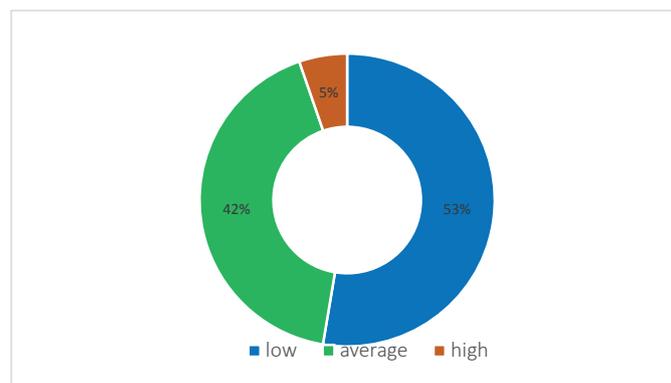


Figure 5. Diagram 5. The level of stress of the 2nd year students of pharmacy

By comparing the diagrams 1 and 5 it is possible to affirm that the 2nd year of study a little bit more stressful than the 1st one. Nevertheless, the low level of stress keeps being high enough.

It is important to note that the both researches were made in non-examinational period. Obviously, the results are becoming higher during the examinational period.

4. Methods of managing stress

There is a great variety of methods that help dealing with stress. Though, they can be constructive and destructive.

Constructive methods usually take some time because they have a cumulative effect. Nevertheless, these methods provide long-lasting results and sometimes help to promote health.

The most common constructive methods are:

- Meditation;
- Sport;

- Well-balanced diet;
- Sessions with a psychologist;
- Walking;
- Communicating with close people;
- Hobbies;
- Healthy sleep;
- Vitamins;
- Breathing practices.

Destructive methods usually have a rapid effect but also cause unpleasant or even dangerous consequences such as addictions, disfunction of nervous system and heart, overweight etc. The destructive methods are:

- Smoking;
- Drinking alcohol;
- Overeating;
- Drinking coffee;
- Taking antidepressants.

One more survey was made by us to discover which of the methods (constructive or destructive) students prefer. Forty students from the faculty of pharmacy were asked in March 2022. The obtained results are shown in Histogram 1 (Fig. 6).

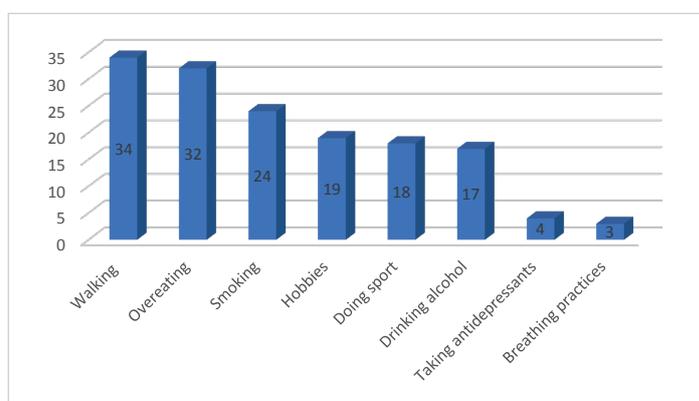


Figure 6. Histogram 1. Students' preferred methods to manage stress

The majority of students chose walking as preferred method to cope with stress and it shows a great tendency to favor constructive methods over destructive ones. Unfortunately, there is a high present of overeating and smoking and even some cases of taking antidepressants. This appear to indicate that destructive methods are still wildly used by students.

Conclusion. Our research has proved that students of pharmacy have a higher level of stress than students, who study other sciences. Moreover, we have managed to observe the tendency of increasing stress level with the continuing education.

Furthermore, we have discovered the most common constructive methods to cope with stress and determined which of the methods students choose more frequently.

In our opinion, different activities, which are not only connected to study, might help to reduce the level of stress. For example, SPCPU makes up a large variety of events such as: sport competitions, creative or musical evenings, Mendeleev's ball etc. Moreover, Scientific research center of linguistics and Cross-Cultural Communication, in particular, often holds the events related to cultural interaction. Therefore, there is always a chance to avoid stress.

REFERENCES

1. Explanatory dictionary of the Russian language: 72,500 words and 7,500 phraseological expressions // S. I. Ozhegov, N. Yu. Shvedova. 2nd ed. corrected and supplemented. Moscow : Russian Academy of Sciences, Institute of Rus. Lang. Russian Cultural Foundation. 1994. 907 p. (in Russ)
2. Big psychological dictionary / ed. B. G. Meshcheryakova, V. P. Zinchenko. 4th ed. Moscow : AST. St. Petersburg : Prime-Evroznak. 2009. 811 p. (in Russ).
3. Basimov M. M., Padurina E. A. Socio-psychological analysis of the problem of students coping with examination stress. *Uchenye zapiski Rossiyskogo gosudarstvennogo sotsial'nogo universiteta*. 2020. Vol. 19(4(157)). P. 34–43. (in Russ). Doi: 10.17922/2071-5323-2020-19-4-34-43
4. Novgorodtseva I. V., Musikhina S. E., Pyankova V. O. Educational stress in medical students: causes and manifestations // *Medical News*. 2015. N 8(251). (in Russ).
5. Efimova A. A. Youth labor market trends in the collision with the «new reality» – sanctions and the pandemic (on the example of the professional field «medicine and pharmacy»)// *Remedium*. 2022. Vol. 26(4). P. 357–363. doi:10.32687/1561-5936-2022-26-4-357-363 (in Russ).
6. Department of labor and social protection of the population of the city of Moscow : official site. Available at: <https://dszn.ru> (Accessed: 02.19.2023). (In Russ).

SUMMURY

СТРЕСС СРЕДИ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА И МЕТОДЫ БОРЬБЫ С НИМ

Кравченко М.А., студ. 2 курса

Научный руководитель: **Ефимова А.А.**, старший преподаватель, научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: mariya.kravchenko@spcpcu.ru

В наши дни стресс является хорошо известной проблемой, которая может повлечь за собой множество негативных последствий разной степени тяжести. Студенты часто подвергаются стрессу из-за большого потока информации, регулярных зачетов и экзаменов, проживания в общежитии и так далее. Таким образом, данный факт определяет студентов в группу высокого риска. В статье анализируются наиболее частые причины стресса у студентов фармацевтического факультета, (влияние СВО на психологическое состояние студентов), оценивается их уровень стресса посредством сравнения с уровнем стресса студентов гуманитарных и технических специальностей и определяется, какие из методов: конструктивные или деструктивные, наиболее часто применяют студенты в борьбе со стрессом.

Ключевые слова. *Стресс, студенты фармацевтического факультета, методы борьбы со стрессом, причины стресса, уровень стресса, конструктивные и деструктивные методы.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Толковый словарь русского языка: 72500 слов и 7500 фразеологических выражений / С. И. Ожегов, Н. Ю. Шведова. 2-е изд., испр. и доп. Москва : РАН Институт рус. яз. Российский фонд культуры. 1994. 907 с.
2. Большой психологический словарь / под ред. Б. Г. Мещерякова, В. П. Зинченко. 4-е изд. Москва: АСТ. Санкт-Петербург : Прайм-Еврознак. 2009. 811 с.
3. Басимов М. М., Падурина Е. А. Социально-психологический анализ проблемы совладания студентов с экзаменационным стрессом // Ученые записки Российского государственного социального университета. 2020. Т. 19. N 4(157). С. 34–43. doi: 10.17922/2071-5323-2020-19-4-34-43
4. Новгородцева И. В., Мусихина С. Е., Пьянкова В. О. Учебный стресс у студентов-медиков: причины и проявления // Медицинские новости. 2015. N 8 (251).
5. Ефимова А. А. Тенденции рынка труда молодежи в столкновении с «новой реальностью» – санкциями и пандемией (на примере профессиональной области «медицина и фармация») // Ремедиум. 2022. Т. 26. N 4. С. 357-363. doi:10.32687/1561-5936-2022-26-4-357-363
6. Департамент труда и социальной защиты населения города Москвы : официальный сайт. URL: <https://dszn.ru> (Дата обращения: 19.02.2023).

УДК 61:615:322

OBTAINING A DRY EXTRACT FROM THE ROOTS OF THE POLYGONATUM ODORATUM

Makarova D.Yu., 1st year Master student (ORCID: 0000-0003-3484-5565)

Scientific advisers: **Novikova E.K.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, senior lecturer (ORCID: 0000-0002-2602-0697)

Efimova A.A., senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication

(ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: makarova.darya@spcpcu.ru

The choice of the roots of the *Polygonatum odoratum* as a promising plant raw material for obtaining a phytopreparation in the future, which can have an anti-inflammatory and expectorant effect, is justified. Numerical indicators of the roots of the *Polygonatum* are determined. Polysaccharides were isolated from the studied raw materials by gravimetric method to confirm their presence. The extraction conditions were experimentally selected to obtain a dry extract with the highest yield of polysaccharides.

Keywords: *roots of the Polygonatum odoratum, polysaccharides, dry extract.*

The creation of various medicines based on plants with a wide range of biologically active substances is an essential part of the pharmaceutical industry. The modern market of drugs for the treatment of acute respiratory viral diseases cannot be imagined without herbal remedies, which have a higher bioavailability, combine well with each other, enhancing the therapeutic effect, have an acceptable price for most categories of the population, are available without a prescription and can be used for the treatment and prevention of diseases in young children. [1] Taking into account the special popularity of phytopreparations among the population, the study of the chemical composition of plants makes it possible to create new medicines with the necessary therapeutic effects.

The main signs of upper respiratory tract diseases are considered to be a runny nose, sore throat and cough, which are caused by emerging inflammatory processes. Cough is a protective and adaptive reaction that provides sanitation of the respiratory tract from various irritating substances and foreign agents. [2] In the complex therapy of respiratory diseases, preference is given to herbal remedies that have an enveloping and expectorant effect. As a result of the intake, the inflammatory process decreases and spontaneous tissue regeneration is facilitated, which leads to recovery. [3] It is such a therapeutic effect that a medicinal product obtained from the roots of the *Polygonatum odoratum* can have.

In its composition, the *Polygonatum* contains polysaccharides, coumarins and cardiac glycosides. It is the polysaccharides that make it possible to develop in the future a drug that has an expectorant effect. [4]

All of the above justifies **the relevance** of the topic of this study and defines **the goal**: obtaining a dry extract from the roots of the *Polygonatum odoratum*.

The tasks that need to be solved in order to achieve this goal are as follows:

1. To justify the choice of the roots of the *Polygonatum odoratum* as a promising medicinal plant raw material by studying the literature data and determining the main numerical indicators.
2. To isolate polysaccharides from raw materials.
3. To establish optimal parameters of extraction of roots and evaluate the effect of selected conditions on the yield of polysaccharides.
4. To obtain a dry extract and determine its main quality indicators.

Materials and methods. Crushed roots of the *Polygonatum odoratum* collected in the Republic of Adygea were selected as the object of research. The raw material has a light brown color, with a woody smell and no taste.

Input quality control of plant raw materials is carried out according to the following indicators: humidity, total ash, ash insoluble in 10% hydrochloric acid, extractive substances content, fractional composition. The analysis was carried out according to the requirements of the State Pharmacopoeia of the XIV edition. [5]

To confirm the presence of polysaccharides in the roots of the *Polygonatum*, they are isolated from the raw materials by gravimetric method. Raw materials with a fraction of 0.5-2 mm and a mass of 1.0 g and purified water with a volume of 30 ml are loaded into a flask with a capacity of 50 ml. The mixture is heated to a temperature of 85 °C using a reverse refrigerator in a water bath for 30 minutes. The resulting extraction is cooled to room temperature and filtered. A 5 ml aliquot is taken from the filtered extract, to which 20 ml of 96% ethyl alcohol is added. The contents are settled and then centrifuged for 30 minutes at a rotation speed of 5000 rpm. The liquid is filtered, and the resulting precipitate on the filter is washed with 15 ml of a mixture of 96% alcohol and water (3:1) and dried for 60 minutes. [5]

The selection of optimal conditions for extracting the roots of the *Polygonatum* is carried out using the electric spectrophotometer «Shimadzu» UV 1240 mini. This method is described in the GF XIV edition of the OFS.1.2.1.1.0003.15 «Spectrophotometry in the ultraviolet and visible regions». [5]

The dry extract is obtained as follows: crushed roots weighing 5.0 g and purified water with a volume of 150 ml are loaded into a flask with a capacity of 250 ml. The mixture is heated at 85 °C for 30 minutes. The resulting extract is cooled to room temperature and filtered through a dense gauze filter. The hood is concentrated in a vacuum evaporator and dried in an ES-4620 drying cabinet at a temperature of 60 °C to a residual moisture of no more than 5%.

Standardization of dry extract of the roots of the *Polygonatum* is carried out according to the following indicators: description, authenticity, quantification and weight loss during drying. [5]

Results and discussion. The input analysis established that the used material meets the requirements of the XIV edition of the GF for related by nature raw materials, which are the roots of the *Althaea officinalis*. Numerical indicators of the roots of the *Polygonatum* are given in Table 1.

Table 1 – Numerical indicators of the roots of the *Polygonatum*

Name of the indicator		Experimental data	Requirements of the FS.2.5.0001.15
Humidity, %		6,06±0,05	No more 14
General ash, %		3,3±0,14	No more 8
Ash insoluble in 10% hydrochloric acid, %		0,17±0,08	No more 0,5
Extractive substances extracted by water, %		46,8±0,3	At least 15
Fractional composition, %	<0,5 mm	4,90±0,03	No more 5
	>0,5 mm, <1,0 mm	25,18±0,4	-
	>1,0 mm, <2,0 mm	59,64±0,03	-
	>2,0 mm, <3,0 mm	8,84±0,05	-
	>3 mm	1,44±0,02	No more 5

In order to confirm the presence of polysaccharides in the roots of the *Polygonatum*, a gravimetric method is used, as a result of which plant polysaccharides of grayish-white color are isolated.

When selecting optimal extraction conditions for obtaining a dry extract, temperature, time and hydromodule were studied.

The dependence of the polysaccharides content on temperature is shown in Figure 1.

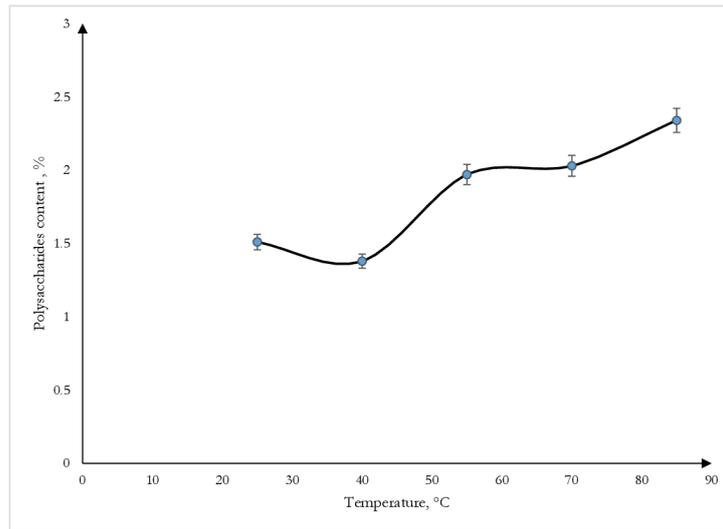


Figure 1. Dependence of the polysaccharides content on temperature

Figure 1 shows that as the temperature of extraction increases, the amount of polysaccharides increases. Table 2 shows the effect of time on the yield of polysaccharides.

Table 2 – The effect of time on the yield of polysaccharides

Time, min	Hydromodule	Temperature, °C	Yield, %
15	1:20	85 °C	0,39±0,04
30			2,34±0,06
60			2,35±0,05

It is noted that with the duration of extraction of 30 min and 60 min, the amount of polysaccharides is approximately equal, therefore, a time of 30 min can be taken.

Figure 2 shows the dependence of the yield of polysaccharides on the hydromodule.

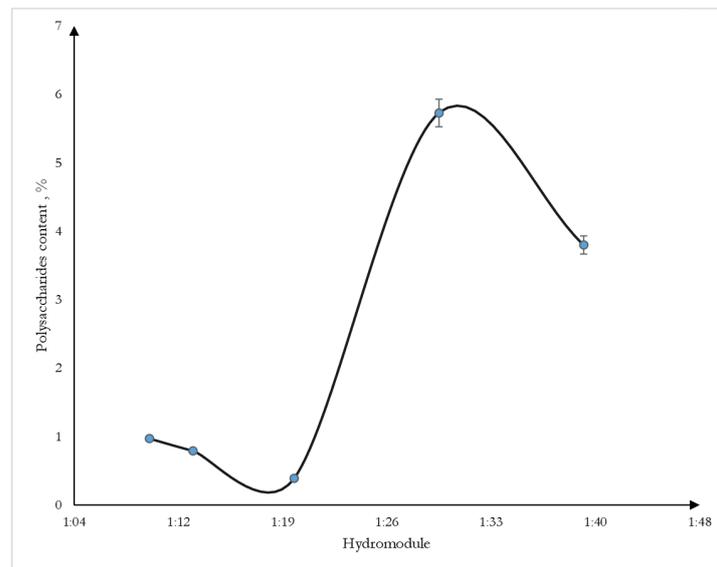


Figure 2. Dependence of the polysaccharides content on the hydromodule

The greatest yield of polysaccharides is observed at a hydromodule of 1:30.

Based on the above data, a dry extract was obtained from the roots of the Polygonatum, for which the main quality indicators set out in Table 3 were determined.

Table 3 – Main indicators of dry extract quality

Indicator	Result
Description	Golden brown powder
Authenticity	Formation of white sediment
Weight loss during drying	4,24±0,05 %
Quantitative determination	16,26±0,08 %

Conclusion. The use of the roots of the *Polygonatum* as a promising plant raw material is justified. Numerical indicators of the quality of the roots are determined. Polysaccharides were isolated from the studied raw materials. The conditions of extraction were experimentally selected to obtain a dry extract with the highest yield of polysaccharides.

THEMATIC HEADINGS

61.00.00 Chemical technology. Chemical industry

61.45.15 Research and development in the field of technology of chemical and pharmaceutical products

61.45.36 Medicinal products from natural raw materials

REFERENCES

1. Prospects for the use of phytopreparations in modern pharmacology / T. V. Sambukova [et al.] // Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2017. Vol. 15(2). P. 56–63. doi.org/10.17816/RCF15256-63 (in Russ).
2. Features of therapy of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract accompanied by cough / S. V. Morozova [et al.] // Medical Council. 2022. Vol. 16(8). P. 34–39. doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-34-39 (in Russ).
3. Lazareva N. B., Ermakova V. A. Expectorant medicines: principles of choice and possibilities of modern phytotherapy // Medical Council. 2018. N 15. P. 110–115. doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-110-115 (in Russ)
4. Makarova D. Yu., Orlova P. V. The study of the qualitative composition of the roots of *Polygonatum officinale* and the coplodia of *Alnus glutinosa* (L.) // Young pharmacy – the potential of the future: A collection of materials of the XII All-Russian Scientific Conference of students and postgraduates with international participation, St. Petersburg, March 14 – April 18, 2022. Saint Petersburg: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. P. 212–213 (in Russ).
5. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. 2018. Available at: <https://femb.ru/record/pharmacopea14>. (Accessed: 05.02.2023) (in Russ)

SUMMARY

ПОЛУЧЕНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ КОРНЕЙ КУПЕНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

Макарова Д.Ю., магистрант 1 года обучения (ORCID: 0000-0003-3484-5565)

Научные руководители: Новикова Е.К., канд. фарм. наук, старший преподаватель (ORCID: 0000-0002-2602-0697)

Ефимова А.А., старший преподаватель, научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: makarova.darya@spcru.ru

Обоснован выбор корней купены лекарственной в качестве перспективного растительного сырья для получения в будущем фитопрепарата, который может оказать противовоспалительный и отхаркивающий эффект. Определены числовые показатели корней купены. Выделены полисахариды из исследуемого сырья гравиметрическим методом для подтверждения их наличия. Экспериментально подобраны условия экстрагирования для получения сухого экстракта с наибольшим выходом полисахаридов.

Ключевые слова: корни купены лекарственной, полисахариды, сухой экстракт.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии / Т. В. Самбукова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017. Т. 15. N 2. С. 56–63. doi.org/10.17816/RCF15256-63
2. Особенности терапии острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся кашлем / С. В. Морозова [и др.] // Медицинский совет. 2022. Т. 16. N 8. С. 34–39. doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-34-39
3. Лазарева Н. Б., Ермакова В. А. Отхаркивающие лекарственные средства: принципы выбора и возможности современной фитотерапии // Медицинский совет. 2018. N 15. С. 110–115. doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-110-115
4. Макарова Д. Ю., Орлова П. В. Изучение качественного состава корней *Polygonatum officinale* и соплодий *Alnus glutinosa* (L.) // Молодая фармация – потенциал будущего: Сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 апреля 2022 года. Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский го-

сударственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2022. С. 212-213.

5. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. 2018: сайт. URL: <https://femb.ru/record/pharmasorea14> (Дата обращения: 05.02.2023)

УДК 663.64.059

ACID-BASE POTENTIOMETRIC TITRATION AND THE DETECTION OF PH IN CARBONATED BEVERAGES

Marinin A.S., 2nd year student

Scientific adviser: Pirogova N.G., Ph.D (pedagogics), associate prof.,
Scientific Research Center of Linguistics and Cross-cultural Communication

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: aleksandr.marinin@spcpu.ru

This paper considers the description of acid-base potentiometric titration, its usage and mechanism; the negative effect of heightened pH in carbonated beverage after consuming; the possibility to identify pH in carbonated beverages. Potentiometric titration is highly effective, especially, when it is hard to identify the point of equivalence with specific indicators (carbonated beverage is considered as a solution with many components within, which harden the detection of the end point of titration).

Keywords: *potentiometric titration, pH identification, carbonated beverage, mechanism, acid-base titration, human organism, diseases.*

Carbonated beverages were always in our life. Even in XIX century, there were a lot of shopkeepers who used to sell their homemade lemonades to people. Now, after almost two hundred years, cunning businessmen turned the common «homemade lemonade selling» into highly effective way to earn. However, they turned their back on using eco-friendly and safe ingredients in sodas brewing, hence, turning tasty and cooling drinks into hazardous mix of tons of sugar, substitutes of juice or other materials and, of course, extremely concentrated orthophosphoric and citric acids. Therefore, people should check the pH value before sending their products in malls and shops. I believe that potentiometric titration has a lot of pros in detecting pH level in solutions like carbonated beverages, because there is no suitable indicator in this situation. Also, the potentiometric titration is very «friendly», it doesn't need a lot of experience to be completely done with maximum effect. Thanks to the method of pH detection, people will be able to set norms and standards of carbonated beverage consume.

Potentiometric titration has a lot of advantages: [1]

1. Potentiometric titration is very simple in fulfilling, because it doesn't need any special and specific skills;
2. This method is very inexpensive, it doesn't require pricey equipment;
3. It can be used in many varieties of solutions, e.g., in muddy and colored solutions, where is no profit in using a common indicator, because there will be impossible to identify color before an experiment and after;
4. The process of potentiometric titration can be atomized; therefore, every manufacturer can use this ability in its factory to ease the way of checking many factors, including pH;
5. This method is really fast; there is no need to wait for a long period of time, because it takes only 1-2 minutes to identify a required parameter;
6. The main advantage of this method is its accuracy. Since, we don't use a common indicator such as phenolphthalein, murexide, and any other indicator, which has to change its color, we don't have any indicator error, which will bring us to false and inaccurate results. With potentiometric titration, the error is about 0.5-1%, which is the lowest between other methods;
7. The possibility to identify different substances in one solution. It is very simple, because quantity, color, concentration of substance doesn't have any effect on the results after potentiometric titration.

There are no perfect things in our world, that is why potentiometry has disadvantages as well, which can be the cause of some unexpected hindrances [1]:

- It needs a highly advanced equipment, which can cost arm and leg, however, the price depends on the quality of the equipment;
- It is necessary to resort to a rather large number of readings on the burette and on measuring instruments.
- Sometimes it needs more time to detect a potential difference between reactions after adding titrant, however, it depends on reagents and the reaction itself.

Summing up, potentiometric titration is a good way to detect pH in solution. I think this is the best way in our case, because:

- We don't need a highly priced equipment, the simple one is great for the work;
- It takes more time surely, but there is no need to hurry and, of course, large numbers of experiments increase the accuracy of the whole work;
- In our case, reagents will not cause any troubles in calculating and, of course, the speed of the whole process will be optimal.

The main purpose of this method of titration is to find out the value of pH in any kind of solution. That is why it is often used in any kind of laboratories, where the quality control is fulfilled, because it helps to identify pH not only in civilian beverage factories, but also in many medicaments.

During the research the following methods were used [2]:

- Acid-base potentiometric titration

What is titration? Titration or titrimetry is a chemical technique, which is used to calculate the concentration of given analyte in a solution by calculating a volume spent during the titration until the color of a solution is changed because of added indicator. Titration is an integral method in analytical chemistry. It is used in every quality control laboratory to check the medicaments before sending to a drugstore. There are four types of titration by reaction that is proceeded within:

- Acid-base titration (Acidimetry/Alkalimetry) – a titration which depends on neutralization reaction between an acid and a base, mixed together in solution. Acids could be divided into 2 groups: strong and weak. Weak acids are good at dissociating (the ability to break up into simpler constituents), hence they give a lot of H⁺ ions. The concentration of acid could be calculated, considering the spent value of base. Since, there are two weak acids (citric and orthophosphoric acids) inside of carbonated beverages, this type of titration will fit just perfectly.

- Precipitation titration – a titration which involves a formation of insoluble mass called precipitation. In this type of titration, the analyte with unknown concentration reacts with titrant which has an accurate concentration value, forms a precipitation. After all we can calculate the concentration of analyte. This method is not suitable in our case, because it is expensive, hardly to proceed and not rational.

- Redox-titration (OxRed) – a titration, where during a RedOx reaction, electrons are exchanged by the reactants, changing the oxidation states of atoms from reactants to products. The best thing about this type of titration is a lack of indicator, because the reactions between oxidizing and reducing agents are followed by change of the color of the whole solution. Unfortunately, there will be no sense in this type because of having muddy and colored solutions, hence, it will be impossible to see the switch between colors.

- Complexometric titration (Chelatometry) – a titration which is based in forming a colored complex. We use an indicator which is capable of clearly coloring the complex, which helps to indicate the endpoint of titration. This method doesn't fit in here, because it is usually used for detecting metal ions in the solution (which is not our target to goal) and of course there will be no clear color change.

Summing up all thoughts above, we have only two possible types that will help identify the pH of carbonated beverage. It is acid-base titration and OxRed titration. However, an acid-base titration (it is cheap, because NaOH doesn't cost very much; it is easily to fulfill, since it doesn't need any superior skills; it is simple to calculate) is more effective, than OxRed titration (it is more expensive than acid-base titration, since KMnO₄ and any reducing agent have a higher price; the KMnO₄ and a reducing agent have to be standardized, because it is almost impossible to know the precise concentration without addition actions).

There are plenty of physical-chemical methods to identify the endpoint of titration, using any type of titration. The main are: a method, which includes indicators (they change their color by changing the charge on its surface and replacing its chromophoric groups on new ones), potentiometric method (the method that uses a spectrophotometer to find out the jump to endpoint of titration, by changing the potential value during the reaction), conductometric method (includes the definition of the endpoint of titration by calculating the change in electrical conductivity of the solution), etc. [3]

The reason why the potentiometric method is chosen has already been discussed. However, I need to explain, why this method is used, even though there are a lot of ways to titrate. The conductometric titration has a low selectivity, which reduces the veracity of results of the analysis. A method, which includes the use of indicators is very common, it is highly used on many occasions. Unfortunately, it is unsuitable in situation, when there is a muddy and already colored solution, where will be impossible to identify any change of color. In addition, the use of indicator leads to errors, and these errors must be taken into account, because the results of analysis will be false and non-reliable. Also, it is necessary to understand that in many situations it will be hard to choose the correct indicator, which will change its color to a true one under right and proper conditions and will not be the reason of failure and confusion. In addition, it is important to mention, that there is a need of indicator electrode (hydrogen, antimony, glass, hingidron), that is, electrodes whose potential is a function of the concentration of ions. [4], [5]

- What is a pH? [6], [7], [8]

In 1909 the pH scale was presented by a Danish scientist – Soren P.L. Sorensen. People have to deal with pH almost every day, therefore, we need to know how pH can affect peoples' organism and what consequences they will have to face. First of all, pH is a quantitative measure of acidity of any liquid solution. In fact, this is the negative common logarithm of concentration of the hydrogen ions. This value can be in range from zero to fourteen, with seven being neutral. If the pH is less than seven, we can consider the solution as an acidic, if the pH is more than seven, the solution is basic. People face to pH almost every day. We have a hydrochloric acid with pH equals around one or two in our stomach. Another example could be use of pH in agriculture. When it is needed to plow the field, it is necessary to pick the right place to seed vegetables, fruit trees, etc., because all plants have their own preferences for soil. Tomatoes and potatoes perfectly grow in soil, which pH is around 5.1-5.5, but garlic or onion grow when pH is in range from 6.0 to 7.4. When we got bitten by a bee, it hurts, because it injects a methanolic acid. However, pH can also have a positive effect for our organism, not including our stomach. In mouth there are a lot of microorganisms (Streptococcus mutans, Streptococcus salivarius, Streptococcus mitis etc.), which produce a lactic acid. It inhibits the growth of alien microbes. To calculate the value of pH it is common to use a pH meter. It translates the difference in electromotive force between electrolytes placed in the solution to be tested into pH readings. However, there are plenty of methods to detect pH. For example, we can use litmus paper. It changes its color depending on acidity of a placed aliquot.

pH	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Acidic															
Neutral															
Basic															

Figure 1. The colors of litmus paper, depending on pH value

Summing up, the most accurate way to calculate pH value is a pH meter. The readout can be digital, which gives more exactness, or analogue (scale and deflected needle), which gives better indicators of rates of change. Litmus paper is less accurate; however, it is still a good method to evaluate visually an approximate pH of solution.

It is needless to say, that pH plays a great role in people's life. It is very important to pay attention to it, because it could lead to a bad end. The change of pH is often connected to problems in the body, it could be a sign of a disease. Also, it is highly useful to consider water consumption, because the change of pH means that water is chemically changed.

- The influence of low and high pH value on the organisms and environment.

As it was mentioned above, pH has an influence on us. This affect can be on the cellular level, or it can cause many disasters around us, destroying trees, soil, architecture, etc. The example may be acid rains, they are particularly harmful for trees and plants, because they bring aluminum into the soil, hence, destroy an important nutrient, therefore, plants are less able to absorb water from the ground and die in the end. This kind of rain also destroys architecture by melting the materials. It is important to notice, that they also worsen the acidity of the water, aquatic plants die as well, and water becomes inapplicable to consume. Also, it affects the functionality of gib fish. However, it is important to notice that different species of fish tolerate acidic water better than the others. The acidity doesn't kill them, it makes them less vivid and mobile. The stress can stunt the growth of a population, because fishes refuse to hatch the eggs in the water with pH less or equal to 5.0. Also, they water poisons the eggs and it is dangerous to eat them, as it is dangerous to eat fish from this type of poisoned source. In addition, the fish becomes less competitive for food and just die. In fact, acidic water destroys whole ecosystems, by killing organisms lower in food chain. [9] Long story short, pH affects on everything and everyone, however, it is more important to understand what effect would be on the organism of a human, and what high pH can cause in the end. Everybody knows that our stomach has a hydrochloric acid, which can dissolve everything that gets inside, it could be food, water, even microorganisms. It has pH around 1.0-2.0, that means it is highly acidic. However, our organism has a different pH level in different parts, for example, the normal pH in blood is 7.4, and this pH is strongly defended by body's temperature. After raise of acidity in human's body, it becomes a great place to thrive for bad bacteria and diseases, which can be cause of a terrible illness for whole organism. For example, the tissues are very sensitive to fluctuations in pH, because getting outside of the allowable range can lead to proteins denaturation: cells are being destroyed, enzymes lose their ability to perform their functions, the body may die. Because of very high pH value organism starts to take crucial materials from other parts, including bones, tissues, muscles, etc. Over acidity weakens organism, and it becomes a place for many fungi, which cause damage almost to every organ of our body: bladder, kidneys, liver and others. On regularly consuming carbonated beverages from shops, pH of our organism increases and that causes the violation of the acid-base balance, which in turn leads to psychosomatic problems such as agitation, anxiety, stress, muscle tension, difficulty breathing leads to poor gas exchange and oxygen uptake by the alveoli and lungs.[10] As a result, cells throughout the body receive less energy and nutrients. On the other hand, it can be highly basic pH in our organism. In fact, the use of alkaline products brings the body into an optimal state: all functions are preformed properly, the organism is full of energy, metabolism is restored, all acids are neutralized. However, too high level can lead to violation of the acid-base balance and, again, lead to many diseases, and therefore, to death. One of the main indicators of health by which you can determine the state of the body is a pH value of blood. And even small deviations from the norm can lead to health problems. Amongst the signs of acidification of the body, or acidosis, are the following: dryness of the skin, fragility of nails and hair loss, pain in muscles and joint, frequent viral and bacterial infections, headaches and dizziness, lack of energy. The change of pH into acidic state occurs for various reasons. First of all, it is improper diet –acidifying food is prevailing in the ration. Also, the violation of water balance can lead to electrolyte imbalance and a decrease of pH, frequent use of drugs also can be the cause of the following. [11] Lack of physical activity decreases the metabolism and biochemical processes are disturbed. And the main factor is a stress, which affects on the whole organism and disrupts the electrolyte balance as well. The basic pH can be caused by onions, cheese, milk, etc. The acidic pH is a result of consuming berries, chocolate, alcohol and of course sodas and pops. To prevent all these sudden illnesses and stay healthy there are a lot of ways to keep the pH value of an organism. In fact, the organism can keep the level at normal level by itself thanks to the liver, lungs and the gastrointestinal tract work. [12] However, sometimes it is necessary to follow the diet, and stop consuming products that can lead to high or low pH level. To detect the level of pH in the body, there are plenty of methods. The most common, that is used in medicine is the use of pH meter. The sample with saliva or urine is put into the solution, and then with the special equipment the pH level is detected. Also, the medical litmus paper and test strips are also widely used nowadays, however, this method is less accurate, but faster and simpler. [13], [14], [15], [16]

- The mechanism of detection of pH in carbonated beverages.

First of all, it is necessary to collect samples of carbonated beverages. The analyte will be orthophosphoric acid, which contains in every carbonated beverage. The concentration of orthophosphoric acid will be determined by acid-base titration. The decarbonated samples will be titrated with the solution of NaOH and the pH of the titration will be calculated by pH meter.



The value of titrant (NaOH) at equivalence point will be equal to the concentration of orthophosphoric acid. After titration, there is the results of the experiment. [17]

Table 1 – The results of potentiometric titration of the carbonated beverage «Тархун»

V(NaOH), ml	pH	pH/V
0	7.8	0.9
0.5	7.3	0.6
1.0	6.7	0.7
1.5	6.3	0.5
2.0	6.1	0.5
2.5	4.7	2.5
3.0	3.0	0.3
3.5	2.8	0.5
4.0	2.5	0.5
4.5	2.2	0.2
5.0	2.1	0.2

Table 2 – The results of potentiometric titration of the common lemonade

V(NaOH), ml	pH	pH/V
0	8.1	0.8
0.5	7.7	0.4
1.0	7.5	0.4
1.5	7.3	0.5
2.0	7.0	0.2
2.5	7.0	0.2
3.0	6.8	0.6
3.5	6.5	0.2
4.0	6.5	0.6
4.5	6.2	0.8
5.0	5.7	3
5.5	4.2	2.2
6.0	3.2	0.8
6.5	2.7	0.2
7.0	2.5	0.4
7.5	2.3	0.4
8.0	2.2	0.2

The results show us there is no difference between any type of carbonated beverages, because they have almost equal pH level, therefore, they are equally dangerous in big amounts.

Conclusion.

- The method of acid-base potentiometric titration allowed to calculate and then analyze the approximate pH level in different types of carbonated beverages.
- The calculated pH level shows us how dangerous these beverages could be, if we consume them in big amounts. The overindulgence of them can lead to ulcer is stomach, the violation of acid-base balance, and the destruction of tooth enamel.
- As it occurs, the pH level is very important for our organism. Needless to say, it is necessary to keep the same pH level.

REFERENCES

1. Give the advantages and disadvantages of potentiometric titration // Vedantu. Available at: <https://www.vedantu.com/question-answer/give-the-advantages-and-disadvantages-of-class-11-chemistry-cbse-60d095e8b7697a43161e82c6> (Accessed: 16.02.23).
2. Types of Titrations : Acid-Base, Redox, Precipitation & Complexometric // Collegedunia. Available at: <https://collegedunia.com/exams/types-of-titration-acid-base-redox-precipitation-complexometric-chemistry-articleid-752> (Accessed: 16.02.23)

3. Potentiometry: The pH electrode and potentiometric titrations // Edaq. Available at: https://www.edaq.com/w/images/6/6e/EXP011_The_pH_Electrode_and_Potentiometric_Titrations_PDF.pdf (Accessed: 16.02.23)
4. Potentiometric measurement of pH // Biochemie. Available at: <http://biochemie.lfp.cuni.cz/en/pages/vyuka/materialy/Potentiometry.pdf> (Accessed: 19.02.23)
5. Potentiometric titration // Studfile. 2015. Available at : <https://studfile.net/preview/3321050/page:8/> (дата обращения 18.02.23)
6. pH // Britannica. 2020. Available at: <https://www.britannica.com/science/pH> (Accessed: 18.02.23)
7. pH definition and equation in chemistry // Thoughtco. Available at: <https://www.thoughtco.com/definition-of-ph-in-chemistry-604605> (Available at: 16.02.23)
8. What is pH // Byjus. Available at: <https://byjus.com/chemistry/ph-of-acids-and-bases/> (Accessed: 18.02.2023)
9. What is the effect of pH on living organisms // Sciencing. Available at: <https://sciencing.com/effect-ph-living-organisms-6723807.html> (Accessed: 16.02.23)
10. Organism and pH tolerance // Ei.Lehigh. Available at: <https://ei.lehigh.edu/envirosoci/enviroissue/amd/links/wildlife3.html> (Accessed: 15.02.23)
11. PH in the human body // News-medical. Available at: <https://www.news-medical.net/health/pH-in-the-Human-Body.aspx> (Accessed: 16.02.23)
12. The role of pH in our health // Eskawater. Available at: <https://www.eskawater.com/the-importance-of-ph-2/> (Accessed: 17.02.23)
13. What is pH balance? // Verywellhealth. Available at: <https://www.verywellhealth.com/ph-balance-significance-function-associated-conditions-5205825> (Accessed: 17: 19.02.23)
14. Importance of pH in the human body // Byjus. 2016. Available at: <https://byjus.com/neet/importance-of-ph-in-human-body/> (Accessed: 1717.02.23)
15. The importance of pH level // Vincera institute. Available at: <https://vincera.institute.com/why-vincera/news-articles/the-importance-of-ph-balance> (Accessed: 16.02.23)
16. Constable P. Clinical acid-base chemistry // Critical Care Nephrology (Second Edition). Sciencedirect. 2009. Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/blood-ph> (Accessed: 16.02.23)
17. Potentiometric and spectrophotometric determination of orthophosphoric acid in some beverages / Pius I. U., Raymond A. W., Timothy A. 2015. Der Pharma Chemica. Vol. 6(3). P. 93-99

SUMMARY

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОЕ ТИТРОВАНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ pH В ГАЗИРОВАННЫХ НАПИТКАХ

Маринин А.С., студ. 2 курса

Научный руководитель: Пирогова Н.Г., доцент НОЦ ИЯМК, к.п.н.,
научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14
E-mail: aleksandr.marinin@spcru.ru

В данной работе рассматривается описание кислотно-основного потенциометрического титрования, его применение и механизм; негативное влияние повышенного значения pH в газированных напитках после употребления газированных напитков; возможность идентификации pH в газированных напитках. Потенциометрическое титрование очень эффективно особенно в случае, когда тяжело установить конечную точку титрования с помощью специфических индикаторов (газированные напитки рассмотрены как растворы, включающие в себя множество компонентов, которые затрудняют определение конечной точки титрования).

Ключевые слова: *потенциометрическое титрование, определение pH, газированные напитки, механизм, кислотно-основное титрование, человеческий организм, заболевания.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Give the advantages and disadvantages of potentiometric titration // Vedantu. Available at: <https://www.vedantu.com/question-answer/give-the-advantages-and-disadvantages-of-class-11-chemistry-cbse-60d095e8b7697a43161e82c6> (Accessed: 16.02.23).
2. Types of Titrations : Acid-Base, Redox, Precipitation & Complexometric // Collegedunia. Available at: <https://collegedunia.com/exams/types-of-titration-acid-base-redox-precipitation-complexometric-chemistry-articleid-752> (Accessed: 16.02.23)
3. Potentiometry: The pH electrode and potentiometric titrations // Edaq. Available at: https://www.edaq.com/w/images/6/6e/EXP011_The_pH_Electrode_and_Potentiometric_Titrations_PDF.pdf (Accessed: 16.02.23)
4. Potentiometric measurement of pH // Biochemie. Available at: <http://biochemie.lfp.cuni.cz/en/pages/vyuka/materialy/Potentiometry.pdf> (Accessed: 19.02.23)
5. Потенциометрическое титрование // Studfile. 2015. Available at : <https://studfile.net/preview/3321050/page:8/> (дата обращения 18.02.23)

6. pH // Britannica. 2020. Available at: <https://www.britannica.com/science/pH> (Accessed: 18.02.23)
7. pH definition and equation in chemistry // Thoughtco. Available at: <https://www.thoughtco.com/definition-of-ph-in-chemistry-604605> (Available at: 16.02.23)
8. What is pH // Byjus. Available at: <https://byjus.com/chemistry/ph-of-acids-and-bases/> (Accessed: 18.02.2023)
9. What is the effect of pH on living organisms // Sciencing. Available at: <https://sciencing.com/effect-ph-living-organisms-6723807.html> (Accessed: 16.02.23)
10. Organism and pH tolerance // Ei.Lehigh. Available at: <https://ei.lehigh.edu/envirosci/enviroissue/amd/links/wildlife3.html> (Accessed: 15.02.23)
11. PH in the human body // News-medical. Available at: <https://www.news-medical.net/health/pH-in-the-Human-Body.aspx> (Accessed: 16.02.23)
12. The role of pH in our health // Eskawater. Available at: <https://www.eskawater.com/the-importance-of-ph-2/> (Accessed: 17.02.23)
13. What is pH balance? // Verywellhealth. Available at: <https://www.verywellhealth.com/ph-balance-significance-function-associated-conditions-5205825> (Accessed: 17: 19.02.23)
14. Importance of pH in the human body // Byjus. 2016. Available at: <https://byjus.com/neet/importance-of-ph-in-human-body/> (Accessed: 17.02.23)
15. The importance of pH level // Vincera Institute. Available at: <https://vincera.institute.com/why-vincera/news-articles/the-importance-of-ph-balance> (Accessed: 16.02.23)
16. Constable P. Clinical acid-base chemistry // Critical Care Nephrology (Second Edition). Sciendo. 2009. Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/blood-ph> (Accessed: 16.02.23)
17. Potentiometric and spectrophotometric determination of orthophosphoric acid in some beverages / Pius I. U., Raymond A. W., Timothy A. 2015. Der Pharma Chemica. Vol. 6(3). P. 93-99

УДК 616.89-008.46

SPCPU STUDENTS AWARENESS OF COGNITIVE IMPAIRMENTS

Marochkina M.A., 1st year student

Scientific adviser: Petrova M.V., senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0000-0002-5001-617X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov Str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: marochkina.marina@spcpu.ru, petrova.marina@pharminnotech.com

The paper considers the level of SPCPU students awareness of cognitive impairments in general. The necessary terminology, the classification of cognitive impairments, the current statistics of the spread of these impairments have been studied, the results of the students opinion poll and the analysis of the results have been presented.

Keywords: *cognitive impairment, pre-dementia disorders, mild cognitive impairments, subjective cognitive decline, moderate cognitive impairments, dementia disorders, students opinion poll*

Cognitive impairments, especially in young and middle-aged people, is an acute social problem, since it affects the most able-bodied groups of the population. Timely diagnosis and selection of adequate treatment depending on the etiology of cognitive impairments can significantly improve the quality of a patient's life and prevent or slow down the progression of a cognitive impairment. [1] The awareness of the population about the prevention and symptoms of these impairments plays an important role in such cases. After all, the sooner a person determines the pathological condition, the sooner they will turn to a specialist and the sooner the treatment will begin.

The research objective is to determine the level of SPCPU students awareness of cognitive impairments. In order to achieve this objective the following tasks have been formulated:

- to define the notion of a «cognitive impairment»;
- to study the history of this term;
- to give a classification of cognitive impairments;
- to determine the symptoms of these impairments;
- to work out a questionnaire;
- to carry out students opinion poll;
- to analyze the results of the poll.

It should be mentioned that different authors give more or less similar definitions to cognitive impairments (disorders).

Cognitive impairment (CI) is a subjective and/or objectively detectable deterioration in cognitive functions (attention, memory, speech, perception, praxis, control functions) compared to the initial individual and/or average age and educational levels due to organic pathology of the brain and the impairment of functions of various etiologies, affecting the effectiveness of educational process, professional, social and household activities. [2]

Cognitive impairment is a decline in memory, mental performance and other cognitive functions compared to the initial level (individual norm). [3, 4, 5]

Since 1960s to the early 80s the term «cognitive» was used in Russian general and medical psychology to denote the mental sphere, which includes various higher mental functions: perception, attention, memory, thinking. This term was practically synonymous with the term «intellectual». Since 1980s the term «cognitive» in Russian-language scientific literature became synonymous with the term «gnostic» and almost replaced it. Cognitive impairments combine disorders of the main brain functions: gnosis, thinking process, memory, attention, speech and praxis. Changing ideas about the nature of mental disorders in endogenous mental pathology in 1990s stimulated an increase in attention to the neurobiological foundations of this pathology. The possibilities of wide use of neuroimaging methods to study the patients' brain led to the emergence of the term «neurocognitive» in relation to the description of the specific mental changes in patients. The term «neurocognitive» refers to the field of complex multidisciplinary studies of human mental activity, including a neuropsychological approach and neuroimaging methods. [6] Nowadays, along with this term, the term «cognitive» is also actively used.

At the moment, four groups of cognitive impairments are distinguished:

- Mild cognitive impairment (MCI) is a decrease in cognitive abilities compared to the average educational level, which may be reflected in the patient's complaints or not be subjectively recognized. There are usually no changes in the integral indicators of cognitive functions, according to general screening scales, for example, a short scale for assessing mental status; the absence of any disturbances or difficulties in daily functioning, including its most complex forms.

- Subjective cognitive decline (SCS). This type of disorder is diagnosed if there are complaints of a persistent deterioration in mental performance that has arisen for no apparent reason, while the results of a neuropsychological examination differ from the average age, gender and educational indicators by no more than one standard deviation (σ), and cognitive complaints are not associated with any established diagnosis of a neurological, psychiatric disease or intoxication. Patients may complain of increased forgetfulness, decreased concentration of attention, increased fatigue during mental work, and sometimes difficulty in finding the right word in a conversation. At the same time, patients fully maintain independence in everyday life. The importance of distinguishing this stage of cognitive disorders is expressed in the fact that, according to long-term observations, SCS may precede the development of Alzheimer's disease.

- Moderate cognitive impairment (MCI) is the presence of a moderate cognitive deficit that does not reach the severity of dementia. Patients usually have complaints of a cognitive nature or there are evidences of a cognitive impairment from third parties. There can be an objective evidence of cognitive impairment according to neuropsychological research methods, but no significant disturbances in daily activities. Patients complain of forgetfulness, decreased performance, slight deterioration in complex types of professional and daily activities.

- Dementia disorders (severe cognitive impairments) are characterized by maladaptation in everyday life (professional, domestic, social) – difficulties in movement, hygiene procedures, eating, doing housework, etc. – a decrease in intelligence, which is also reflected in the performance of neuropsychological tests. [7]. The most severe disorder is Alzheimer's disease. The disease is heterogeneous in its origin: with an early onset of the disease (up to 65 years of age), it is hereditary, in others it is acquired. Hereditary forms account for 10% of the total number of patients. The mutations found in the genes in this case encode proteins presenilin-1 (chromosome 14), presenilin-2 (chromosome 1) and amyloid precursor protein (APP) (chromosome 21; APP mutations cause conformational changes in the beta-amyloid $A\beta$ protein, amyloid-associated neuroinflammation and synaptic dysfunction). Carrying these genes means an almost 100% risk of developing AD. Also, most cases of AD are associated with the carriage of the $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E (APOE4) gene. In the presence of this polymorphism, the risk of developing AD almost doubles. Increase the risk of developing BA low level of education and low intellectual activity, physical inactivity, smoking, uncontrolled arterial hypertension in middle and old age, hyperlipidemia, hyperhomocysteinemia, diabetes mellitus, obesity, depression. A key link in the pathogenesis of AD is a violation of the metabolism of the amyloid precursor protein. Normally, this protein is cleaved into polypeptides that are not pathogenic. In AD, aggregation of its insoluble fragments into the pathological protein β -amyloid ($A\beta$) occurs, which has neurotoxic properties and is deposited in the brain parenchyma and in the walls of blood vessels, which leads to damage and death of neurons. There is also the formation of pathological intraneuronal and extracellular “neurofibrillary tangles”, which are altered microtubules of the cytoskeleton, which consist of hyperphosphorylated tau protein, which causes cell death. Normally, tau protein is part of the axon membrane and stabilizes them. Accumulation of abnormal hyperphosphorylated insoluble tau protein is as important in neuronal death as amyloid accumulation. [2]

In recent years, there has been a trend towards the spread of cognitive impairment among young and middle-aged patients (the frequency of determining one or another form of dementia among Americans aged 30-64 increased by 200% between 2013 and 2017 [8]). At the appointment with doctors of various specialties, they present complaints of a cognitive nature: deterioration in memory and working capacity, decreased concentration of attention, increased distractibility, difficulties in learning and acquiring new professional skills, etc. [1] For example, on January 31, 2023, the Journal of Alzheimer's Disease published an article Alzheimer's Disease: Not Just for the Aged? [9] about the first case of diagnosis in a 19-year-old BA patient. Even as a teenager, his memory and concentration began to deteriorate, it became difficult for him to read. Doctors confirmed the memory impairment with tests and found physiological markers of early onset of the disease: atrophy of the bilateral hippocampus and hypometabolism in the temporal lobe, an increased concentration of p-tau181 protein, and a reduced ratio of amyloid- β in the cerebrospinal fluid. The test result for genetic markers was negative. It was also noted that in pediatric neurology, cognitive impairment occurs in 20% of children. [10].

A questionnaire has been worked out and an opinion poll has been conducted to determine the level of SPCU students awareness of cognitive impairments (Google Form has been used). 109 people took part in the survey, of which 61 people (56%)

were the students of the Faculty of Pharmacy and 48 people (44%) were students of the Faculty of Industrial Drug Technology. 60 respondents were 2nd year students, 48 respondents were first-year students and 1 respondent was a fifth-year student. 86% of the respondents are familiar with the notion of cognitive impairments. 57% of the respondents do not know how to prevent these disorders. 83% of the respondents have never detected cognitive impairment in the family. 71% of the respondents prefer not to raise this topic among their friends/peers. 97% of the respondents have never participated in the organization of events aimed at highlighting the problem of cognitive impairment. 54% of the respondents have come across this topic on social networks. 67 respondents usually take information about cognitive disorders from popular science literature. 66 people prefer to watch videos on the Internet. 43 people study specialized literature on this topic. 29 people listen to podcasts. 11 people have attended social events dedicated to cognitive impairment. 9 people have watched the talk shows. 2 people have read the posts of thematic communities in social networks. 4 people are not interested in this problem.



Figure 1. Sources of information about cognitive impairment

52% of the respondents have recently noted rapid fatigue, absent-mindedness, difficulty in memorizing new material in violation of sleep or rest balance, 28% of the respondents have observed at least one of these symptoms in themselves for no apparent reason, 20% of the respondents haven't noticed such violations in themselves.



Figure 2. Rapid fatigue, absent-mindedness, difficulties in memorizing new material

42% of the respondents have noted headaches, a heavy head, overall weakness, drowsiness, dizziness (non-systemic) in violation of the diet / sleep / rest balances, 26% of the respondents have observed at least one of these symptoms for no apparent reason, 32% of the respondents haven't noticed such violations in themselves.



Figure 3. Headaches, a heavy head, overall weakness, drowsiness, non-systemic dizziness

54% of the respondents have not recently observed instability while walking, disturbing and interrupted sleep, insomnia, lack of appetite, nausea. 24% of the respondents, on the contrary, have observed at least one of these symptoms. 22% of the respondents have noted such symptoms in themselves only in violation of the diet / rest balances.



Figure 4. Instability while walking, anxious and interrupted sleep, insomnia, lack of appetite, nausea

Results and discussion. The level of SPCPU students awareness of cognitive impairments can be described as average, as the majority understands the term «cognitive impairment». However, many students do not know how to prevent these disorders. This is probably due to the fact that this problem rarely or practically have never concerned the respondents and their families. Due to the existence of a stereotype that various cognitive impairments are far from young people, many students do not consider this problem relevant and therefore do not discuss it with their peers, although more than half of the respondents have noted that they have encountered it in social networks, which undoubtedly should influence the significance of the problem in the eyes of young people. The low percentage of students' participation in the events dedicated to this problem is due to the fact that there are few such events held, despite the fact that cognitive impairments are actively studied in scientific circles from various angles.

As for the sources of obtaining information about cognitive impairments, popular science literature has become the most popular (61.5% of the respondents). This can be explained by the fact that: a) such literature contains up-to-date information; b) such literature is easier to perceive than purely scientific literature. The next most popular source is videos on the Internet (60.5% of the respondents). Their choice is probably due to the fact that audiovisual information is perceived even easier and faster than scientific pop. However, it is worth taking a critical approach to the information presented in the videos, since not always specialists are involved in their creation. The third most popular source is specialized literature. This is the most reliable source, but reading such literature requires fundamental knowledge and complete immersion in this problem. The specifics of studying at SPCPU makes it possible to get acquainted with scientific literature, however, due to lack of time for students, only 39% of the respondents actually read it. The fourth most popular source is podcasts (26.6% of respondents). Their choice can be explained by the fact that they do not require full concentration: podcasts are often listened to while doing household chores, traveling, etc. and specialists are usually invited to record podcasts – that is, the information in them can be considered reliable. The fifth most popular source is talk shows (8.3% of the respondents). They are characterized by the ease of presenting information, but they deserve attention only when experts are invited. The sixth most popular source is social media posts (1.8% of the respondents). It is the least reliable of the presented sources, but it is the most accessible. It deserves attention only when the posts are written by experts. Only 3.7% of the respondents are not interested in this topic.

The last three questions have been dedicated to symptoms of mild cognitive impairments. In most cases, symptoms appear only when there are violations of the physiological regimes of nutrition, rest and sleep, or they do not appear at all. Slightly more than 20% of the respondents are likely to have a predisposition to the development of mild cognitive impairments.

Conclusion

1. Cognitive impairment (CI) is a subjective and/or objectively detectable deterioration in cognitive functions (attention, memory, speech, perception, praxis, control functions) compared to the initial individual and/or average educational levels due to organic pathology of the brain and violations of its function of various etiologies, affecting the effectiveness of educational process, professional, social and household activities.

2. Nowadays the scientists distinguish four groups of CIs: mild CIs, subjective cognitive decline, moderate CIs, and dementia disorders.

3. Based on the results of the opinion poll, the level of SPCPU students awareness of cognitive impairments is defined as average. The students have a general idea of the issue, however, they are not aware of such an important aspect as the prevention of cognitive impairments. Due to the lack of a full understanding of the scale of the problem, many students do not consider this topic to be relevant and, therefore, pay insufficient attention to it.

THEMATIC HEADINGS

76.29.51: Neurology

REFERENCES

1. Gromova D. O., Vakhnina N. V. Cognitive impairment in young and middle-aged patients: diagnosis and approaches to therapy // Effective pharmacotherapy. Neurology and psychiatry. 2017. N 31. P. 38-47. (in Russ)

2. All-Russian public organization «Russian Association of Gerontologists and Geriatricians», public organization «Russian Society of Psychiatrists». Cognitive disorders in the elderly and senile age. Clinical guidelines. Moscow: Pero. 2021. 13. p. (in Russ)
3. Brunova S. N., Lebedeva L. A. Cognitive disorders of the elderly and senile age (a course of lectures for the population) // International Student Scientific Bulletin. 2015. N 6. Available at: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=14261> (Accessed: 22.02.2023). (in Russ)
4. Firileva Zh. E., Zagryadskaya O. V. The state of cognitive and communicative functions in persons who have had a stroke // Pedagogical technologies of home rehabilitation for stroke: monograph / Zh. E. Firilyova, O. V. Zagryadskaya. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences, 2017. P. 129-134. (in Russ)
5. Shindryaeva N. N. Cognitive impairment // All-Russian educational project «Interdisciplinary neurology». Available at: <https://interneuro.ru/education/articles/nevrologiya/kognitivnye-narusheniya/> (Accessed: 19.02.2023). (in Russ)
6. Zvereva N. V., Roshchina I. F. Clinical and psychological approaches to cognitive and neurocognitive disorders in neuropsychiatric pathology // Medical psychology in Russia. 2017. Vol. 9. 5(46). Available at: http://mprj.ru/archiv_global/2017_5_46/nomer08.php (Accessed: 23.02.2023). (in Russ)
7. Yakhno N. N., Zakharov V. V., Koberskaya N. N., Mkhitarjan E. A., Grishina D. A., Lokshina A. B., Savushkina I. Yu., Posokhov S. I. «Intentional» (subjective and mild) cognitive disorders. // Neurological journal. 2017. Vol. 22(4). P. 198–204. <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204>. (in Russ)
8. Early-Onset Dementia and Alzheimer's Rates Grow for Younger American Adults // Blue Cross Blue Shield the Health of America. Available at: <https://www.bcbs.com/the-health-of-america/reports/early-onset-dementia-alzheimers-disease-affecting-younger-american-adults> (Accessed: 23.02.2023)
9. Perry G. Alzheimer's Disease: Not Just for the Aged? // Journal of Alzheimer's Disease. 2023. Vol. 91(3). P. 923-924. doi: [10.3233/jad-230016](https://doi.org/10.3233/jad-230016)
10. Correction of cognitive impairment in children and adolescents. Guidelines No. 31 / Т. Т. Batysheva, O. V. Kvasova, Yu. A. Klimov, A. N. Platonova, O. V. Bykova, M. N. Sarzhina, S. V. Glazkova, N. N. Shatilova. Moscow. 2016. 24 p. (In Russ)

SUMMARY

ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ СТУДЕНТОВ СПХФУ О ПРОБЛЕМЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Марочкина М.А., студ. 1 курса

Научный руководитель: Петрова М.В., старший преподаватель,
научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации
(ORCID: 0000-0002-5001-617X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 14

E-mail: marochkina.marina@spcpu.ru, petrova.marina@pharminnotech.com

В данной работе определяется уровень осведомлённости студентов СПХФУ о когнитивных нарушениях в целом. Изучена необходимая терминология, классификация когнитивных расстройств, актуальная статистика распространения этих нарушений, приведены результаты анкетирования студентов и анализ полученных результатов.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, додементные расстройства, легкие когнитивные расстройства, субъективное когнитивное снижение, умеренные когнитивные расстройства, дементные расстройства, анкетирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова Д. О., Вахнина Н. В. Когнитивные нарушения у больных молодого и среднего возраста: диагностика и подходы к терапии. // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2017. N 31. С. 38-47
2. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров», общественная организация «Российское общество психиатров». Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Москва: Pero. 2021. 13
3. Брунова С. Н., Лебедева Л. А. Когнитивные нарушения пожилого и старческого возраста (курс лекций для населения) // Международный студенческий научный вестник. 2015. N 6. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=14261> (Дата обращения: 22.02.2023).
4. Фирилёва Ж. Е., Загрядская О. В. Состояние когнитивных и коммуникативных функций у лиц, перенёсших инсульт // Педагогические технологии домашней реабилитации при инсульте: монография / Ж. Е. Фирилёва, О. В. Загрядская. Москва: Издательский дом Академии Естествознания, 2017. С. 129-134.
5. Шиндряева Н. Н. Когнитивные нарушения // Всероссийский образовательный проект «Междисциплинарная неврология». URL: <https://interneuro.ru/education/articles/nevrologiya/kognitivnye-narusheniya/> (Дата обращения: 19.02.2023)
6. Зверева Н. В., Рощина И. Ф. Клинико-психологические подходы к когнитивным и нейрокогнитивным расстройствам при нервно-психической патологии // Медицинская психология в России. 2017. Т. 9. N 5(46). Электрон. версия. URL: http://mprj.ru/archiv_global/2017_5_46/nomer08.php (Дата обращения: 23.02.2023).
7. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Коберская Н. Н., Мхитарян Э. А., Гришина Д. А., Локшина А. Б., Савушкина И. Ю., Посохов С. И. «Предумеренные» (субъективные и лёгкие) когнитивные расстройства. // Неврологический журнал. 2017. Т. 22 N 4. С. 198–204. <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204>.

8. Early-Onset Dementia and Alzheimer's Rates Grow for Younger American Adults // Blue Cross Blue Shield the Health of America. Available at: <https://www.bcbs.com/the-health-of-america/reports/early-onset-dementia-alzheimers-disease-affecting-younger-american-adults> (Accessed: 23.02.2023)

9. Perry G. Alzheimer's Disease: Not Just for the Aged? // Journal of Alzheimer's Disease. 2023. Vol. 91(3). P. 923-924. doi.org/10.3233/jad-230016

10. Коррекция когнитивных нарушений у детей и подростков. Методические рекомендации №31 / Т. Т. Батышева, О. В. Квасова, Ю. А. Климов, А. Н. Платонова, О. В. Быкова, М. Н. Саржина, С. В. Глазкова, Н. Н. Шатилова. Москва. 2016. 24 с.

УДК 60:615.3

CHOLESTEROL OXIDASE FED-BATCH BIOSYNTHESIS IN LABORATORY BIOREACTOR

Mikryukova A.I., 1st year Master student

Scientific advisers: Kolodyaznaya V.A., PhD (Biological Science), senior lecturer, department of biotechnology;

Efimova A.A., senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication

(ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: aleksandra.mikryukova@spcpu.ru

Cholesterol oxidase is an enzyme that is the key part of diagnostic identification of cholesterol in blood. In the research experiments of cholesterol oxidase bacterial synthesis were carried out using laboratory bioreactor EVIO LAB by Pharmtechnologies. In the experiment batch processing is exchanged to fed-batch in order to find the most suitable conditions for microbial growth and maximum enzyme yield.

Keywords: *cholesterol oxidase, fed-batch cultivation process, bioreactor Evio-Lab, Streptomyces lavendulae.*

Mortality from cardiovascular diseases (CVD) is a large part among the causes of premature death in the population, because cardiovascular diseases affect different population groups and have a complex treatment procedure. Cardiovascular diseases include heart, cerebral vascular and peripheral vascular diseases. In 2020, the rate increased by 11.6% and remains one of the highest year after year.

Risk factors for CVDs range from lack of exercise, unhealthy habits and diet to genetic predisposition and pre-existing conditions like diabetes.[1] Even though many of the factors are manageable and easy to reduce, regular routine checkups are necessary to monitor a person's current health status. In the past years this problem has renewed its urgency due to the Covid19. [2,3] Besides that, CVDs are linked to developing Alzheimer's disease [4] and certain cancer risks. [5] The reason for that being excess stress from oxidation processes on a cell tissue from hypercholesterolemia. Therefore, using cholesteroloxidase can improve treatment process of certain illnesses.

In Russia, the enzyme cholesteroloxidase is mostly used in diagnostic test-systems for determining the content of cholesterol in human blood by the express method. [6] The high demand for the enzyme requires an industrial scale of its production, but at present there is no optimized technology for producing the enzyme in Russia, which could be more profitable than purchasing test systems from abroad.

Lack of necessary technologies and practices in producing sufficient amounts of the enzyme makes the research of cholesteroloxidase laboratory production a relevant field of study.

Research objective is to study cholesterol oxidase biosynthesis in the laboratory bioreactor, in particular the possibility of obtaining cholesterol oxidase in regulated fermentation conditions.

In order to reach this objective the following tasks are to be completed:

1. to study the possibility of growing inoculum directly in Evio-lab bioreactor.
2. to study the conditions of enzyme accumulation in the inoculum
3. To choose the conditions for maximum accumulation of the target product during the cultivation process by regulated fermentation.

During the research the following materials and methods were used:

- Streptomyces lavendulae strain VKMA-840D. Microbiological culture is contained on medium №72 in 2-4°C. [7] Cultivation process is performed in two steps. Firstly, in Erlenmeyer flasks then it's transferred to the bioreactor, where Str.lavendulae is cultivated on liquid medium with constant stirring and following parameters:

1. Stirring 600 rpm
2. Temperature (27±1)°C
3. pH 6.7-7.0
4. Period of cultivation 48h
5. Aeration 5 Lpm

Components of both used mediums are presented in the table below. (Table 1)

Table 1 – Medium composition

Medium	Component	Mass content, %
№73 For spore culture and preservation	Peptone	0,1
	Glucose anhydrous	0,5
	MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,04
	K ₂ HPO ₄	0,04
	Agar-agar	2
Liquid medium For cultivation	Glucose anhydrous	1
	NH ₄ NO ₃	0,2
	CaCO ₃	0,2
	Yeast	2,6

In bioreactor conditions, the process of enzyme accumulation is somewhat longer compared to the process in flasks [8] and begins only after 18 hours of cultivation as shown on figure one.

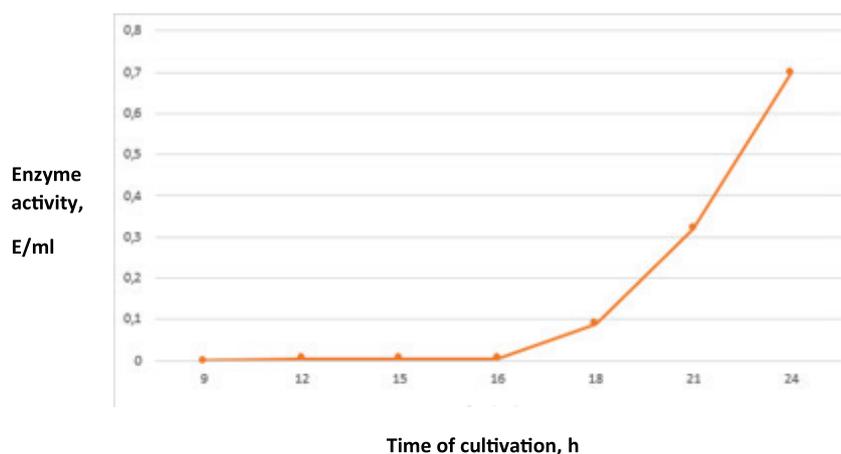


Figure 1. Dependence of enzyme activity on the time of cultivation

- Determination of cholesterol oxidase activity by Richmond method

Richmond method is using spectrophotometry at a wavelength of 240 nm to determine activity in a sample of native solution obtained after *Str. Lavendulae* cultivation and require TWIN-80 and Tritone-X solutions. [9] The method is based on the rate of decomposition of the corresponding substrate (cholesterol). The following formulas are used to calculate the activity of the enzyme (1).

$$A = 1,25 * \Delta E * P, \quad (1)$$

here A – activity of cholesteroloxidase, E/ml;

1,25 – conversion factor;

ΔE – difference in spectrophotometer readings at 60 and 30 seconds;

P – dilution (P=20 or P=1).

A spore suspension obtained from 3 tubes of a grown culture on slanted potato agar was fed into the bioreactor. After 24 hours of cultivation a portion of the culture fluid was removed and a portion of liquid medium of the same composition was added in. Results are demonstrated in the table below. (Table 2)

Table 2 – Results of a regulated fermentation process

Test number	Initial medium volume, ml	Removed and added volume, ml	Spore suspension volume, ml	Biomass, gr/1	Activity in comp. to cntrl, %
Control flask	150	-	10	28,7±0,3	100
1	1500	500	10	29±0,3	109±0,33
2	1500	250	10	22,5±1,5	115±0,055
3	1500	500	30	30,2±1,5	121±0,12
4	1500	250	30	22,53±0,5	117±0,55
5	1250	250	30	30±1,5	125±0,33

Repeating the experiments with different initial volumes of nutrient medium in the bioreactor and different removed and added portions of the medium into the bioreactor confirmed experimentally that the increase in total yield of the target product

occurs when the initial volume of medium in the bioreactor is 1250 ml, when 250 ml of culture medium is ejected and 250 ml is refilled. At the same time, the content of cholesterol oxidase enzyme in the culture liquid increases up to $25 \pm 2.2\%$ compared to the control (Erlenmeyer flasks).

In the last stage of the work, we performed a series of experiments with an increase in the cultivation time in the bioreactor after refilling the new portion of sterile nutrient medium from 24 hours to 30 and 48 hours of fermentation. It was shown that enzyme yield maximum is achieved in 30 hours after the cultivation start.

Conclusion. It was found that during cultivation of *Streptomyces lavendulae* in EVIO-LAB bioreactor under regulated fermentation conditions the synthesis of cholesterol oxidase enzyme in the culture liquid increased by $30 \pm 2,8\%$ as compared to the control values. Following research of optimization is now ongoing.

REFERENCES

1. World Atlas of Prevention and Control of Cardiovascular Diseases: collection / ed. S. Mendis, P. Puska, B. Norrving. Geneva : Published by the World Stroke Research Organization, 2013. 155 p.
2. Cardiorenal syndrome in COVID-19 / U. A. Ali, M. S. Sadiq, M. J. Yunus // BMJ Case Rep. 2021. Vol. 14(4). P. e241914. DOI 10.1136/bcr-2021-241914
3. COVID-19 and the cardiovascular system / Y. Y. Zheng, Y. T. Ma, J. Y. Zhang et al. // Nat Rev Cardiol. 2020. Vol. 17. P. 259–260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
4. Allinquant B., Clamagirand C., Potier M. C. Role of cholesterol metabolism in the pathogenesis of Alzheimer's disease // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2014. Vol. 17(4). P. 319-23. doi: 10.1097/MCO.000000000000069. PMID: 24839952.
5. Huang B., Song B. L., Xu. C. Cholesterol metabolism in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities // Nat Metab. 2020. Vol. 2(2). P. 132-141. DOI: 10.1038/s42255-020-0174-0
6. Strunin R. M. Sovremennye sredstva izmereniya pokazatelej holesterina v krovi cheloveka ekspress-metodom // Molodoj uchenyj : elektr. Versiya. 2020. N 43(333). P. 304-308 Available at: <https://moluch.ru/archive/333/74429/> (Accessed: 07.02.2023). (in Russ)
7. Bugrova V.A. Standardization of cultivation parameters of *S. lavendulae* / V. A. Bugrova, E. A., Strebulaeva, T. V. Buldakova, V. A. Kolodyaznaya, E. P. Yakovleva // Sat. materials of the international Scientific-practical conference «Biotechnology and quality of life» – within the framework of the Moscow International Congress «Biotechnology: state and development prospects» March 18-20, 2014 Moscow, 2014. P. 125-126. (in Russ)
8. Naydenova A. S. Regulated fermentation of the producer of the enzyme cholesterol oxidase / A. S. Naydenova, V. A. Kolodyaznaya // Collection of materials VI All-Russian. Scientific Conferences of students and graduate students from the international. Participation «Young pharmacy – the potential of the future». April 25-26, 2016 St. Petersburg. St. Petersburg : Publishing House SPHFA, 2016. P. 262-265. (in Russ)
9. Richmond W. Preparation and Properties of a Cholesterol Oxidase from *Nocardia* sp. and Its Application to the Enzymatic Assay of Total Cholesterol in Serum // Clinical Chemistry. 1973. Vol. 19(12). P. 1350-6. PMID: 4757363.

SUMMARY

ПРОЦЕСС РЕГУЛИРУЕМОЙ ФЕРМЕНТАЦИИ ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛАБОРАТОРНОГО БИОРЕАКТОРА

Микрюкова А.И., магистрант 1 курса

Научные руководители: Колодязная В.А., кандидат биологических наук, заведующая кафедры биотехнологии;

Ефимова А.А., старший преподаватель Научно-образовательного центра иностранных языков
и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: aleksandra.mikryukova@spcru.ru

В данной работе рассматривается возможность синтеза фермента холестеролоксидазы, используемого в тест-системах для диагностики гиперхолестеринемии. Процесс регулируемой ферментации с помощью стрептомцетов проводился в лабораторном биореакторе EVIO LAB от Pharmtechnologies. Целью опытов был поиск наиболее подходящего режима культивирования для получения наибольшего выхода целевого продукта.

Ключевые слова: холестерол оксидаза, регулируемая ферментация, лабораторный биореактор, *Streptomyces lavendulae*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними : сборник / под ред. S. Mendis, P. Puska, B. Norrving. Женева : Опубликовано Всемирной организацией здравоохранения совместно с Всемирной федерацией сердца и Всемирной организацией по борьбе с инсультом, 2013. 155 с.
2. Cardiorenal syndrome in COVID-19 / U. A. Ali, M. S. Sadiq, M. J. Yunus // BMJ Case Rep. 2021. Vol. 14(4). P. e241914. DOI 10.1136/bcr-2021-241914
3. COVID-19 and the cardiovascular system / Y. Y. Zheng, Y. T. Ma, J. Y. Zhang et al. // Nat Rev Cardiol. 2020. Vol. 17. P. 259–260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5

4. Allinquant B., Clamagirand C., Potier M. C. Role of cholesterol metabolism in the pathogenesis of Alzheimer's disease // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014. Vol. 17(4). P. 319-23. doi: 10.1097/MCO.0000000000000069. PMID: 24839952.
5. Huang B., Song B. L., Xu. C. Cholesterol metabolism in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities // *Nat Metab*. 2020. Vol. 2(2). P. 132-141. DOI: 10.1038/s42255-020-0174-0
6. Струнин Р. М. Современные средства измерения показателей холестерина в крови человека экспресс-методом // Молодой ученый : электр. версия. 2020. N 43(333). С. 304-308. URL: <https://moluch.ru/archive/333/74429/> (Дата обращения: 18.02.2023).
7. Бугрова В. А. Стандартизация параметров культивирования *S. lavendulae* / В. А. Бугрова, Е. А. Стребулаева, Т. В. Булдакова, В. А. Колодязная, Е. П. Яковлева // Сб. материалов междунар. Научно-практической конференции «Биотехнология и качество жизни» – в рамках Московского Международного Конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития» 18-20 марта 2014 г. Москва, 2014. С. 125-126.
8. Найденова А. С. Регулируемая ферментация продуцента фермента холестеролоксидазы / А. С. Найденова, В. А. Колодязная // Сборник материалов VI Всерос. Науч. Конференции студентов и аспирантов с междунар. Участием «Молодая фармация – потенциал будущего». 25-26 апреля 2016 г. Санкт-Петербург. Санкт-Петербург : Изд-во СПбХФА, 2016. С. 262-265.
9. Richmond W. Preparation and Properties of a Cholesterol Oxidase from *Nocardia* sp. and Its Application to the Enzymatic Assay of Total Cholesterol in Serum // *Clinical Chemistry*. 1973. Vol. 19(12). P. 1350-6. PMID: 4757363.

УДК 66.011

STUDY OF FLUID DYNAMICS OF A FLUIDIZED BED DRYER WITH INERT MEDIA

Mozgovoy I.R., 1st year Master student (ORCID: 0000-0001-9432-7634, Researcher ID: HMW-1684-2023)

Scientific adviser: Efimova A.A., senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: mozgovoj.igor@spcpu.ru

For a fluidized bed dryer with inert media the operating speeds of the liquefying agent depending on the size of inert bodies were calculated. The aim of the present work is to investigate the hydrodynamic characteristics of a fluidized bed apparatus with inert media for drying levofloxacin. The ratio of the maximum diameter of the cone part to the diameter of the cylindrical part was determined for different carried away fractions of the dried material.

Keywords: *drying with inert media, fluidized bed dryer, critical rate, entrainment rate.*

The relevance of the study lies in the fact that at present in fluidized bed dryers drying of sticky and lumpy materials is difficult. There is a need to calculate the fundamental possibility of drying materials with high moisture, forming lumps, in fluidized bed dryers with an inert carrier.

When drying dispersed materials with high moisture content, lumps are formed, sometimes in drying cabinets agglomerates can reach large sizes. When drying in conditions of active hydrodynamic mode (fluidized bed) formation of agglomerates can occur in the dosing device, in places of local compression of the material its compaction occurs and already formed agglomerate enters the drying chamber. Removal of surface moisture leads to hardening of this agglomerate. The collision of lumps with each other and with the walls of the apparatus can lead either to the destruction of agglomerate or to its hardening. Removal of moisture from large lumps is time-consuming, and once in the finished product they may not be dried. In addition, an additional operation, grinding, is required.

The purpose of this work is to calculate the working velocities of steam-gas mixture and the ratio of geometrical dimensions of the cone part of fluidized bed dryer.

The objectives of this work are:

- To investigate the hydrodynamic characteristics of a homogeneous (with constant porosity) fluidized bed by theoretical methods using Todes formulas;
- Plotting the relation between maximum diameter of cone part and diameter of cylindrical part to particle size for maximum fraction carried away.

As an example of a pharmaceutical substance with high moisture content, which requires further drying, we can mention levofloxacin. After filtering from the mother liquor, it contains up to 30% ethyl alcohol.

One method of obtaining a dried product without lumps is fluidized bed drying with inert media. [1] Glass beads, alumina granules, fractionated quartz, sand, fluoroplastic granules and some other materials can be used as an inert layer. [2] When colliding with inert particles, agglomerates are destroyed.

Materials and methods. The hydrodynamic characteristics of a homogeneous (with constant porosity) fluidized bed were investigated by theoretical methods, using Todes formulas.

The critical velocity w_{cr} was determined from the criterion Re_{cr} calculated by the formula:

$$Re_{cr} = \frac{Ar}{1400 + 5,22 \cdot \sqrt{Ar}} \quad (1)$$

The velocity of entrainment w_{ent} was determined from the criterion Re_{ent} , calculated by the formula:

$$Re_{ent} = \frac{Ar}{18 + 0,575 \cdot \sqrt{Ar}} \quad (2)$$

Dependence of Reynolds criterion on fluidized bed porosity:

$$Re = \frac{Ar \cdot \varepsilon^{4,75}}{18 + 0,61 \cdot \sqrt{Ar \cdot \varepsilon^{4,75}}} \quad (3)$$

The calculations were performed for an inert carrier and for different fractions of the dried material.

When selecting the inert material, the requirements of the pharmaceutical industry were considered. The material must be resistant to impact and shear forces in order to avoid chipping of the inert body into the final product. Suitable materials are quartz glass (SiO₂) and fluoroplastic-4 (polytetrafluoroethylene). The density of both inert bodies is the same and equals 2200 kg/m³.

Drying takes place in a closed cycle. Drying removes ethanol. Drying agent is nitrogen. The average temperature of the vapor-gas mixture in the dryer is 58,7°C. The average ethanol vapor content in the dryer is 0.0377 kg vapor/kg nitrogen. The physical properties of the vapor-gas mixture (liquefying agent) were calculated for a given temperature and composition.

The density of the dried material was 1200 kg/m³. The physical properties of the vapor-gas mixture (liquefying agent) are the same.

At a choice of a dryer's construction it was assumed that the dryer consists of a cylindrical part in which agglomerates are crushed by inert carriers and a conical part expanding to the top, in which material particles are dried up. The dried particles are taken out of the device, the coarse fraction is collected in the cyclone and represents the final product, the fine fraction is carried away to the bag filter. The fine fraction can be returned to the production cycle and used as a seed in the crystallization process.

Results and discussion. Table 1 shows the results of calculations by formulas (1) – (3). As the size of inert particles and porosity of the layer increase, the dummy velocity of the vapor-gas mixture increases. At the given productivity the increase of velocity leads to reduction of the cylindrical part of the apparatus. One would expect that with increasing porosity and, accordingly, the flow velocity, the collision force of particles increases and the destruction of agglomerates will be more intense. However, at high velocities of the liquefying agent the particles of the dried material are carried out of the cylindrical part of the dryer.

Table 1 – Dependence of liquefaction agent velocity on bed porosity for inert media of different diameters

Diameter of inert carrier, mm	Critical speed, m/s	Fictive velocity at porosity, m/s			Entrainment velocity, m/s
		0,5	0,6	0,7	
6	1,99	3,37	5,28	7,68	18,11
8	2,35	4,09	6,15	8,92	21,0
10	2,67	4,45	7,15	10,01	23,5
12	2,94	4,9	7,6	10,9	25,7
14	3,19	5,3	8,23	11,9	27,8

Table 2 shows the calculated sizes of carried away particles at the operating speeds presented in Table 1. At higher velocities corresponding to higher porosity and larger diameter of inert particles, agglomerates up to 5 mm will be carried out of the bed.

Table 2 – Dependence of particle diameter of the dried material carried away from the zone with inert media

Media diameter, mm	Diameter of carried away material particles, mm at porosity		
	0,5	0,6	0,7
6	0,648	1,173	2,150
8	0,786	1,490	2,815
10	0,920	1,800	3,479
12	1,052	2,115	4,146
14	1,183	2,430	4,813

Considering that no material particles larger than a certain size (e.g. 2 mm) should be removed from the cylindrical part of the apparatus, the porosity of the layer should not exceed 0.6 and the diameter of inert particles 12 mm. The material particles, removed from the cylindrical part, are conveyed to the conical part of the dryer, where they are dried. The dried material having lower density is carried away to the cyclone.

Table 3 shows the entrainment velocities of different fractions of dried material. By setting the maximum size of the carried out fraction it is possible to determine the diameter of the wide part of the cone.

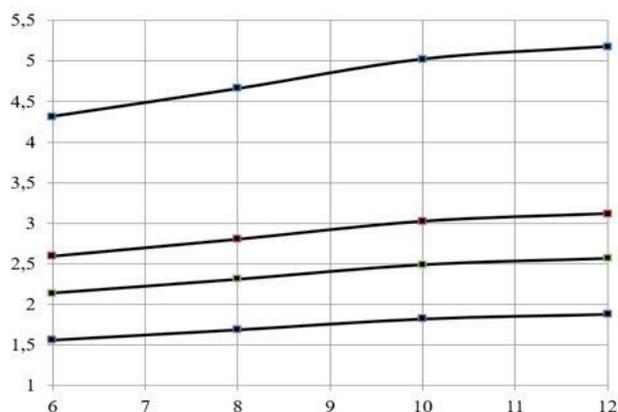
Table 3 – Dependence of entrainment rate for individual fractions of dried material

Fractional diameter, μm	100	200	300	400	500
Entrainment velocity, m/s	0,283	0,782	1,513	2,160	2,66

The ratio of the maximum D_{max} diameter of the cone part to the diameter of the cylindrical part D_c can be calculated by the equation:

$$\delta = \frac{D_{\text{max}}}{D_c} = \sqrt{\frac{w_c}{w_{\text{ent}}}} \quad (4)$$

where w_c is operating velocity of vapor-gas mixture in the cylindrical part of the apparatus, w_{ent} is velocity of entrainment of particles of maximum allowable size.



The dependence of the value δ on the size of inert particles for the maximum entrained fraction:
1 – 100 μm , 2 – 200 μm , 3 – 300 μm , 4 – 400 μm

The figure shows the calculation results according to equation (4) for porosity of inert particles layer equal to 0.6. The entrainment velocity was taken from Table 3.

With increasing the size of inert particles the value of δ increases although not very much, and with decreasing the size of the taken out fraction δ increases significantly. Large values of δ indicate that the cylindro-conical apparatus can be replaced by a conical one, and only the fine fraction will be taken out of the apparatus, and the main dried product can be taken from the upper part of the cone.

Conclusion. The basic possibility of drying high-moisture materials forming lumps in fluidized bed dryers with inert media has been shown on the basis of the carried out calculations. It is established that in the apparatus of cylindrical-conical form the destruction of agglomerates in the cylindrical part and final drying of the substance in the conical part can take place. The calculated values of working velocities of steam-gas mixture and the ratio of geometrical dimensions of the conical part, allow to use the obtained results to select a suitable size of inert bodies and dryer configuration for a particular process.

REFERENCES

1. Mushtaev V. I., Ul'janov V. M. Sushka dispersnyh materialov. Moscow: Chemistry, 1976. 352 p. (in Russ)
2. Nesterov A.V. Sushka: monograph. Saint Petersburg: Lan, 2020. 240 p. (in Russ)
3. Vorob'eva Ju.V. Razrabotka jeksperimental'noj ustanovki dlja issledovaniya processa sushki vo vzveshennom sostojanii na inertnyh telah // Tr. molod. uchenyh Tamb. gos. tehn. un-ta. 2007. Vol. 20. P. 21-25. (in Russ)

SUMMARY

ИССЛЕДОВАНИЕ ГИДРОДИНАМИКИ СУШИЛКИ КИПЯЩЕГО СЛОЯ С ИНЕРТНЫМИ НОСИТЕЛЯМИ

Мозговой И.Р., магистрант 1 года обучения (0000-0001-9432-7634, Researcher ID: HNV-1684-2023)

Научный руководитель: Ефимова А.А., старший преподаватель, научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: mozgovej.igor@spspu.ru

Для сушильного аппарата кипящего слоя с инертными средами были рассчитаны рабочие скорости ожигающего агента в зависимости от размера инертных тел. Целью настоящей работы является исследование гидродинамических

характеристик аппарата псевдооживленного слоя с инертными средами для сушки левофлоксацина. Для различных уносимых фракций высушиваемого материала определено отношение максимального диаметра конусной части к диаметру цилиндрической части.

Ключевые слова: сушка с инертными носителями, сушилка кипящего слоя, критическая скорость, скорость уноса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муштаев В. И., Ульянов В. М. Сушка дисперсных материалов. М.: Химия, 1988. 352 с.
2. Нестеров А. В. Сушка: монография. Санкт-Петербург: Лань, 2020. 240 с.
3. Воробьева Ю. В. Разработка экспериментальной установки для исследования процесса сушки во взвешенном состоянии на инертных телах // Тр. молод. ученых Тамб. гос. техн. ун-та. 2007. Вып. 20. С. 21–25.

УДК 57:013

INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF THE MODIFICATION OF CATTLE ALBUMIN ON THE PHYSICO-CHEMICAL AND IMMUNOCHEMICAL PROPERTIES

Musinskaya M.A., 1st year Master student,

Platonov A.S., 1st year Master student, **Simakova M.S.**, 1st year Master student

Scientific adviser: **Janelidze T.R.**, senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: musinskaya.majya@spcpu.ru

A particularly pure form of albumin has been obtained. Purification steps are as follows: polyethylene glycol precipitation, cation exchange chromatography and size exclusion chromatography. Albumin was modified with a copolymer of N-vinylpyrrolidone with acrolein diacetal (soivial) in a protein/soivial molar ratio of 1/3 and 1/5. Methods used to verify the modification: size exclusion chromatography and electrophoretic analysis. The thermal stability and antigenic representation of the obtained samples were tested.

Keywords: albumin, soivial, modification, thermal stability, antigenic representation.

Biological products made from blood plasma are important and vital medicines. They are obtained by fractionation of blood plasma (serum), and they cannot be completely virus-safe. [1] This problem makes it necessary to improve schemes for the purification of biological preparations and introduce the stages of inactivation and removal of viruses, which will allow preservation of the native structure and biological functions of the protein. [2] One way to achieve this goal is to modify proteins with polymers and copolymers.

Albumin preparations undergo obligatory pasteurization at 60°C for 10 hours in order to inactivate viruses. It is known that proteins denature with increasing temperature, so obtaining a modified form of albumin that will retain its conformation and biological function when exposed to higher temperatures could help solve the problem of successful inactivation of viral agents.

Purpose of the work: to investigate the effect of modification on some physicochemical and immunochemical properties of albumin.

Tasks:

- 1) Carrying out the modification of albumin at a molar ratio of albumin/soivial 1/3 and 1/5.
- 2) Study of the effect of modification on the antigenic representation of albumin.
- 3) Study of the effect of modification on thermal stability and resistance to denaturing agents.

Materials and methods. The object of the study is a highly pure form of albumin (electrophoretic purity over 95%).

Polyethylene glycol-4000 was used in work with bovine plasma. After the first centrifugation, γ -globulin fraction was obtained, then isolated and worked with the albumin fraction. Albumin precipitation was carried out by adding PEG 25% (weight/volume), pH was adjusted to 4.6 ± 0.1 with 1M HCl. As a result, two fractions were obtained – immunoglobulin and albumin. The work was continued with the albumin fraction.

Cation exchange chromatography was carried out in the mode of sorption of impurity proteins on carboxymethyl sepharose. A chromatographic column with the following parameters was used in the study: L=19.2 cm, d=2.5 cm, V=94 ml. The flow rate is 1.5 ml/min. The volume of collected fractions is 3 ml. To dissolve the albumin precipitate, 0.1 M sodium acetate buffer solution was used, pH=5.5±0.1. By increasing the pH of the buffer solution to 8.0 with 0.2 M Tris-HCl with 0.1 M NaOH, the adsorbed protein was eluted. Combined albumin peak after cation exchange chromatography.

The resulting albumin sample was used for exclusion chromatography. A chromatographic column with the following parameters was used in the study: L=97 cm, d=2.5 cm, V=475 ml, sorbent – Sephacryl S-200. The flow rate is 500 μ l/min. The volume of collected fractions is 3 ml. The elution of the adsorbed protein was carried out using saline solution.

To carry out the modification of albumin in penicillin vials, solutions of activated soivial and protein were combined in a protein/soivial ratio of 1/3, 1/5. After combining, the mixture was immediately placed under a pH meter, and the pH was adjusted to 9.55 ± 0.05 with 0.1 M NaOH. The mixture was then incubated until the change in pH ceased. To complete the modification,

1/40 V of a sample of a freshly prepared sodium borohydride solution with a concentration of 10 mg/ml per 1 mM NaOH was added to the sample. After incubation for 30 minutes at room temperature, a 1.0% solution of sodium borohydride in 1 mM NaOH was again added in an amount of 1/20 V of the sample. Incubated for 1 hour with stirring.

To determine antigenic determinants on bovine albumin and its conjugates, double immunodiffusion was performed. Serial dilutions of samples were prepared in steps of 2. 15 µl of samples were added to the wells. The glass plates were placed in a humid chamber, and the formed precipitation lines were registered after 72 hours. Staining was carried out with amido black B-10.

To determine the thermal stability of albumin and its conjugates, heat treatment was performed in the presence of gentamicin as an additional denaturing factor. The samples were exposed to temperatures of 60, 70, 80°C. The turbidity (540 nm) and viscosity of the samples were determined before and after heating.

Results and discussion. The modification was verified by two methods: size exclusion chromatography and electrophoretic analysis. The chromatogram (Fig. 1) shows that as the protein/soivial ratio increases, the spectrum shifts towards oligomers.

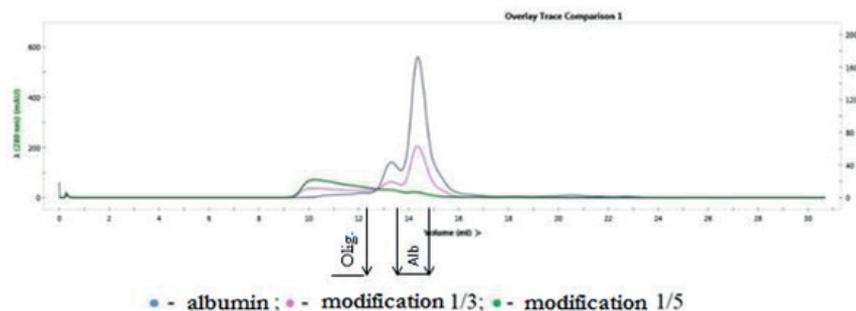


Figure 1. Size exclusion chromatography profile of obtained samples

The electrophoretic analysis of the samples (Fig. 2) also confirms the chromatogram data: modification 1/3 contains both oligomeric forms and free albumin, while modification 1/5 is represented only by the oligomeric form.

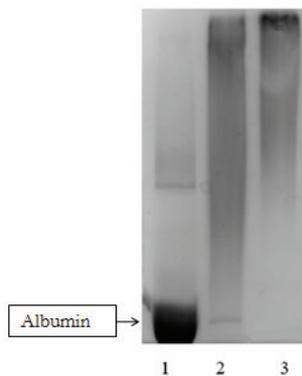


Figure 2. Electrophoretic analysis of samples (9% PAAG)
1 – albumin; 2 – modification 1/3; 3 – modification 1/5

To determine the antigenic representation, double immunodiffusion of samples of native albumin, modification 1/3 and modification 1/5 was performed (Fig. 3).

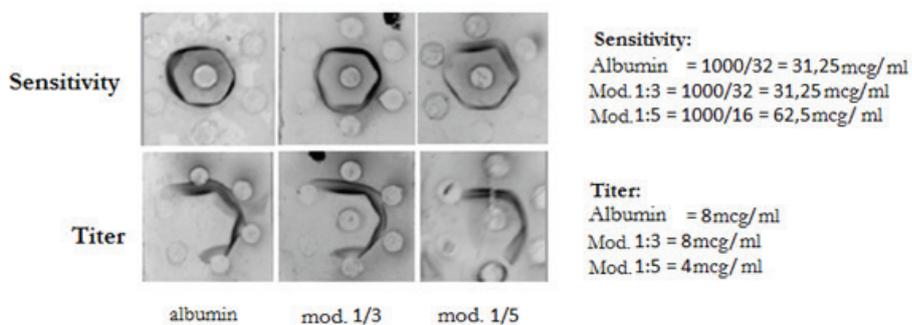


Figure 3. Results of double immunodiffusion of test samples

The data obtained from the screening of antigenic determinants on the albumin molecule shows that the increase in molecular weight.

The resulting conjugates were studied for thermal stability and resistance to denaturing effects. Virus safety of albumin biologics is ensured by pasteurization – heating at 60°C for 10 hours. The samples were tested for thermal stability at the pasteurization temperature and above, observing the same experimental conditions, gentamicin was added as an additional denaturing agent. [3] Gentamicin was added to enhance the effect of heat denaturation and albumin destabilization.

The denaturation degree of the studied samples was assessed by the change in viscosity, turbidity of the samples and visual assessment. Denaturation is accompanied by the processes of aggregation of protein molecules, an increase in light scattering, a decrease in the rate of diffusion of particles and an increase in the size of particles in solution, therefore, the values of turbidity and viscosity increase. The samples were subjected to heat treatment at 60, 70, 80°C. The results of the study are presented in Figure 4.

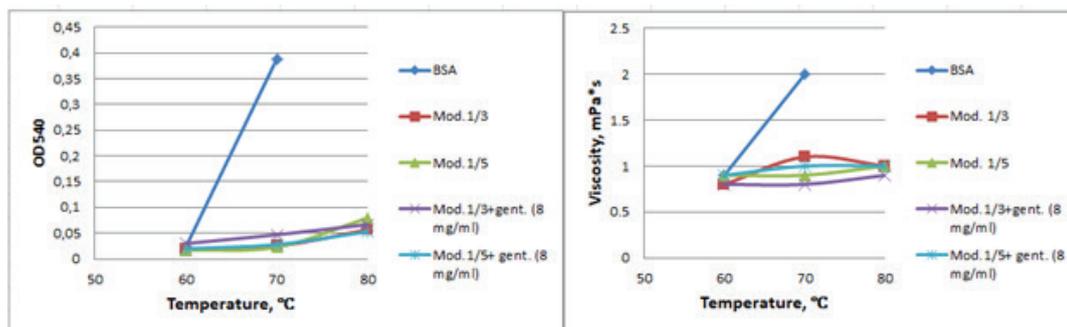


Figure 4. Comparison of the dynamics of changes in turbidity and viscosity depending on the temperature of the samples

The study of samples of modified albumin revealed that the thermal stability of the modified albumin increased significantly compared to the native protein. Conjugates 1/3 and 1/5 are able to withstand pasteurization at 60°C – 10 hours or more, at 70°C – 10 hours, at 80°C there was a slight turbidity of the solution in conjugate 1/3, in conjugate 1/5 visual signs of denaturation were not detected.

The turbidity and viscosity of the 1/3+gentamicin (8 mg/ml) and 1/5+gentamicin (8 mg/ml) conjugates are comparable to those of the modified sample without the addition of gentamicin. This effect can be explained by the fact that due to the modification of albumin by soval, the shielding of albumin binding sites with gentamicin occurs, as well as by a low concentration of the denaturing agent.

Samples (1/3 and 1/3 + gentamicin (8 mg/ml), 1/5 and 1/5 + gentamicin (8 mg/ml)), showing no signs of denaturation after incubation, were treated with antibiotic to a final concentration of 20 mg/ml and further heating. The results are shown in Figure 5.

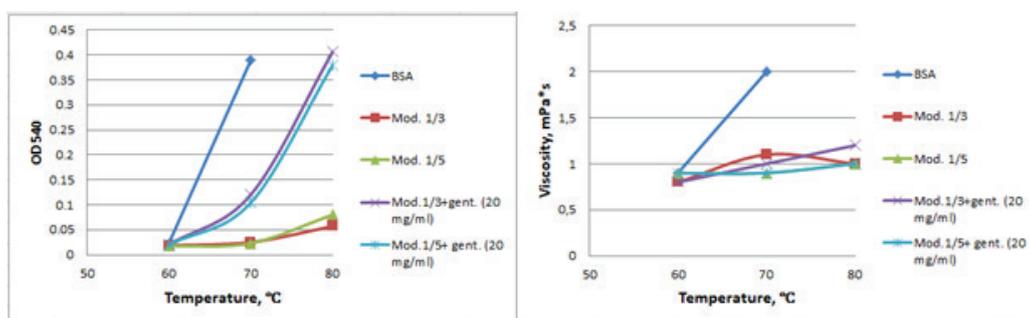


Figure 5. Comparison of the dynamics of changes in turbidity and viscosity depending on the temperature of the samples

Samples 1/3 and 1/3 + gentamicin (20 mg/ml), 1/5 and 1/5 + gentamicin (20 mg/ml) when exposed to a temperature of 60°C for 10 hours did not give any noticeable signs of denaturation. Gentamicin conjugates have higher turbidity and viscosity compared to conjugates without antibiotic addition. Sample incubation at $t = 80^\circ\text{C}$ ended with sample denaturation (1/3+gentamicin (20 mg/ml); 1/5+gentamicin (20 mg/ml)) after 10 hours.

The resulting denaturation is explained by the time of incubation of the samples, as well as the high concentration of the antibiotic.

Presumably, the effect of stabilization of the molecule caused by protein modification is ensured by the fact that the soval creates a polymer shell, thereby partially blocking the centers of interaction of the albumin molecule with gentamicin, and also creates a rigid framework that limits the movement of albumin due to an increase in temperature, thereby preserving the structure of the protein. The covalent bonds of soval and albumin, due to the copolymer matrix, shield protein regions that are subject to the action of gentamicin and conjugated denaturation when exposed to $t = 60, 70^\circ\text{C}$.

Conclusion. As a result of the work done, the effect of modification on some physicochemical and immunochemical properties of albumin was studied.

Inferences:

1. As a result of the polycondensation reaction of aldehyde groups of soviol and free ε-amino groups of lysine residues in albumin, protein/polymer conjugates were obtained in the ratios of 1/3 and 1/5.
2. The modification of albumin with soviol in the ratio of 1/5 overlaps the antigenic determinants on the albumin molecule.
3. Results were obtained on the stabilizing effect of albumin modification in the ratio of 1/3 and 1/5 when the conjugate is exposed to high temperatures. Conjugate 1/3 can withstand pasteurization at 70°C for 10 hours, while Conjugate 1/5 can withstand pasteurization at 80°C for 10 hours.
4. The preparation of conjugates 1/3 and 1/5 reduces the degree of protein denaturation when heated with the action of the antibiotic gentamicin on it.
5. The results obtained can be used in the development of technology for the production of thermoresistant and, therefore, safer drugs.

THEMATIC HEADINGS

62.00.00 Biotechnology

REFERENCES

1. Supotnitsky M. V., Elapov A. A., Borisevich I. V., Kudasheva E. Y., Klimov V. I., Lebedinskaya E. V., Korsun L. V., Gorbunova E. V., Slobodyan V. G., Merkulov V. A., Olefir YU. V. Human Performance/ Drug V.I.G. Prevention, diagnosis, treatment. 2015. Vol. 3 (55). P.33-48. (in Russ)
2. Panov V. P. Principles of ensuring the viral safety of blood products (review) // Chemical-pharmaceutical magazine. 2004. Vol.38. P. 39-47. (in Russ)
3. Avetisovich T. I. Effect of gentamicin on immune resistance factors // Eurasian Union of Scientists (ESU). 2016. Vol. 24. P.143-146. (in Russ)

SUMMARY

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МОДИФИКАЦИИ АЛЬБУМИНА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Мусинская М.А., маг. 1 года обучения, Платонов А.С, маг. 1 года обучения, Симакова М. С, маг. 1 года обучения

Руководитель: **Джанелидзе Т.Р.**, старший преподаватель,
научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: musinskaya.majya@spcspu.ru

Получена особо чистая форма альбумина. Стадии очистки: осаждение полиэтиленгликолем, катионообменная хроматография и эксклюзионная хроматография. Проведена модификация альбумина сополимером N-винилпирролидона с диацеталем акролеина (совиалем) в мольном соотношении белок/совиаль 1/3 и 1/5. Методы, использовавшиеся для проверки модификации: эксклюзионная хроматография и электрофоретический анализ. Была осуществлена проверка термостабильности и антигенного представительства полученных образцов.

Ключевые слова: альбумин, совиаль, модификация, термостабильность, антигенное представительство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Супотницкий М. В., Елапов А. А., Борисевич И. В., Кудашева Э. Ю., Климов В. И., Лебединская Е. В., Корсун Л. В., Горбунова Е. В., Слободян В. Г., Меркулов В. А., Олефир Ю. В. Препараты крови человека и животных в аспекте показателей качества, эффективности и безопасности // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2015. N. 3 (55). С.33-48.
2. Панов В. П. Принципы обеспечения вирусной безопасности продуктов крови (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2004. Т.38. N 3. С. 39-47.
3. Аветисович Т. И. Влияние гентамицина на факторы резистентности иммунного организма // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). 2016. Т.24. С.143-146.

УДК 665.584.25

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF THE BASIS OF THE THERAPEUTIC-COSMETIC PRODUCT FOR ACNE PREVENTION USING DESIGN OF EXPERIMENTS

Novinkov A.G., 1st year Master student (ORCID: 0000-0001-5704-4344)

Scientific advisors: Burakova M.A., Associate Professor of the Department of Industrial, Technology of Medicinal Research (ORCID: 0000-0002-3880-0359)

Sorokin V.V., Head of the Department of Processes and Apparatuses of Chemical Technology, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-7262-0941)

Efimova A.A., senior lecturer of the Scientific research center of linguistics and cross-cultural communication (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: aleksandr.novinkov@spcpcu.ru

The results of the research on the development of therapeutic-cosmetic product using the method design of experiments in the software for statistical data processing «Minitab» are presented. The equations linking the quality parameters of the cream base: dynamic viscosity, half-relaxation period, flowability with the emulsifiers used in the production technology (MGD, preparation OS-20, emulsion wax) were obtained.

On the basis of the carried out researches the rational structure of the basis of a medical-cosmetic product for acne correction was developed.

Keywords: *dynamic viscosity, half-relaxation period, flowability, Minitab, design of experiments, Pareto diagram.*

Most of the experimental studies are formed as tasks related to the determination of rational compositions and technological process conditions in the development of compositions and technology. Ways of finding formulations and process factors vary. Such problems are set by means of passive experiment consisting in consecutive research of influence on properties of a medical-cosmetic preparation of each of the factors. This method is associated with a considerable expenditure of time and materials. Methods of mathematical planning of experiment allow to vary all factors and to receive a quantitative estimation of the basic factors and effects of their interaction and also to optimise structure of the basis of a medical-cosmetic agent. These methods represent the procedure of choice of conditions and number of carrying out experiments, which are necessary and sufficient to solve the tasks in view with the demanded accuracy. The relevance of using this method is to ensure maximum accuracy with the minimum number of experiments made while maintaining the required reliability of the results.

It is of practical interest to obtain a mathematical model and to use it as the basis for a cosmetic product (cream) for the correction of acne.

The aim of the work is to develop a composition of the basis of a therapeutic and cosmetic agent (emulsion cream) with the given rheological indicators.

The following tasks were formulated to achieve the goal:

1. Creation of the experiment plan in statistical data processing program «Minitab».
2. Obtaining dependencies describing the influence of technological process indicators and mixture composition on the quality of the cream base.
3. Search for the optimal composition of the cream base.

The object of the study was the cream base samples. The composition of each sample obtained during the planning experiment is indicated in Table 1. The following limits of their content were established for the parameters to be changed:

- MGD (distilled monoglycerides, CAS 123-94-4) is a white or slightly yellowish wax-like substance used as an emulsifier. Its content is between 2% and 6%.

- Preparation OS-20 (mixture of polyoxyethylene glycol esters of higher fatty alcohols, CAS 68439-49-6) is a white to yellow wax-like flake, it is emulsifier. Contents range from 1% to 4%.

- Emulsion wax (CAS 8014-38-8) is a homogeneous solid mass with a whitish colour, soluble in oils, fats, hydrocarbons, emulsifier. Contents from 1% to 5%.

Table 1 – Composition of emulsion cream base

№ exp-ts Components	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
	Content of components in base samples, %								
MGD	2	6	2	6	2	6	2	6	4
Preparation OS-20	1	1	4	4	1	1	4	4	2,5
Emulsion wax	1	1	1	1	5	5	5	5	3
Glycerol	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Corn oil	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Coconut oil	2	2	2	2	2	2	2	2	2

№ exp-ts Components	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
	Content of components in base samples, %								
Cetyl alcohol	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Salicylic acid	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Euxil RE 9010	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Triethanolamine	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Purified water	Up to 100	Up to 100	Up to 100	Up to 100	Up to 100	Up to 100	Up to 100	Up to 100	Up to 100

The indicators were taken as response functions:

- Dynamic viscosity, which was measured on an Anton Paar DV-2P rotary viscometer, Austria.
- Semi-relaxation period determined on a special apparatus designed at St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy under the direction of Professor Doctor of Pharmacy V.A. Weinstein. [1]
- Flowability, for the determination of which a 1 ml. sample was taken using a 10 ml. three-part disposable syringe.

The method of investigation was «Design of Experiments». A complete two factor experiment with three evaluated parameters and one centre point was used. The ratio of emulsifiers in each of the experiments was set in the statistical data processing software «Minitab».

Finding the optimum parameter values is a crucial task in the creation of new dosage forms, the management of a whole production or technological processes. Selecting the precise amount of ingredients to use determines the final properties of the object under study. The dependence of the emulsifiers in the composition on the rheological properties of the cream base were obtained during the processing of experimental data in the program «Minitab».

The quality of the samples obtained was evaluated according to the following criteria presented in Table 2.

Table 2 – Quality indicators for the resulting cream base samples

Estimated parameter	Desirability criterion
Dynamic viscosity	23000 mPa*s
Semi-relaxation period	1,8 m
Floability	0,8 sm

The choice of these parameters is due to their practical relevance. Dynamic viscosity is the property of liquid bodies to resist the movement of one part of them relative to another. It is used to determine the density, fluidity and workability of cosmetic products. [2]

A 50% relaxation period, i.e. the time during which thixotropic recovery of the structure by half occurs, was used as a numerical criterion for the structural-mechanical properties of the cream. This indicator reports an easy and fast distribution of the emulsion on the skin when applied. [1]

Flowability is the surface area of the skin to which the emulsion cream will spread in 10 minutes. It is the decisive criterion for evaluating the absorption capacity of a cream and the time it takes for the greasy feeling to disappear. [3]

The technology for preparing emulsion cream consists of separately preparing the water phase and the oil phase at 80°C and then homogenising them for 10 minutes. After the resulting cream has cooled, a preservative was added.

A quality control was carried out on the prepared samples at the end of the experiment. The quantitative values of the quality indicators for the base of the emulsion cream are shown in Table 3.

Table 3 – Quality assessment of the emulsion cream base

№ exp-ts Parameter	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
Dynamic viscosity, mPa*s	16588	27389	2703	9322	17654	31779	8113	18133	12988
Semi-relaxation period, min.	0,93	1,95	0,02	0,05	2,60	3,05	0,07	1,06	0,64
Floability, sm	1,0	0,7	2,0	1,7	0,8	0,6	1,9	1,2	1,3

The dynamic viscosity was measured at a fixed number of spindle revolutions of 20 revolutions. A graph was plotted as a function of the structure resistance voltage versus the logarithm of time when the tester was introduced to determine the semi-relaxation period. The linear dependence makes it possible to determine the rate of voltage relaxation. The rate of voltage relaxation determine the semi-relaxation period. It is the time for which the voltage decreases by half. Flowability was determined by spot size on a horizontal surface during 10 minutes after the application of 1 ml of sample.

The equations are presented as linear equations. It is describing the relationship between the independent variables and the responses.

$$\text{Dynamic viscosity} = 13481 + 2598 * MGD - 4595 * OS - 20 + 1230 * \text{Emulsionwax}$$

$$\text{Floability} = 1,017 - 0,0938 * MGD + 0,3083 * OS - 20 - 0,0563 * \text{Emulsionwax}$$

$$\text{Semi-relaxationperiod} = 1,339 + 0,156 * MGD - 0,611 * OS - 20 + 0,2392 * \text{Emulsionwax}$$

It is found that MGD and emulsion wax increase the dynamic viscosity and semi-relaxation period but decrease the flowability of the emulsion cream base in the analysis of the equations presented. The preparation OS-20 increases the flowability of the sample but decreases dynamic viscosity and the half-life decrease.

An important part of the experimental data processing was to check the statistical significance of the parameters used. A Pareto diagram was used to establish the significance of factors – it shows the absolute values of the influence of factors with the red control line indicating the value of the Student’s test. Statistically significant factors were those for which the calculated value of Student’s t-test exceeded the tabulated value – figure 1.

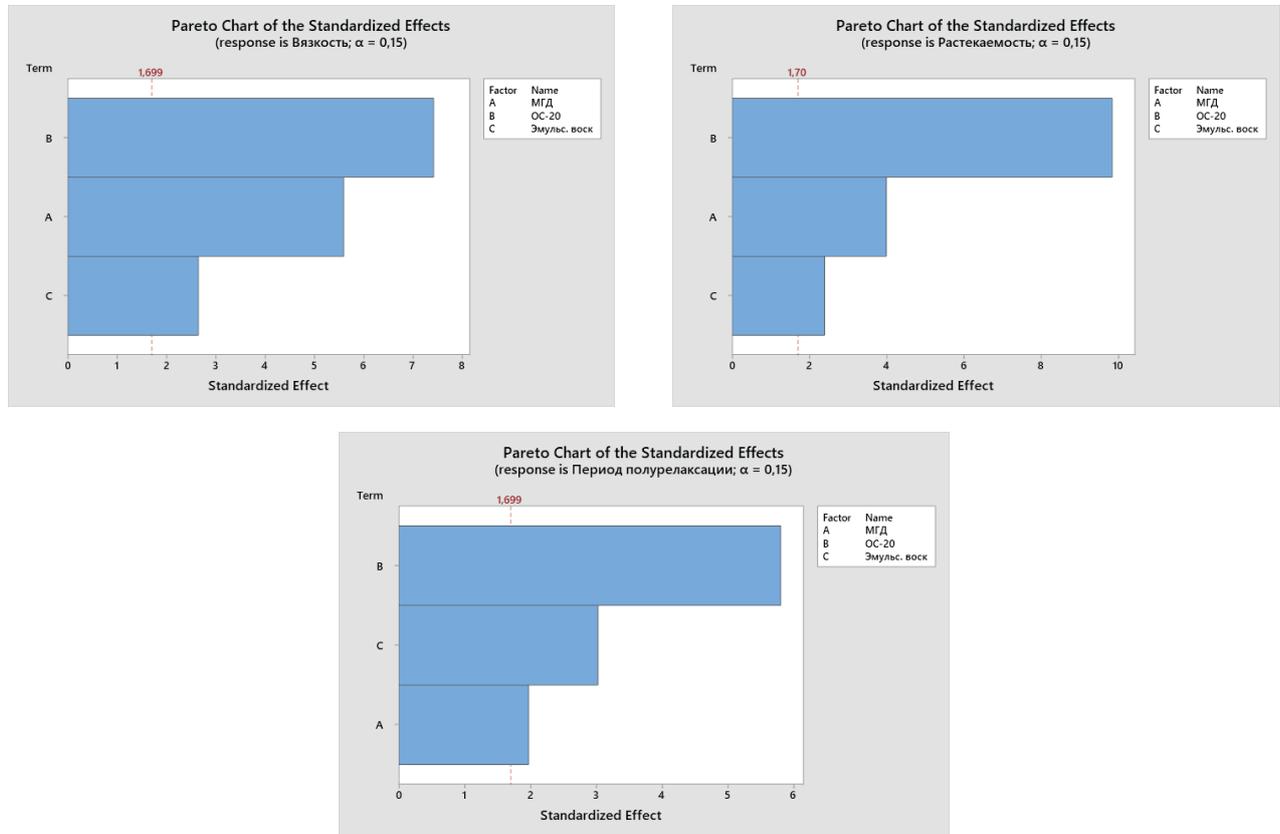


Figure 1. Assessment of the influence of factors on viscosity, flowability and half-life

It can be concluded that all components are statistically significant according to the three Pareto diagrams for viscosity, half-life and flowability

The «response optimizer» function was used to determine the desired base composition shown in Figure 2 in order to establish a rational cream base composition with the desired desirability criteria. This method allows us to analyse the effect of the content of each of the components in the composition on the change in product quality indicators

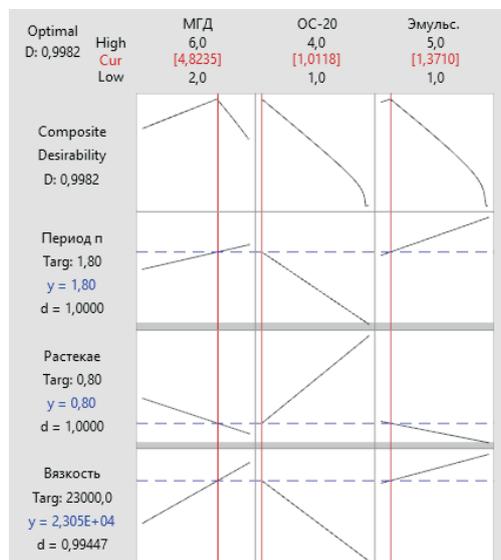


Figure 2. Optimization graph for emulsion cream base composition

A rational cream base composition is shown in Table 4 based on the desirability criterion.

Table 4 – Rational composition of the emulsion cream base

Component	Content, %
Purified water	78,8
Corn oil	5
MGD	4,82
Cetyl alcohol	2
Coconut oil	2
Glycerol	2
Salicylic acid	1,5
Emulsion wax	1,37
Preparation OS-20	1,01
Triethanolamine	1
Euxil RE 9010	0,5

Conclusion. In this way, a relationship was established between the base composition (amount of emulsifiers) and its rheological properties (dynamic viscosity, half-life, flowability) using the Minitab method design of experiments. The equations have been obtained which allow estimating the effect of changes in the composition on the product quality.

A cream base composition was obtained which has the required quality indicators for all the studied parameters.

REFERENCES

- Vainshtein V. A. Study of the structural and mechanical properties of soft dosage forms // Development and registration of medicines. 2017. N 3. P.70-78. (In Russ)
- OFS 1.2.1.0015.15. Viscosity // State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed. Vol. 1. 2015. P.581-597. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol1/#580> (Accessed 20 February, 2022). (In Russ)
- Sautina N. V., Melnikov B. S., Galyametdinov Yu. G. A study on the spreadability of some cosmetic oils // Bulletin of the Kazan Technological University. 2014. N 7. P.170-172 9 (In Russ)

SUMMARY

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ОСНОВЫ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АКНЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

Новиньков А.Г., магистр, 1 курс (ORCID: 0000-0001-5704-4344)

Научные руководители: **Буракова М.А.**, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов (ORCID: 0000-0002-3880-0359)

Сорокин В. В., зав. кафедры процессов и аппаратов химической технологии, доцент (ORCID: 0000-0002-7262-0941)

Ефимова А.А., старший преподаватель Научно-образовательного центра

иностраннных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: aleksandr.novinkov@spcpcu.ru

Представлены результаты исследования по разработке состава основы лечебно-косметического средства с применением метода планирования эксперимента в программе для обработки статистических данных «Minitab». Получены уравнения, связывающие показатели качества основы крема: динамическая вязкость, период полурелаксации, растекаемость с применяемыми в технологии производства эмульгаторами (МГД, препарат ОС-20, эмульсионный воск).

На основе проведенных исследований разработан рациональный состав основы лечебно-косметического средства для коррекции акне.

Ключевые слова: динамическая вязкость, период полурелаксации, растекаемость, Minitab, планирование эксперимента, диаграмма Парето.

ЛИТЕРАТУРА

- Вайнштейн В. А. Исследование структурно-механических свойств мягких лекарственных форм // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. N 3. С. 70-78.
- ОФС.1.2.1.0015.15 Вязкость // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Том I. Москва, 2015. С. 581-597. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v13/vol1/#580> (Дата обращения: 20 февраля, 2022).
- Саутина Н. В., Мельников Б. С., Галяметдинов Ю. Г. Исследование растекаемости некоторых косметических масел. // Вестник Казанского Технологического Университета. 2014. N 7. С. 170-172.

FORMATION OF A SYSTEM OF NON-MATERIAL INCENTIVES FOR THE WORK OF EMPLOYEES AT A PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

Palagina A.A., 1st year Master student (ORCID: 0000-0002-2243-0373, Researcher ID: HLV-9327-2023)

Scientific advisers: **Orlov A.S.**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, chairholder of Economics and Management Department (ORCID: 0000-0002-1467-6234, Researcher ID: AAD-2854-2022),

Efimova A.A., senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: palagina.anastasiya@spcpcu.ru

In the actual practice of personnel management both material and non-material incentives play an equally important role. This article discusses the forms of non-material stimulation of labor activity in detail and considers the possibility of their application at the enterprises of the pharmaceutical industry. The article presents the results of a survey of students and graduates of St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University, which demonstrates importance of non-material labor incentives for representatives of the pharmaceutical industry.

Keywords: labor motivation and stimulation, personnel, non-material stimulation of labor, pharmaceutical enterprise, development of an incentive system.

Any pharmaceutical company seeks to increase the efficiency and productivity of employees, as motivated employees perform their work better than those who do not see any interest in work. In this regard, the formation of labor stimulating system plays a significant role in the personnel management. To increase productivity and achieve the best results, managers must responsibly approach the issue of competently creating a system of incentives for employees. The relevance of the issue is based on a versatile approach to organizing the stimulation of the work of personnel, leading to an increase in labor efficiency. Currently, this system is based mainly on material forms of incentives, but we should not forget the important role of non-material incentives.

Research objective is to form an effective incentive system for employees of a pharmaceutical company.

To achieve this objective the following tasks are formulated:

- to study methods of labor stimulation;
- to find out what types of non-material incentives exist;
- to conduct a survey among students of our university, graduates and employees of pharmaceutical companies and evaluate the role of material and non-material incentives in their field of activity;
- to propose the formation and implementation of a system of non-material incentives in the company.

Formation of a non-material labor incentives system at the enterprise is based on the fact that employees no longer feel the value of regular cash payments, they begin to perceive them as an obligatory part of the salary for their activities. So it is necessary to take a comprehensive approach to the involvement of stimulating methods to maintain the interest of employees in the workflow. [1, p.272]

In addition to material incentive methods, a large group of non-material incentive methods and social benefits can be distinguished. If you improve the quality of incentive methods, you can achieve a decrease in staff turnover, increase involvement in the labor process, increase the efficiency and productivity of employees. Stimulation of labor is a guarantee of successful work, it is necessary to form such an incentive system taking into account the personal characteristics of the staff.

There are material and non-material forms of labor stimulation (Figure 1).

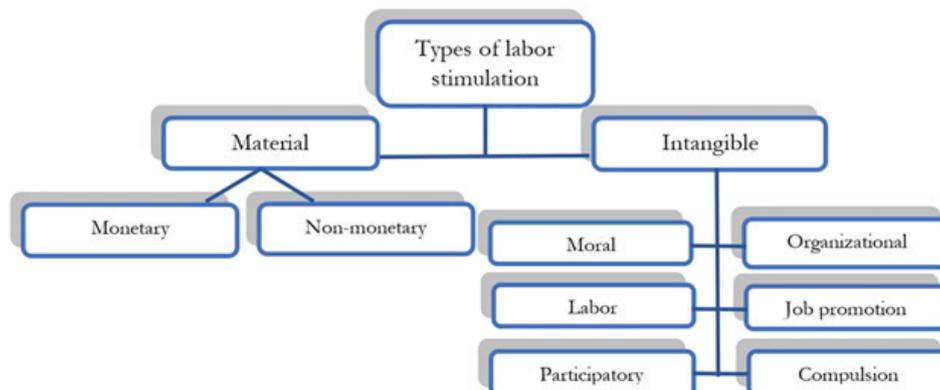


Figure 1. Labor incentive system

Non-material incentives include moral, organizational, labor, official, participatory and compulsory. Characteristics of various forms of non-material labor incentives are given in table.

Table 1 – Forms of non-material labor incentives

Forms of labor stimulation	Characteristics of the type of stimulation	An example of the type of incentive
Moral stimulation	Incentives based on the expression of public recognition	<ul style="list-style-type: none"> • announcement of thanks; • presentation of diplomas, badges; • assignment of titles, government awards; • posting photos of employees on the Board of Honor (information must be constantly updated and up to date); • holding internal competitions and rewarding the winners.
Organizational stimulation of labor	Stimulation based on the creation of organizational working conditions	<ul style="list-style-type: none"> • working conditions: proximity, pleasant environment, use of modern quality materials in interior decoration, design and furniture, personal security, modern technology; • convenient work schedule; • psychological climate in the team; • competent leader.
Labor incentives	Based on awareness of the importance of the work performed	<ul style="list-style-type: none"> • the importance of work; • the possibility of making independent decisions and tasks (autonomy of work); • interest in the tasks performed; • the possibility of applying in practice their own skills and abilities; • availability of feedback.
Job incentives	A comprehensive form of stimulation allows you to achieve: <ul style="list-style-type: none"> • wage increase (financial incentives); • more interesting tasks (labor incentives); • recognition of the merits and authority of the individual (moral stimulation). 	<ul style="list-style-type: none"> • Job promotion; • work in the mode of complication of tasks.
Forced stimulation	Based on negative impact on workers	<ul style="list-style-type: none"> • remark, reprimand; • fine; • demotion; • the threat of dismissal from work.
Participatory Incentives	It assumes that the employee works better with greater returns due to the fact that he receives satisfaction from his work.	<ul style="list-style-type: none"> • Employees independently make decisions on the implementation of labor activities. • Employees take part in solving production issues (drafting plan targets, choosing the form of remuneration, use of resources). • Employees have the right to make suggestions to improve their work. • Employees have the right to form working groups based on who from the team they would like to work with (teams, departments, services).

The advantages of non-material incentives for labor include:

- stimulating the manifestation of initiative;
- system flexibility;
- psychological readiness for change – reduction of resistance to various changes;
- reduction of material costs at the enterprise;
- formation of openness of the company and internal culture;
- growth of labor efficiency and productivity.

The disadvantages include:

- dissatisfaction with non-material needs;
- it takes considerable time to identify the necessary needs;
- it is necessary to constantly evaluate the effectiveness of the system and make changes. [3]

In order to assess the role played by material and non-material forms of stimulation in professional activities, a survey was conducted among those students and graduates of St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University, who have already managed to use their professional skills at a pharmaceutical company as part of an internship or by getting an official job.

The survey involved 114 people aged 18 to 43 years. Among the respondents, 98 people were students of SPCPU, and 16 people were representatives of such enterprises as Polisan, Pharmsintez and Verteks. The survey was conducted according to the author's methodology Potemkina O.F. [4], the questions were aimed at assessing the significance of power or freedom, the content of work and money. In each motivational area, the respondent had the opportunity to score from 0 to 10 points.

The main value for a person has been and will remain freedom. Such a person will defend his independence and will not tolerate any restrictions. Most often, this attitude goes along with the attitude to work, less often it accompanies an orientation towards money. According to the results of the behavioral survey, 84 respondents (73.7%) consider freedom and independence to be the most important indicators in their work.

High values in the attitude towards work indicate that a person receives satisfaction and joy from the very process of labor, time is used for something, not sparing weekends and vacation days. A person wants to feel the importance of the process itself, but the result is not as important as the fact that his actions will be approved by society, and even more so by his manager. Thus, work orientation is the reason for the existence of the work process when the salary is not so high. For 70 survey participants

(61.4%), it is important to be involved in the labor process and benefit the organization through their actions.

In the modern world, almost every person is aimed at increasing his well-being. When there is no money, there is a desire to earn it, and when there is, you begin to think about how to save and increase it. Money itself is a value, and not as a means of acquiring goods and services. When choosing a job, such a person will first of all pay attention to wages than to interest in work. In the first place in work for 36 people (31.6%) is monetary reward.

A person with an attitude of power needs to feel in control of other employees and is ready to do a lot for this. Most often, these are people in leadership positions. The leading value for such a person is the impact on society. 27 respondents (23.7%) feel the need to have power in their workplace, it is important for them to participate in managerial decision-making

Thus, according to the results of the survey, the following average scores were obtained for various settings, and their significance for respondents is expressed as a percentage below:

Orientation to freedom – 73,7%;

Orientation to work – 61,4%;

Orientation to money – 31,6%;

Orientation to power – 23,7%.

Based on the results obtained, the following conclusions can be drawn:

1) Current generation is for the most part highly motivated with harmonious orientations. All settings are expressed relatively equally.

2) Young people at the beginning of their professional career are more interested in acquiring skills, acquiring useful connections, it is important for them that the employer can fully appreciate their success and be noticed.

3) Monetary stimulation of the labor process is an important part, but not goal-setting for the majority of respondents.

To form a competent system of non-material incentives, the leader has an important goal – to identify paramount values through a detailed analysis. To achieve the best effect, it is necessary to form a comprehensive system, focusing on the priorities of each employee.

It is possible to single out the main rules applicable to the creation of a system of non-material incentives [5]:

1) «Complexity». The use of a set of approaches helps to achieve the best effect in increasing labor productivity.

2) «Choosing the right moment». In order for an employee to strive to achieve their goals, it is necessary to maintain his interest in work.

3) «Willingness to make adjustments». The response to various forms of non-material incentives can be different, because each person is individual. You need to be ready to take corrective action in case of rejection, satiety and the opposite effect.

The system of non-material incentives requires systematic development and orderliness. Let's single out the main stages of development:

1. Determining the purpose of introducing this incentive system. Carry out the necessary calculations for the introduction of the system and the costs of it. The introduction of free meals, training and staff development will have a significant impact on costs, and vice versa there are cost-effective means, for example, a mention on the Hall of Honor or the issuance of commendations.

2. Finding out the needs of the staff. It is important to determine the most effective incentives for this team, it is important to focus on your employees. Needs can be identified through a survey, questionnaire, including both material and non-material incentives in the questionnaire. Needs analysis will show the real picture of the wishes of the team. This will help to avoid multiple revisions of the system to update methods that will be ineffective and reduce the desire for incentives in general.

It is also worth considering that the same incentive methods will not work for staff of different classes. For example, for auxiliary and service personnel, whose salary is at the average level, it is quite suitable to pay for trips to camps and sanatoriums for their children and the staff themselves, but for the management staff, such methods will be ineffective due to the high level of income.

To avoid disagreements in the team and increase the level of satisfaction, it is possible to offer employees to choose the type of encouragement on their own, thereby increasing their motivation to achieve it.

3. Determining the best incentive methods, drawing up a well-defined plan for their receipt. It is important to remember that incentives are not made for the performance of their agreed job duties. To earn a reward, you need to go beyond the limits of activity within acceptable limits, it is this approach that has a tangible effect on productivity growth for the company. This must be stipulated so that employees over time do not begin to perceive any of their actions as a feat that requires mandatory encouragement and recognition.

4. After the approval of the introduced incentive system, the team must be familiarized with the Regulations. The information is should be open and can be posted on the official website of the organization, in the personal accounts of employees, placed on the bulletin board, dissemination of information through the heads of the relevant structural units.

5. Tracking changes in the efficiency of employees after the introduction of non-material incentives, taking corrective actions if one or another method does not bring results. Employees lose interest in the system if the type of rewards does not change for a long time, addiction occurs, and the perception of rewards for granted appears [6, p. 357].

Changing of the organization goals and high staff turnover lead to a change in the incentive policy, because this shows that the staff has lost interest in the work performed, and this will lead to the search for a new job that can both materially and non-materially satisfy the needs and ambitions of the employee. It is worthwhile to periodically analyze the operating system, evaluating long-term achievements on a large scale, during the implementation period once every 5-6 months, and in the case of a successfully established system, once a year.

It should be noted that monetary incentives lose their value and become addictive over time, this fact indicates that employees stop appreciating it. To achieve the highest productivity and efficiency indicators, it is important to create a multifunctional system of employee incentives, including both material and non-material incentives.

Conclusion. In this paper, 2 types of staff incentives were described, namely, material methods and non-material ones. After conducting a survey, it became clear that for many peers, freedom in work and the labor process itself are far more important than material rewards, thanks to which it became clear that the introduction of a system of non-material incentives plays a significant role in the labor process. The system of non-material incentives is able to retain interest in the duties performed for a long time, reduce the issue of staff turnover and become a good basis for attracting highly qualified employees. Every employee has the right to be aware of the existence of such a system. In the course of the analysis of the needs of the team, the necessary needs are identified that can be satisfied by various methods. The incentive system should be clear to absolutely every employee of the pharmaceutical industry and periodically updated with new incentives, replacing irrelevant ones. The introduction of non-material incentives is not very common among Russian enterprises, but a responsible approach and competent actions of the management team can increase the loyalty of the company, increase productivity and the level of domestic pharmacy as a whole.

THEMATIC HEADINGS

06.81.65. Enterprise personnel. Labour Organization. Working conditions. Salary. enterprise salary.

REFERENCES

1. Ozernikova T. G. Systems of motivation and stimulation of labor activity. Irkutsk: Publishing House of BSU, 2016. 183 p. (In Russ)
2. Palagina A. A. Formation of a system of non-material incentives for the work of workers at a pharmaceutical enterprise // Fundamental scientific research as a condition for the long-term sustainable development of Russia: a collection of scientific papers based on the materials of the International Scientific and Practical Conference 10.12.22. Belgorod: LLC Agency for Advanced Study (APNI), 2021. P. 66–70. (In Russ)
3. Kardapoltsev K. V., Romanova E. D. Implementation of the motivation system through the personnel management system // Nauchnyi journal. 2016. N 6. P 84-87. (In Russ)
4. Methods for diagnosing socio-psychological attitudes in the motivational-demand sphere O. F. Potemkina. 2019. Available at: <http://psy-resultat.ru/page176>. (Accessed: 02.02.2023). (In Russ)
5. The concept of developing a system for stimulating the work of workers // Zhevnerchuk V. L. [et al.] // Labor and social relations. 2014. N 9. P. 50-62 (In Russ)
6. Efimova A. A. Youth labor market trends in the collision with the «new reality» – sanctions and the pandemic (on the example of the professional field «medicine and pharmacy») // Remedium. 2022. Vol. 26(4). P. 357–363. (In Russ). doi:10.32687/1561-5936-2022-26-4-357-363

SUMMARY

ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ НЕМАТЕРИАЛЬНОГО СТИМУЛИРОВАНИЯ ТРУДА РАБОТНИКОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Палагина А.А., магистрант 1 года обучения (ORCID: 0000-0002-2243-0373, Researcher ID: HLV-9327-2023)

Научные руководители: **Орлов А.С.**, канд. фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой экономики и управления (ORCID: 0000-0002-1467-6234, Researcher ID: AAD-2854-2022),

Ефимова А.А., старший преподаватель, научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: palagina.anastasiya@spcpu.ru

В реальной практике управления персоналом наряду с материальным не менее важную роль выполняет нематериальное стимулирование труда. В данной статье подробно рассмотрены формы нематериального стимулирования трудовой деятельности и возможности их применения на предприятиях фармацевтической отрасли. Приведены результаты анкетирования студентов и выпускников Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, которые продемонстрировали важность нематериального стимулирования труда для представителей фармацевтической отрасли.

Ключевые слова: мотивация и стимулирование труда, персонал, нематериальное стимулирование труда, фармацевтическое предприятие, разработка системы стимулирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Озерникова Т. Г. Системы мотивации и стимулирования трудовой деятельности. Иркутск: Изд-во БГУ, 2016. 183 с.
2. Палагина А. А. Формирование системы нематериального стимулирования труда работников на фармацевтическом предприятии // Фундаментальные научные исследования как условие долгосрочного устойчивого развития России : сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции 10.12.22. Белгорода: ООО Агентство перспективных исследований (АПНИ), 2021. С. 66–70.

3. Кардапольцев К. В., Романова Е. Д. Реализация системы мотивации через систему управления персоналом // Научный журнал. 2016. № 6. С.84-87.
4. Методика диагностики социально-психологических установок в мотивационно-потребностной сфере О.Ф. Потемкиной URL: <http://psy-resultat.ru/page176>. (дата обращения: 02.02.2023).
5. Жевнерчук В. А., Фомин А. А. Концепция разработки системы стимулирования труда рабочих // Труд и социальные отношения. 2014. № 9. С.50-62
6. Ефимова А. А. Тенденции рынка труда молодежи в столкновении с «новой реальностью» – санкциями и пандемией (на примере профессиональной области «медицина и фармацевтика») // Ремедиум. 2022. Т. 26. № 4. С. 357–363. doi:10.32687/1561-5936-2022-26-4-357-363

УДК 615.1

PHARMACY AND POLICY: WRONG PRESCRIPTION OF DRUGS

Poklonskiy I.A., 2nd year student, **Pokatovich A.V.**, 2nd year student
 Scientific adviser: **Pirogova N.G.**, Ph.D (pedagogics), associate prof.,
 Scientific Research Center of Linguistics and Cross-cultural Communication
 St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022 Russian Federation
E-mail: igor.poklonskiy@spcpu.ru, anastasiya.pokatovich@spcpu.ru

This paper examines the problem of improper prescription of drugs, errors due to which they occur and ways to solve them.

Keywords: *pharmacy, medicine, prescription errors, reason, measures to prevent errors.*

The doctor's prescription is an important medical document. When prescribing it, the doctor must observe all the necessary requirements: the name of the medicine, its form, method of dosage and the validity of the prescription must be legibly written. In addition, the doctor puts the stamp of the medical organization and certifies the prescription with his personal signature, guaranteeing the treatment. Pharmacy workers, checking the prescription, sell or make the medicine.

But unfortunately, it can also happen that a doctor can write an erroneous prescription or fill it out incorrectly. This can cause difficulties in the work of pharmacists, which provokes conflicts with visitors, forms a negative image of health care workers, and eventually has a negative impact on the quality of drug provision to the population

The problem of prescription errors is a hot topic in various countries around the world. According to the Massachusetts State Board of Registration in Pharmacy, 2.4 million prescriptions containing errors are written in the United States each year. Improperly written prescriptions are the most common types of physician errors in the United Kingdom. The problem of physician prescription errors exists in France, Canada, Australia, New Zealand, Germany and other countries. According to the European Medicines Agency (EMA), the frequency of errors at the prescribing stage in outpatient medical care in Europe is 7.5%. [1]

Prescribing errors occur for many reasons, including the ones listed below [2]:

- Improper choice of drug, prescription of inadequate dose, inappropriate dosing regimen, or length of therapy;
- A pharmacist misreads a prescription, resulting in the dispensing of the wrong drug or its dosage;
- Unqualified or tired doctor;
- The doctor's indecipherable handwriting;
- Improper storage of the drug by a pharmacy employee or patient, resulting in decreased activity;
- Incorrect medication intake by the patient;
- Use of expired medication.

According to Dr. Young, proper administration of medication depends on:

- correct route of administration: intravenous, intramuscular, by mouth;
- correct dosage: amount, concentration;
- duration: days, weeks;
- frequency: every 12 hours, once a day;
- selection: picking the right medication. [3]

Since we are conducting a study on improper prescribing of drugs, we will pay attention to the article *Prescription errors: preventable medication errors*. Scientists conducted a study of 312 prescriptions, among which 846 errors were detected. Among these errors, there are such as:

- 89 errors of commission;
- 546 errors of omission related to the physician;
- 209 errors of omission related to the drug.

Let us take a look at the detailed statistics of each error.

- The errors of omission related to the physician: missing information regarding the patient's name, age, weight, sex, medical record number, physician's name and signature, name of the clinic, diagnosis and illegible handwriting. Refer to the figure 1.

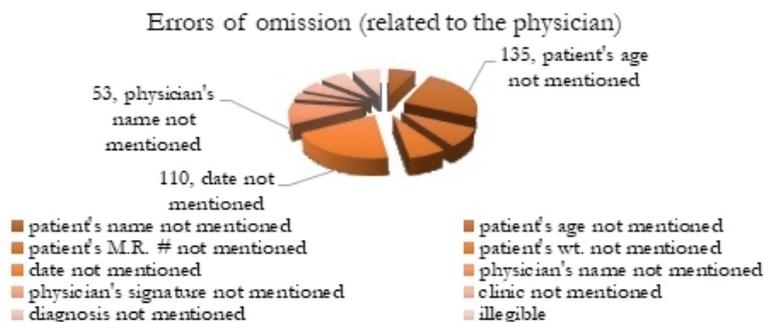


Figure 1. Errors of omission (related to the physician)

Among them, errors related to the fact that mention the age of the patient, date when the prescription was written and the name of physician.

- The errors of omission related to the drug: missing information regarding the drug, dose, dosage form, strength, route and refill time of the medications. Refer to the figure 2.

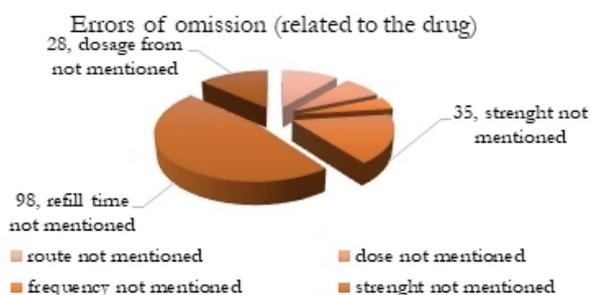


Figure 2. Errors of omission (related to the drug)

Among them, errors related to the fact that refill is not mentioned, strength is not mentioned, also dosage form is not mentioned.

- The errors of commission: wrong drug, wrong dose, wrong dosage form, wrong strength and drug-drug interactions. Refer to the figure 3.

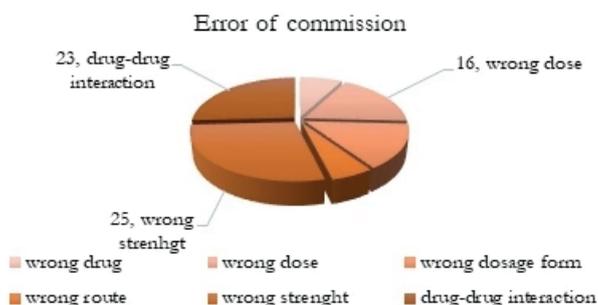


Figure 3. Errors of commission

Among them, errors related to wrong strength, drug-drug interaction, also wrong dose [2].

According to the research, most of the errors are associated with physician's error, due to an unspecified age, date, or name of the doctor, in addition, we are often faced with the fact that we are not told the time of taking the drug, dose and an error in drug interaction.

It is important to mention that in addition to these errors, there are many other factors, which can lead to improper prescription of the drug. For example, in Russia it is often very difficult to understand the written prescription. Someone may use the medication incorrectly or violate the storage, and it is also possible to buy medication for adults and have a child take it.

Other articles, such as «Assessment of prescription patterns and prescription errors in outpatient departments at Tertiary Care District Hospital, Central Nepal» are also noteworthy. The scientists took 770 prescriptions and found 2,593 errors. And the worst fact was that the average number of referrals exceeded WHO standards. Here, the largest number of errors was in the errors of omission related to the drug – 1,670, most of them mentioning the dose. In addition to this error, there were also errors of omission related to the physician – 674, and errors of commission – 249. The statistics are similar to the previous one, but here the errors that are associated specifically with an incorrectly prescribed drug are highlighted. [4]

Also, moving away from the topic of the impact on our health, it would be useful to turn to the economic part as well. In Britain, the NHS has lost 98.5 million pounds a year, and in the US that reaches \$42 billion a year. Unfortunately, these statistics also include the number of deaths from improper prescribing, we aren't going to talk about it. [5], [6]

According to the data analyzed from the articles, most of the errors occur either due to physician error or the errors are related to the drug. Unfortunately, prescribing errors are relatively common but preventable events. Most of these errors result in no harm or low-to-moderate harm; however, some result in severe harm or death.

Medicines can do a lot of good but they also have the potential to cause harm. Prescription errors are one of the most common causes of patient harm and prescribing accounts for a large proportion of medication errors. Therefore, it is very important to minimize them, and if possible completely avoid them. The analyzed papers describe 2 ways to eliminate errors in prescriptions [7]:

- **Reducing errors during prescribing**

- **Introduction of electronic prescriptions.** This is a digital equivalent of an ordinary prescription, which has equal legal force with it. Prescribing drugs through a PC allows you to create a centralized system in which, according to the doctor's observations, it is possible to enter data on the problems patients when taking the prescribed drug. This will allow to avoid repeated errors, the system will help to advise the method of use, dosage regimen, drug incompatibilities with the previously prescribed medications. This eliminates the factor of unreadable, incomprehensible handwriting, which will reduce the misinterpretation of the prescription.

- **Improving the doctor's skill level.** It will be aimed at stopping mistakes even before the prescription is written, includes: group trainings, individual studies, deeper learning of prescription drugs, creation of special projects for improvement and cooperation. These measures and instruments can help flag high-risk prescribing and predict risks to patient safety.

- **Error monitoring and reporting.** The introduction of a system of audits and error reporting can contribute to the transparency of work. This allows a lot of data to be collected and presented in a convenient form, resulting in increased doctor's awareness and improvement of the situation. A neonatal intensive care unit in Spain tested whether prescribing errors would decrease merely as a result of observation and recording of errors. The prescription error rate reduced from 33% to 19%.

- **The expansion of professional roles.** For instance, scientists state that collaboration between different types of professionals, including physicians, pharmacists and nurses has proved to reduce the prescription of inappropriate drugs. Therefore, it can be suggested in the policy to establish interprofessional teams that would deal with the polypharmacy problem and manage each case individually. [8]

- **Reducing errors after prescribing**

- **Pharmacist roles.** According to most studies about reducing errors after prescriptions have been written that the most common interventions related to specific roles focusing on pharmacists. Pharmacist roles to identify prescribing errors and to stop them reaching patients include:

- Checking for errors as prescriptions are received at the pharmacy and contacting prescribers for clarification or amendment before filling prescriptions;

- Visiting wards to review charts and provide advice to prescribers about individual patient;

- Reconciling the medicines patients usually take with what they are prescribed in hospital;

- Providing medication reviews upon discharge;

Each of these initiatives is explored in turn. Pharmacists have also run one-to-one or group education sessions for prescribers but these interventions tend to focus on prevention rather than error identification.

- **Checking medication orders.** A number of studies have examined the value of asking pharmacists to specifically check and review medication orders. For instance, pharmacists at a US hospital used an electronic system to review all prescriptions. This alerted the prescriber and pharmacist to dosage errors and allergies and reduced prescription errors.

- **Pharmacists on wards.** Another strategy is to engage pharmacists to check prescribing on hospital wards. In the Netherlands, a clinical pharmacist reviewed medication orders for patients admitted to the intensive care unit and discussed recommendations during patient review meetings with attending doctors. Over an eight and a half month period, the rate of prescribing errors was lower than before the intervention and preventable adverse drug events were reduced. The intervention cost 3 Euro per monitored day but potentially saved 26 to 40 Euro per monitored day by preventing adverse drug events.

This way, all the trouble connected with a wrong prescription can be avoided. It implies the promotion of practitioners' motivation to focus on the risks of multiple drug prescription and their empowerment for greater progress in this endeavor. It is clear that hospital leadership must be actively involved in the process and should provide resources and develop protocols aimed to foster professionals' compliance with patient safety initiatives.

Conclusion

1. We introduced the concept of an erroneous recipe, considered the relevance of this problem and the reasons for their occurrence.

2. According to the analysis of these erroneous prescriptions, their classification was compiled, as well as error statistics for each of the types.

3. Two main ways to solve this problem were identified. The key methods to eliminate inappropriate drug prescription were described.

REFERENCES

1. Petrishte T. L., Glushanko V. S., Kugach V. V., Malakhova P. S. Inaccuracies and errors in doctor's prescriptions and ways to reduce them // Vestnik VSMU. 2016. N4. P. 99-107. (In Russ)
2. Gul W. N. Prescription errors: preventable medication errors // World Journal of Pharmaceutical Research. 2014. Vol. 3(3). P. 3575-3580.
3. Jacobson A. Medication errors statistics 2023 // Singlecare. Available at: <https://www.singlecare.com/blog/news/medication-errors-statistics/> (Accessed: 23.02.2023).
4. Shrestha R., Prajapati S. Assessment of prescription pattern and prescription error in outpatient Department at Tertiary Care District Hospital, Central Nepal // Journal of Pharmaceutical Policy and Practice. 2019. Vol. 12. P. 16. DOI: 10.1186/s40545-019-0177-y
5. de Araújo B. C. [et al.]. How to Prevent or Reduce Prescribing Errors: An Evidence Brief for Policy //Frontiers in pharmacology. 2019. Vol. 10. P. 439. DOI: 10.3389/fphar.2019.00439
6. Cousins D. [et al.]. The top ten prescribing errors in practice and how to avoid them // The pharmaceutical journal. 2019. Vol. 302(7922). DOI:10.1211/PJ.2019.20206123
7. Evidence Scan: Reducing Prescribing Errors / The Health Foundation. London, UK, 2012. Available at: <https://www.health.org.uk/sites/default/files/ReducingPrescribingErrors.pdf> (Accessed: 23.02.2023).
8. Dipankar Acharjee, Fatimaa M. A. A, Punam Paul, Aman Maharjan Prescription Errors // International Journal of Pharma Research & Review. 2016. Vol 4. N6. P. 51-61.

SUMMARY

ФАРМАЦИЯ И ПОЛИТИКА: НЕПРАВИЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВ

Поклонский И.А., студ. 2 курса, **Покатович А.В.**, студ. 2 курса

Руководитель: **Пирогова Н.Г.**, доцент НОЦ ИЯМК, к.п.н.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14

E-mail: igor.poklonskij@spsru.ru, anastasiya.pokatovich@spsru.ru

В данной статье рассматривается проблема неправильного назначения лекарств, ошибки, из-за которых они возникают, и пути их решения.

Ключевые слова: *фармация, лекарство, ошибки при назначении лекарств, причина, меры по предотвращению ошибок.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрище Т. Л., Глушанко В. С., Кугач В. В., Малахова П. С. Неточности и ошибки в рецептах врача и пути их сокращения // Вестник ВГМУ. 2016. N4. С. 99-107.
2. Gul W. N. Prescription errors: preventable medication errors // World Journal of Pharmaceutical Research. 2014. Vol. 3(3). P. 3575-3580.
3. Jacobson A. Medication errors statistics 2023 // Singlecare. Available at: <https://www.singlecare.com/blog/news/medication-errors-statistics/> (Accessed: 23.02.2023).
4. Shrestha R., Prajapati S. Assessment of prescription pattern and prescription error in outpatient Department at Tertiary Care District Hospital, Central Nepal // Journal of Pharmaceutical Policy and Practice. 2019. Vol. 12. P. 16. DOI: 10.1186/s40545-019-0177-y
- 5 de Araújo B. C. [et al.]. How to Prevent or Reduce Prescribing Errors: An Evidence Brief for Policy //Frontiers in pharmacology. 2019. Vol. 10. P. 439. DOI: 10.3389/fphar.2019.00439
6. Cousins D. [et al.]. The top ten prescribing errors in practice and how to avoid them // The pharmaceutical journal. 2019. Vol. 302(7922). DOI:10.1211/PJ.2019.20206123
7. Evidence Scan: Reducing Prescribing Errors / The Health Foundation. London, UK, 2012. Available at: <https://www.health.org.uk/sites/default/files/ReducingPrescribingErrors.pdf> (Accessed: 23.02.2023).
8. Dipankar Acharjee, Fatimaa M. A. A, Punam Paul, Aman Maharjan Prescription Errors // International Journal of Pharma Research & Review. 2016. Vol 4. N6. P. 51-61.

УДК 615:4

SELECTION AND VERIFICATION OF A COMPOSITION OF A MEDICINE WITH ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY IN A SEMISOLID DOSAGE FORM

Polyakov A.D., 1st year Master student (ORCID: 0000-0001-8333-0248)

Scientific advisors: **Kuvaeva E.V.**, PhD (Pharm. Science), Associate Professor (ORCID: 0000-0002-1894-884X),

Basevich A.V., PhD (Pharm. Science) Associate Professor (ORCID: 0000-0002-6864-6794),

Efimova A.A., senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: andrej.polyakov@spcпу.ru

The article is devoted to the study of the relevance of the use of a medicine with analgesic and anti-inflammatory activity in the form of a semisolid dosage form, as well as the selection of components and verification of the composition of a semisolid dosage form with analgesic and anti-inflammatory activity.

Keywords: *Semisolid dosage forms, choice of components basis, excipients, pharmaceutical market of Russia, analgesic and anti-inflammatory effect.*

The relevance of the study lies in the fact that medicines with analgesic and anti-inflammatory effects are a constant sought-after object of the pharmaceutical drug market. In recent years, there has been a trend in the pharmaceutical market of Russia to increase the share of these drugs, namely in the form of semi-solid dosage forms: ointments and gels.

It is due to the fact that the semi-solid dosage form intended for external use has fewer side effects and affects locally, in the area of the pain focus, thus, the active substance enters the systemic circulation in smaller quantities than in the form of other dosage forms. Also important is the fact that the consumer is psychologically more comfortable using semi-solid dosage forms. It should be noted the convenience of use, which does not require any additional tools and / or devices, as well as the possibility of using it in a convenient place immediately when symptoms appear.

The combination of these factors has led to an increase in market share and the interest of manufacturers in the development of such drugs. Earlier, we justified the choice of a dosage form for a new analgesic based on the analysis of trends in the development of the pharmaceutical market in Russia [1], proved the prospects of the direction of work on the creation of an ointment or gel and justified from the position of market share distribution, according to the data of the Registr lekarstvennyh sredstv Rossii (RLS) and Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv (GRLS).

The aim of the study – to select the components and substantiate the composition of a semi-solid dosage form (SDF) for a drug with analgesic and anti-inflammatory effects. To achieve this goal, the following tasks were set: to study the requirements for the composition of SDF, to select the components and substantiate the composition of SDF.

Materials and methods. In the course of the work, such research methods as: analysis, comparison, ranking were used.

Results and discussion. At the first stage of this study, a comparative analysis of the commonly used components of the base composition in SDF [2] was performed, the results of which are presented in Table 1.

Table 1 – Dependence of the use of the components of the bases in their classification in relation to water

Classification of the base	Dosage forms	Excipients, components of the base:	Purpose of the substance
1	2	3	4
Mixed	Suspension-emulsion ointment	polysorbate 60	Emulsifier
		stearic acid	
		methylparahydroxybenzoate	Preserving agent
		glycerol propyleneglycol cetyl alcohol dimethicon	Moisturizing component, emollient
		liquid paraffin	Lipophilic component
	cream	medium chain triglycerides macrogol stearate	Hydrophilic component
		sorbitol propylparahydroxybenzoate sorbitan stearic acid stearate cetomacrogol 1000	Emulsifier
		methylparahydroxybenzoate	
		cetyl alcohol isopropyl palmitate	Moisturizing component, emollient
		liquid paraffin	Lipophilic component

Classification of the base	Dosage forms	Excipients, components of the base:	Purpose of the substance
1	2	3	4
Hydrophilic	cream	macrogol glycerylhydroxystearate	Solubilizer
		carbomer 974 P (carboxypolymethylene)	Gelling agent
		sodium hydroxide	Alkaline agent, pH regulator
	gel	Xylitol sorbitol sodium saccharinate	Вкусовой компонент для стоматологических гелей
		propylene glycol polysorbate-20	Hydrophilic component
		disodium edta	Preserving agent
		карбомер	Gelling agent
		sodium hydroxide	Alkaline agent, pH regulator
	levomenthol	Odorant	
Hydrophobic	-	lanolin	Lipophilic component
	-	vaseline	

Based on the data presented in Table 1, it can be concluded that modern semi-solid dosage forms are most often produced in the form of creams or gels, semi-solid dosage forms on a classical hydrophobic basis have not been registered in the GRLS over the past five years.

At the second stage, the dependence of the choice of components of the base in new drugs for local analgesic action on the physico-chemical properties of the substance was studied. [3] The results of the study are presented in Table 2.

Table 2 – Dependence of the choice of components of the base in new SDF for local analgesic action on the physicochemical properties of the substance

Trade name of the SDF	The composition of the base	Names of the APS	Solubility of the Active Pharmaceutical Substance (APS)	Type of the SDF	The place of action
1	2	3	4	5	6
Aurobin Ointment for local and external use in a tube. (Hungary)	polysorbate 60 triclosan methylparahydroxybenzoate cetyl alcohol glycerol propylene glycol macrogol stearate paraffin liquid dimethicone medium chain triglycerides stearic acid.	Active substances lidocaine dexpantenol prednisolone	Lidocaine, prednisolone is slightly soluble in water, unlike dexpantenol	Emulsion-suspension ointment	The components contribute to the rapid penetration of active substance molecules into target tissues.
Procto-Glivenol (lidocaine+tribenoside) Rectal cream, in a tube. (Switzerland)	cetomacrogol 1000 cetyl alcohol isopropyl palmitate paraffin liquid methyl parahydroxybenzoate propyl parahydroxybenzoate sorbitan stearate sorbitol stearic acid	Active substances tribenoside lidocaine hydrochloride	Lidocaine hydrochloride is easily soluble in water, tribenoside slightly	Cream	Rectally on the mucous membranes.
Emla (lidocaine+prilocaine) Cream for topical and external use in a tube. (UK)	macrogol glycerylhydroxystearate carbomer 974 P (carboxypolymethylene) sodium hydroxide -5.2 mg to bring the pH to 8,7–9,7	Active substances lidocaine prilocaine	Easily soluble in water	Cream for local and external use	Local and external use.

Trade name of the SDF	The composition of the base	Names of the APS	Solubility of the Active Pharmaceutical Substance (APS)	Type of the SDF	The place of action
1	2	3	4	5	6
Dentinox (lidocaine+polydocanol+ chamomile extract) Dental gel in a tube. (Germany)	Xylitol sorbitol propylene glycol disodium edta carbomer sodium hydroxide polysorbate- sodium saccharinate levomenthol	Active substances Chamomile pharmacy flowers tincture of lidocaine hydrochloride lauromacrogol	Easily soluble in water	Dental gel.	On the gum at the place of teething.

During the analysis of new drugs (Table 2) in the form of semi-solid dosage forms, it was found that mixed ointments are characterized by the presence of a lipophilic component of the base composition, which is a consequence of the solubility of active pharmaceutical substances.

Conclusion. Our research indicates that the physicochemical properties of substances are of great importance in the technology of finished medicines. This became the basis for the analysis of the components of the composition of the bases of drugs with analgesic and anti-inflammatory effects that have appeared on the market in the last 5 years. The regularities of the physicochemical properties, namely the solubility in water of active pharmaceutical substances, were revealed.

THEMATIC HEADINGS

61.00.00. Chemical technology. Chemical industry

61.45.15. Research and development in the field of technology of chemical-pharmaceuticals

REFERENCES

1. Obosnovanie vybora lekarstvennoj formy dlja novogo anal'gezirujushhego preparata na osnove analiza farmacevricheskogo rynka Rossii / A. D. Poljakov, D. A. Kolesnik, P. O. Levshukova, E. V. Kuvaeva, A. V. Basevich // Sbornik materialov mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii "Sovremennoe sostojanie farmacevricheskoy otрасli: problemy i perspektivy." Tashkent, 29 oktjabrja 2021. P. 547-549. (in Russ)

2. 3.1.5. Mestnye anestetiki // Registr lekarstvennyh sredstv Rossii RLS Pacient 2003. Moscow: Registr Lekarstvennyh Sredstv Rossii, 2002. Available at: <https://www.rlsnet.ru/library/books/rls-pacient-2003/chast-3.-mir-lekarstv/glava-3.1.-sredstva-vliyayushhie-na-centralnuyu-nervnuyu-sistemu/3.1.5.-mestnye-anestetiki> (Accessed: 05.03.2022). (in Russ)

3. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv : official site. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (Accessed: 05.03.2022). (in Russ)

SUMMARY

ВЫБОР И ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА С АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИМ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ В ВИДЕ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Поляков А.Д., студ. 4 курса (ORCID: 0000-0001-8333-0248)

Научные руководители: Куваева Е.В., доц., к. фарм. н. (ORCID: 0000-0002-1894-884X)

Басевич А.В., доц., к. фарм. н. (ORCID: 0000-0002-6864-6794),

Ефимова А.А., старший преподаватель Научно-образовательного центра иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: andrej.polyakov@spcru.ru

Статья посвящена изучению актуальности использования лекарственного средства с анальгезирующим и противовоспалительным действием в виде мягкой лекарственной формы, а также выбор компонентов и обоснованию состава мягкой лекарственной формы анальгезирующего и противовоспалительного средства.

Ключевые слова: *мягкие лекарственные формы, выбор компонентов основы, вспомогательные вещества, фармацевтический рынок России, анальгезирующее и противовоспалительное действие.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Обоснование выбора лекарственной формы для нового анальгезирующего препарата на основе анализа фармацевтического рынка России / А. Д. Поляков, Д. А. Колесник, П. О. Левшукова, Е. В. Куваева, А. В. Басевич // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». Ташкент, 29 октября 2021. С. 547-549.

2. 3.1.5. Местные анестетики // Регистр лекарственных средств России РЛС Пациент 2003. Москва: Регистр Лекарственных Средств России, 2002. URL: <https://www.rlsnet.ru/library/books/rls-pacient-2003/chast-3.-mir-lekarstv/glava-3.1.-sredstva-vliyaushhie-na-centralnuyu-nervnuyu-sistemu/3.1.5.-mestnye-anestetiki> (дата обращения: 05.03.2022).

3. Государственный реестр лекарственных средств : сайт. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 05.03.2022).

УДК 005.3

THE EFFECTIVENESS OF DIFFERENT MANAGEMENT STYLES IN FEMALE COLLECTIVES IN COMPARISON WITH MIXED COLLECTIVES IN PHARMACY

Ponomareva O.M., 2nd year student

Scientific adviser: Efimova A.A., senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: oksana.ponomareva@spcpu.ru

The effectiveness of management styles varies in different teams: female, male, mixed. And since female and mixed teams predominate in the field of Pharmacy, the practical part is devoted to comparing management in these types of teams. Interviews with six company managers have been conducted. An assessment of the results of the application of these styles in specific collectives is given. Management in the remote format of the company's work is considered.

Keywords: *leadership styles, mixed team, female team, levels of management, promote work, functions of management.*

The concept of leadership styles was introduced in the 30s of the XX century by Kurt Levin. He also formulated three main (basic) leadership styles: authoritarian, democratic and liberal. The leadership style is understood as a set of specific ways of influencing managers on subordinates, the usual manner of behavior of the manager in the management process.

In modern pharmacy, women play an increasingly important role in personnel management, and the number of women's teams is also growing. Also, the 21st century possesses new challenges related to new remote methods of working in a team. Therefore, the relevance of this thesis is connected with these world changes. At our university, much attention is paid to management issues, including leadership styles. [1]

The aim of the work is to identify the difference in the most successful management strategies of female and mixed teams at different levels of the organization in remote and face-to-face work formats.

Tasks:

1. To identify the advantages and disadvantages of each management style in the general case.
2. To establish management functions at each level of the organization.
3. To identify the difference between women's and mixed teams.
4. To set the control features in remote operation mode.
5. To conduct an interview with managers of different companies.
6. To draw conclusions about the practical effectiveness of each of the management strategies.

The authoritarian (autocratic) style is a rigid army-type management style. This style assumes the formality of relations, the unification of power and responsibility in the hands of the manager, maintaining a distance between him and subordinates, giving orders in the form of orders, motivating with punishments. Managers with a predominant authoritarian management style prefer to make decisions alone, without advice from subordinates.

Advantages of the style:

1. Low time spent on developing and making decisions, since there is no discussion at the stage of their preparation.
2. High accuracy and speed of execution of decisions, due to severe pressure from the head and his control apparatus.
3. The ability to quickly influence the behavior of the controlled object, which is an important point in changing environmental conditions.

Disadvantages of the style:

1. High probability of making erroneous decisions due to the unaccounted opinion of subordinates, insufficient time for processing information, subjectivity of the position of the head himself.
2. High costs for the control apparatus that monitors the execution of the decision.
3. High probability of the occurrence of the phenomenon of frustration, which is understood as the conscious withdrawal of subordinates from decision-making, even on those issues on which the autocratic leader allows them to act independently.

Democratic style – assumes that the manager trusts subordinates, consults with them, delegates authority, creates a favorable moral and psychological climate, and makes extensive use of encouragement. The head, involving subordinates in the decision-making process, proceeds from the principle of the deepest division of labor in management, both by functional and qualification criteria. Moreover, for a number of decisions that do not determine the strategic direction of the organization's development, subordinates are given the full right to act independently. All this increases the interest of employees, increases their loyalty to

the organization. Usually this style is used when performing complex work that requires a creative approach. Usually this style is used when performing complex work that requires a creative approach. As noted in the work «The relationship between emotional intelligence, conflict management styles and work efficiency in Jordanian banks»[2], this style is used in teams with a clear structure, and requires a high level of emotional intelligence from the head.

Advantages of the style:

1. There is a low probability of making erroneous decisions, since they are developed collectively.
2. High satisfaction of subordinates with their work, and, as a result, greater efficiency of their activities.
3. Lower costs for monitoring the execution of decisions made.

Lack of style:

A lot of time is spent on development and decision-making.

Liberal style – assumes that the manager sets a task for the performers, creates conditions for their work, defines its rules, sets the boundaries of the solution, and himself fades into the background, leaving behind the functions of a consultant or an expert evaluating the results obtained, and the group has complete freedom to make decisions. This style usually finds its application in the field of science and research.

Advantages of the style:

1. The possibility of full disclosure of their potential abilities by subordinates.
2. A high degree of satisfaction of subordinates with their work.
3. Low costs for monitoring the activities of subordinates.

Disadvantages of the style:

1. There is a high probability of disintegration tendencies in the control object, if there is no or poorly developed general unifying idea.
2. There is a high probability of a decrease in production indicators and the beginning of the collapse of the team, if the factors contributing to the use of a liberal style disappear or are absent.

In modern views on management, the priority belongs to the situational factor. This means that the manager should apply in his practical activities the management style that will give the greatest effect (lead to the goal faster) in specific conditions. The leadership style is determined by the nature of the organization's activities, its culture, value system, managers' positions, the characteristics of the performers themselves, random factors.

The chosen leadership style is a certain tactic, which the result of the professional activity of the manager largely depends on. Hence it is clear that the head of any hierarchical level should be able to use all management styles. He must know their strengths and weaknesses, the conditions and boundaries of the correct application of each style.

Management levels.

The general management of organization management considers three levels of organization management: higher, middle and lower. The composition of functions, rights and obligations at each level depends on the type of work and has its own specifics.

The highest level of management of the organization can be represented by the director of the plant, the general director of the association, the president and vice-president of the corporation, at the state level – the Prime minister or the chairman of the government, at the university level – the rector, etc. Persons are appointed to the positions of top-level managers who, by their business qualities, are able to formulate the goals, strategy and policy of the organization, to make decisions on the most important areas of the organization's activities. There are two sublevels in senior management: general management and authorized management.

Managers of the middle management level have a wide freedom of action to implement decisions and plans:

- 1) development and implementation of operational plans;
- 2) implementation of decisions taken by the top management;
- 3) accept, process, analyze information about the course of the production process, and present it to the top management for management decisions;
- 4) responsible for the execution of tasks in divisions and departments.

The middle management level includes the heads of enterprises that are part of organizations, chief specialists, heads of functional departments. For example, the main ones are: animal technician, veterinarian, engineer, mechanic.

The lowest level of management is represented by managers who directly manage the work of performers. They have operational freedom in decision-making, have a wide range of responsibilities and ensure:

- 1) the implementation of operational plans and decisions of the middle management;
- 2) giving specific tasks to performers;
- 3) continuity of the production process;
- 4) establish links between production units;
- 5) analyze data on the progress of the production process in the divisions.

As known from «Modern methods of personnel management of the organization»[3], the proportion of executive functions decreases from the highest to the lowest level as follows: the highest level is 10%; the average level is 50%; the lowest level is 70%. Accordingly, it can be seen that the share of managerial decisions on general management is decreasing and the share of decisions made in the specialty is increasing.

Features of the remote format

Remote work has a number of pros and cons. And for personnel management, one of the disadvantages is the cost of solving information technology problems.

In order to achieve greater flexibility in solving information technology problems, according to the author of the work «Change management in the organization» [4], numerous enterprises go mainly in two ways. The first is determined by the fact that the company creates an intra-company information technology site that also offers services to the non-company market, thus proving the possibility of cost-effective use of its capacities. More often, companies choose a different path, in which most of their own information technology personnel goes to the disposal of subsidiaries being created or joint ventures with information technology partners that independently act in the market segment. Only a small group of employees remains in the parent company, which is assigned the tasks of information management. Top management understands the important impact of information technology solutions on the economic process, as well as the culture of the enterprise. Therefore, he feels violated in terms of the fact that he is forced to delegate appropriate issues to internal divisions or external organizations. In addition, the first experience of the activities of non-company information technology services does not present any special reasons for optimism about the effectiveness of solving these problems.

Smilg's work contains 6 groups [5] on which decision-making in the field of information technology depends:

- top management, which is obliged to manage IT as a strategic potential of the company;
- specialists who are engaged in finding system solutions in order to optimize special functional tasks; – managers of business units who are obliged to use IT in accordance with the logic of their economic activity in order to meet customer requirements, reduce costs, etc.;
- managers of accounting and financial accounting services, if such are provided for by the organizational structure of the company; – IT providers who are obliged to offer services in accordance with the problematic settings of their own consumers;
- its own information technology division.

In some enterprises, such interest groups do not receive proper recognition. Top management often delegates the relevant functions to a group of managers, monitoring the implementation of certain set indicators. The conscious abstinence of top management from their own responsibilities leads to the development of incompetent solutions, setting unrealistic tasks. In addition, there is no proper motivation in this area[6]. Due to the increasing importance of IT to ensure the success of the company, such a policy is unacceptable. The company-wide management should find answers to two questions. First, it is necessary to determine exactly what contribution information technology is required to make to the production process. 3 aspects deserve attention here: 1) information technology as a function of ensuring the production process, for example in the field of communications or automation of production, and in the generation or transfer of managerial knowledge and information for managing business processes; 2) IT as an integral component of the product; 3) IT as an organizational tool for the formation of virtual forms of the company. Secondly, who is obliged to perform the listed and other functions. The question of the coordination mechanism for some types of information technology services is put forward to the main plan. The solution can be found in the application of the above-mentioned specialized internal corporate divisions and external corporate branches. A solution is also possible in the form of the formation of strategic alliances between your department, as well as external partners. In the last 2 cases, the company loses direct control over its own information technology potential. It should be said that such services can be effective only if they work closely with the providers of these services. The company-wide management should look for ways to eliminate or compensate for weaknesses in its own work.

Table 1 – Results of all interviews

Company	Collective type	Using leadership styles	Comments from a manager
ООО МЭП Мерчант	mixed	Democratic and liberal	effectively
ООО Папирус	mixed	Autocratic (high level of management)	not very effective, long approval times
Издательство Композитор	Small female	liberal	Often remote work, a responsible team, everyone is responsible for their own work
Образцовая типография	mixed	High level – liberal Others – democratic and autocratic	Business is developing, increasing staff, increasing production, increasing profits, monopolize the market
ООО Цифровая фабрика быстрый цвет	mixed	Democratic	Successful business, development
ООО Папирус (Saint-Petersburg department)	female	Democratic	Successful team

In mixed collectives at the lower and middle levels of management, democratic and liberal styles are mainly used by managers. That leads to good results. The team is getting closer, everyone feels responsible for their actions and decisions, and their contribution to the development of the company. Men are free to make decisions, which can help them with the realization of their ambitions and aspirations for excitement.

But in large companies with a clear vertical structure, an authoritarian management style is also used at the lower and middle levels of management. What is possible in these conditions depends on the preferences of the manager himself.

Also, remote work is often practiced in modern conditions. In this case, a democratic management style is effective.

At the highest level of management in Example 1, the authoritarian style turns out to be ineffective. The reason is the time it takes to coordinate details with the owner of the company, limited resources of one person. In this case, it would be more effective to delegate responsibilities to other managers, which implies a liberal management style.

In a small women's team, only a liberal management style turned out to be the only effective one. When subordinates themselves are actively involved in making important decisions.

Conclusion. Thus, we have found out the following:

1. In mixed teams at different levels, it is possible to use all management styles.
2. At the highest level of management, only a liberal style is effective.
3. In women's groups, only a liberal style is possible.
4. At remote work, the most popular style is liberal.

Based on the results of our study, we can draw the following conclusions:

1. Identifying of the advantages and disadvantages of each management style in the general case has been determined.
2. Establishing of management functions at each level of the organization has been determined.
3. Identifying of the difference between women's and mixed teams has been searched.
4. Setting of the control features in remote operation mode has been worked out.
5. An interview with managers of different companies has been done.
6. Conclusions about the practical effectiveness of each of the management strategies have been determined.

REFERENCES

1. Efimova A. A., Liashko A. I., Tsitlionok E. A. Management of a pharmaceutical organization» – practical communicative lectures in English // Vestnik of Samara State Technical University. Series Psychological and Pedagogical Sciences. 2022. Vol. 19(3) P. 167–178. DOI: <https://doi.org/10.17673/vsgtu-pps.2022.3.11> (In Russ)
2. The relationship among emotional intelligence, conflict management styles, and job performance in Jordanian banks / N. Aqqad [at al.]. // International Journal of Human Resources Development and Management. 2019. Vol. 19(3). P. 225. DOI:10.1504/IJHRDM.2019.100636
3. Dantseva D. S. Modern methods of personnel management of the organization // A young scientist. 2017. Vol. 40 (174). P. 106-108. Available at: <https://moluch.ru/archive/174/45845/> (Accessed: 02/15/2023). (In Russ)
4. Mikhailenko E. A. Change management in the organization // Young scientist. 2016. N 12 (116). P. 1366-1369. Available at: <https://moluch.ru/archive/116/31903/> (Accessed: 02/15/2023). (In Russ)
5. Smilga R. E. Information technologies of company (corporation) management // A young scientist. 2015. N 2 (82). P. 323-325. Available at: <https://moluch.ru/archive/82/14923/> (Accessed: 02/15/2023). (In Russ)
6. Efimova A. A. Trends in the youth labor market in the face of the “new reality” – sanctions and a pandemic (on the example of the professional field “medicine and pharmacy”) // Remedium. 2022. Vol. 26, N 4. P. 357-363. DOI:10.32687/1561-5936-2022-26-4-357-363. (In Russ)

SUMMARY

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СТИЛЕЙ УПРАВЛЕНИЯ В ЖЕНСКИХ КОЛЛЕКТИВАХ ПО СРАВНЕНИЮ СО СМЕШАННЫМИ КОЛЛЕКТИВАМИ В ФАРМАЦИИ

Пономарева О.М., студ. 2 курса

Ефимова А.А., старший преподаватель Научно-образовательного центра иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0003-3891-1988, ResearcherID: HLV-9071-2023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: oksana.ponomareva@spcru.ru

В данной работе устанавливаются различия между женскими и смешанными коллективами, эффективность авторитарного, демократического и либерального стилей управления в данных командах. Для данной задачи проводятся интервью с 6 управляющими компаний. Приводится оценка результатов применения этих стилей в конкретных коллективах. Рассматривается управление в дистанционном формате работы компании.

Ключевые слова: стили лидерства, смешанная команда, женская команда, уровни управления, стимулирующая работа, функции управления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимова А. А., Ляшко А. И., Цитлионок Е. А. Менеджмент фармацевтической организации» – практические коммуникативные лекции на английском языке // Вестник Самарского Государственного Технического Университета. Серия «Психолого-педагогические науки». 2022. Т. 19. N 3. С. 167–178. DOI: <https://doi.org/10.17673/vsgtu-pps.2022.3.11>
2. The relationship among emotional intelligence, conflict management styles, and job performance in Jordanian banks / N. Aqqad [at al.]. // International Journal of Human Resources Development and Management. 2019. Vol. 19(3). P. 225. DOI:10.1504/IJHRDM.2019.100636
3. Данцева Д. С. Современные методы управления персоналом организации // Молодой ученый. 2017. N 40 (174). С. 106-108. URL: <https://moluch.ru/archive/174/45845/> (дата обращения: 15.02.2023).
4. Михайленко Е. А. Управление изменениями в организации // Молодой ученый. 2016. N 12 (116). С. 1366-1369. URL: <https://moluch.ru/archive/116/31903/> (дата обращения: 15.02.2023).

5. Смилга Р. Е. Информационные технологии управления компанией (корпорацией) // Молодой ученый. 2015. № 2 (82). С. 323-325. URL: <https://moluch.ru/archive/82/14923/> (дата обращения: 15.02.2023).

6. Ефимова А. А. Тенденции рынка труда молодежи в столкновении с «новой реальностью» – санкциями и пандемией (на примере профессиональной области «медицина и фармацевция») // Ремеднум. 2022. Т. 26. N 4. С. 357-363. DOI:10.32687/1561-5936-2022-26-4-357-363.

УДК 54:542.9

CLICK CHEMISTRY – AT THE FOREFRONT OF INNOVATION

Razumova O.A., 2nd year student

Scientific adviser: Pirogova N.G., Ph.D (pedagogics), associate prof.,
Scientific Research Center of Linguistics and Cross-cultural Communication

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: oliarazumova2904@gmail.com

This article is about click chemical reactions and their possible applications in pharmacy, biotechnology and medicine. Research indicates that the main promising directions for the development of click chemistry as an interdisciplinary science are: making new, more effective, antibacterial drugs, using DNA microarrays to study mutations, and modifying already known chemicals to change their properties for further study.

Keywords: *click chemistry, biotechnology, peptoid, chemical reaction, DNA microarray, Cyclodextrin.*

The creation of drugs, development of diagnostic methods, structural and functional studies of biologically active substances lead to inevitable work with biomolecules and 2 biopolymers. Unfortunately, it is not easy to direct the reaction with such substances in the right direction. Or is it? The little helper discussed in this article turns biomolecules into the elements of a construction set, the assembly of which will not be difficult even for a novice researcher.

Biotechnology vs Chemistry. There are several ways to obtain biologically active substances (BAS), but the most important on an industrial scale are chemical and biotechnological.

Chemical synthesis refers to the so-called fine organic synthesis. It has the following features:

- multistage;
- the need for product purification;
- small yield (i.e. obtaining a small amount of product during chemical reactions);
- the high cost of the synthesis products;
- possibility of automation of the process.

The basis for the synthesis of BAS by biotechnological methods are bio-objects: viruses, fungi, bacteria, plant or animal cells, as well as biomolecules with different physiological properties. The peculiarities of this method are as follows:

- complexity of working with nutrient media (multicomponent, ensuring sterility while maintaining the qualities of the medium);
- the difficulties in controlling the biosynthesis (for example, unexpected mutations can lead to unforeseen changes in the biotechnological process);
- the complexity of automation.

However, the use of microbial synthesis greatly facilitates the process of BAS creation due to the following factors:

- the simple organization of the bacterial genome;
- easy adaptability of bacteria to their environment;
- high rates of bacterial enzymatic reactions at low temperatures (20-60 °C);
- rapid increase in cell mass.

It seems that working with a living object is much more complicated than developing automatic chemical synthesis technology, but the yield and purity of the product are also very important things.

It seems that microbiological synthesis today is more preferable for the food and pharmaceutical industries, where the purity of the obtained substance is particularly required, but there is a convenient tool that combines biological precision and chemical simplicity, which is what we will talk about next.

The purpose of this research is to study the basics of click chemistry and to understand how promising this branch of science is.

To achieve this goal the following tasks were set up:

1. to study the basics of click-chemistry reactions;
2. to consider the field of application of click-chemical synthesis;
3. to assess the impact of click-chemistry application in various fields of science.

This topic is relevant, because click-chemistry has just begun to develop and gain prominence among scientists.

Introduced in the early 20th century by American chemist Barry Sharpless, click chemistry was originally conceived as an imitation of nature, which creates large biomolecules from small parts. The concept of click chemistry lies in the modularity and

simplicity of chemical reactions: no complex flow conditions, large yields and selectivity of the process make click chemistry a convenient tool for various biomedical manipulations. [1]

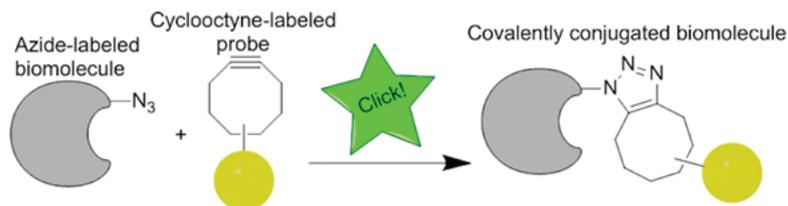


Figure 1. The reaction mechanism in click chemistry

Click chemistry represents a practical, well-understood organic reaction to quantitatively synthesize step-growth polymers. Click chemistry was discovered by Huisgen in the 1950s; however, it was Sharpless who coined the term ‘click’ chemistry to define highly efficient synthetic reactions that were tolerant of various functional groups and occurred under mild synthetic conditions. Since that time, click chemistry has experienced a synthetic renaissance especially in the polymer community. The efficiency of click reactions further allowed polymer chemistry to extend across interdisciplinary opportunities. [2]

Although many reactions are termed ‘click,’ the primary click reaction utilized in polymer chemistry involves the Huisgen copper-catalyzed coupling of a terminal alkyne with a terminal azide to exclusively form the 1,2,3-triazole unit. Click reactions proceed without the elimination of a small-molecule by-product and therefore this reaction is classified as a polyaddition polymerization. A major benefit of the click reaction is its reactant specificity and tolerance of other functional groups. Furthermore, the click reaction occurs with high conversions in virtually any solvent, including aqueous solvent systems, and at relatively low temperatures. These combined advantages enable click reactions particularly well suited for step-growth polymerizations of all varieties including linear, graft, hyperbranched, and dendritic polymers. Step-growth polymers synthesized by click chemistry are referred to as polytriazoles. The predictability and regularity of this reaction are exceptionally convenient toward high-yield synthesis of stereoregular 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles. Ruthenium-catalyzed click chemistry, though not as prevalent in the literature, yields the stereoregular 1,5-disubstituted triazole. [3]

Click chemistry applications in medicine and biology. Synthesis of peptidomimetic agents

Peptidomimetics are substances of a nonprotein nature that have the same functional fragments as a particular peptide and, therefore, have the same activity. Peptidomimetics usually «pretend» to be a peptide that is a ligand of some receptor, a molecular target, on which the drug we are inventing should act. The distinguishing feature of a peptidomimetic compared to an ordinary peptide is its greater resistance to aggressive environments, as well as good water solubility.

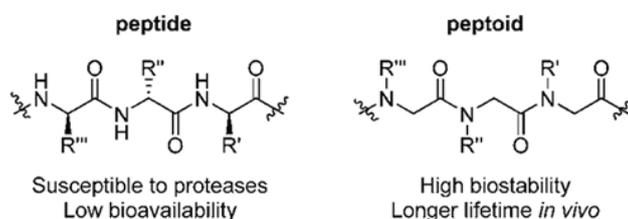


Figure 2. Distinguishing a peptide from a peptoid, one type of peptidomimetics

Click reactions are ideal for changing the pharmacokinetic properties of a substance. For example, in a recent study, the antimicrobial peptide nisin, a ligand of lipid-II of the bacterial plasma membrane, was modified in this way (Fig. 4). Lipid-II acts as a carrier of peptidoglycan building proteins from the inner side of the cell membrane to the outer side, where these proteins are incorporated into the cell wall. Lipid-II is a «deficient» molecule, so substances targeting its capture leave the bacteria no chance for survival. Nisin also belongs to such substances, but as an antibiotic it can not be used because of its rapid cleavage in the human body, but a peptoid based on nisin meets all the requirements of click-chemical reactions, making it more pharmacokinetically convenient to use. The new substance destroys *Staphylococcus aureus*, which cannot be said about natural nisin. The study of the new substance and testing it on other strains of bacteria will continue. [4]

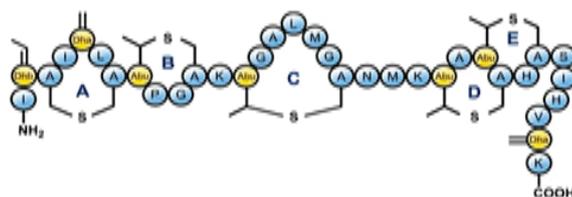


Figure 3. Nisin structure

Peptide-oligonucleotide conjugates are another type of peptidomimetics. The essence is that to suppress gene expression, artificially created antisense oligonucleotides that bind to the mRNA sites of the cell according to the principle of complementarity are usually used. Unfortunately, these oligonucleotides cannot get into the cell on their own. Peptides that penetrate the cell

membrane come to their aid. Peptide oligonucleotides are considered to be potential highly selective membranotropic regulators of gene expression, and the ease of click-reaction along with high condensation yields made this method one of the most popular for the synthesis of such compounds. [5], [6]

DNA microarray

A DNA microarray (also commonly known as DNA chip or biochip) is a collection of microscopic DNA spots attached to a solid surface. Scientists use DNA microarrays to measure the expression levels of large numbers of genes simultaneously or to genotype multiple regions of a genome.

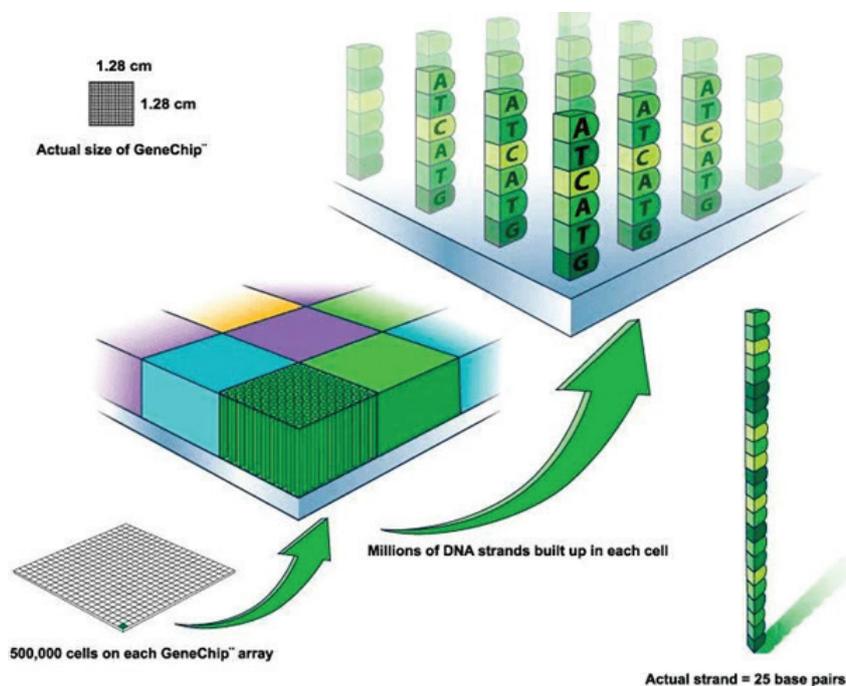


Figure 4. Design of the DNA microarray

There are about half a million samples, with millions of identical probes in each sample, each 25 pairs of nucleotide bases long.

A significant part of modern bioanalytical methods, in particular DNA chip technology, is based on the use of heterophase systems. The application of CuAAC-immobilization of oligonucleotides on a substrate has made it possible today not only to reproducibly obtain the required density of molecules in the surface layer, but also to develop new high-tech methods of chip assembly. [7]

Application of click chemistry in drug discovery

Antibiotic-resistant bacteria are advancing; new ways to fight them are needed. Peptides aimed at destroying bacterial membranes are now being used. What about making an antibacterial drug from sugar?

Cyclodextrin was chosen as the subject for modification in a recent study. Scientists noticed that gamma-cyclodextrin contains eight D-glucose residues that create a truncated cone structure about 1 nm in diameter, and polymyxin B, a peptide antibiotic, has a similar structure (Figure 5). [8]

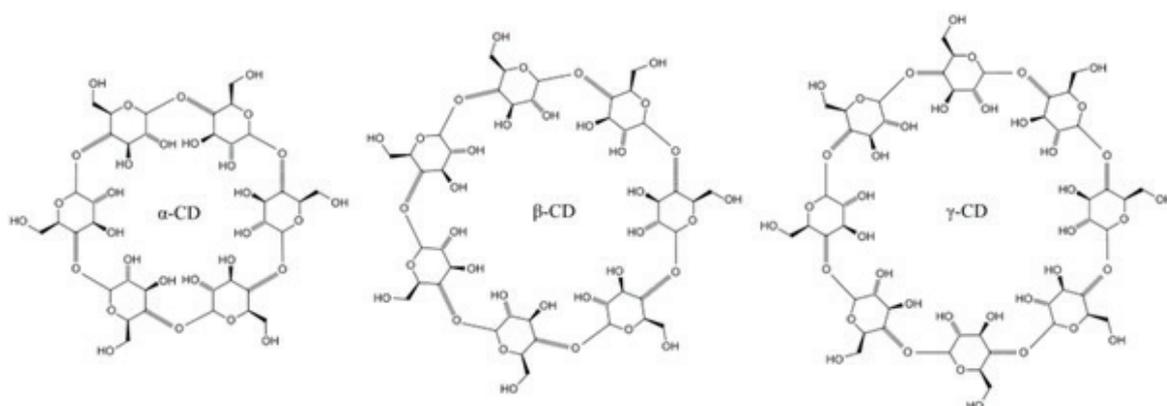


Figure 5. Structures of the three major cyclodextrins. Cyclodextrins are distinguished by the number of glucose residues contained in one molecule. Thus, the simplest representative – α -cyclodextrin – consists of six glucopyranose links. β -cyclodextrin contains seven and γ -cyclodextrin contains eight links. Gamma-cyclodextrin is of the greatest interest

The cone's «fringe» has been click-chemically modified with an alkylamino group so that it interacts with the bacterial membrane in the best possible way. Indeed, the modified cyclodextrin showed high activity against many bacterial strains (*Bacillus subtilis*, *Streptococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* and others). Some other sugars have also been modified in the same way, also showing different intensity of antibacterial activity. Studies in this area have only just begun, but there is a good chance that the resulting substances will be able to become an alternative to the usual antibiotics. [9]

Conclusion. Over the past decade, click-chemistry has proven to be a very convenient tool for solving important problems in biology and medicine. At the moment, new anticancer, antimycotic, and antibacterial drugs are being developed, and, created with the help of click-chem techniques, they can become a worthy substitute for modern drugs, and, importantly, they will also reduce the economic costs of production.

Nevertheless, some issues related to the biological application of new compounds remain open, so work in this area continues.

REFERENCES

1. Huisgen R. Kinetics and mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions // *Angewandte Chemie International Edition in English*. 1963. Vol. 2 (11). P. 633-645.
2. Rostovtsev V. V. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective Ligation of Azides and Terminal Alkynes // *Angewandte Chemie International Edition*. 2002. Vol. 41(14). P. 2596–2599.
3. Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides // *The Journal of Organic Chemistry*. 2002. Vol. 67(9). P. 3057–3064.
4. Vagner J., Qu H., Hruby V.J.. Peptidomimetics, a synthetic tool of drug discovery // *Current Opinion in Chemical Biology*. 2008. Vol.12. P. 292-296.
5. Bolt H., Kleijn L., Martin N., Cobb S. Synthesis of Antibacterial Nisin–Peptoid Hybrids Using Click Methodology // *Molecules*. 2018. Vol. 23. P. 1566.
6. Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future // *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1963. Vol. 2(10), P. 565–598. doi:10.1002/anie.196305651.
7. Burrows C. J., Muller J. G. Oxidative Nucleobase Modifications Leading to Strand Scission // *Chemical Reviews*. 1998. Vol. 98(3). P. 1109–1152.
8. Thyagarajan S. Selective DNA Strand Scission with Binuclear Copper Complexes: Implications for an Active Cu_2O_2 Species // *Journal of the American Chemical Society*. 2006. Vol. 128(21). P. 7003–7008.
9. Ma N., Wang Y., Zhao B., Ye W., Jiang S. The application of click chemistry in the synthesis of agents with anticancer activity // *Drug Des Devel Ther*. 2015. Vol. 9. P.1585–1599.

SUMMARY

КЛИК-ХИМИЯ – ВПЕРЕДИ ВСЕХ ИННОВАЦИЙ

Разумова О.А., студ. 2 курса

Руководитель: Пирогова Н.Г., доцент,

Научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации,

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14

E-mail: oliarazumova2904@gmail.com

Статья посвящена клик-химическим реакциям и их возможному применению в фармации, биотехнологии и медицине. Исследование показывает, что основными перспективными направлениями развития клик-химии как междисциплинарной науки являются: изготовление новых, более эффективных, антибактериальных препаратов, использование ДНК микрочипов для изучения мутаций и видоизменение уже известных химических веществ с целью изменения их свойств для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: *клик-химия, биотехнология, пептоид, химическая реакция, ДНК-микрочип, циклодекстрин.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Huisgen R. Kinetics and mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions // *Angewandte Chemie International Edition in English*. 1963. Vol. 2 (11). P. 633-645.
2. Rostovtsev V. V. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective Ligation of Azides and Terminal Alkynes // *Angewandte Chemie International Edition*. 2002. Vol. 41(14). P. 2596–2599.
3. Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides // *The Journal of Organic Chemistry*. 2002. Vol. 67(9). P. 3057–3064.
4. Vagner J., Qu H., Hruby V.J.. Peptidomimetics, a synthetic tool of drug discovery // *Current Opinion in Chemical Biology*. 2008. Vol.12. P. 292-296.
5. Bolt H., Kleijn L., Martin N., Cobb S. Synthesis of Antibacterial Nisin–Peptoid Hybrids Using Click Methodology // *Molecules*. 2018. Vol. 23. P. 1566.

6. Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future // *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1963. Vol. 2(10), P. 565–598. doi:10.1002/anie.196305651.
7. Burrows C. J., Muller J. G. Oxidative Nucleobase Modifications Leading to Strand Scission // *Chemical Reviews*. 1998. Vol. 98(3). P. 1109–1152.
8. Thyagarajan S. Selective DNA Strand Scission with Binuclear Copper Complexes: Implications for an Active $\text{Cu}_2\text{V}'\text{O}_2$ Species // *Journal of the American Chemical Society*. 2006. Vol. 128(21). P. 7003–7008.
9. Ma N., Wang Y., Zhao B., Ye W., Jiang S. The application of click chemistry in the synthesis of agents with anticancer activity // *Drug Des Devel Ther.* 2015. Vol. 9. P.1585-1599.

УДК 60:615.3

IDENTIFICATION OF THE ETIOLOGY AND DYNAMICS OF ONCOLOGICAL DISEASES IN THE REPUBLIC OF DAGESTAN AND IN SAINT PETERSBURG

Ryabinkina A.M., 3rd year student

Scientific adviser: Bobysheva T.V., senior lecturer,

Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication (SPIN-КОД: 9517-2741)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: anasasiya.ryabinkina@spcpu.ru

The purpose of the work is to identify the causes, conditions for the occurrence and dynamics of oncological diseases in the Republic of Dagestan and in St. Petersburg. Both in St. Petersburg and in the Republic of Dagestan from 2017 to 2019, there is an increase in cancer patients. The paper considers possible causes provoking oncology in these regions and provides a comparative analysis.

Keywords: *oncological diseases, cancer, statistics of oncological diseases, etiology of oncological diseases, St. Petersburg, Republic of Dagestan.*

Cancer is an active progressive pathological growth of atypical cells that replace normal tissues. All types of cancer show symptoms depending on the location of the tumor and its stage. The causes of oncological diseases can be malnutrition, genetic predisposition, papillomaviruses, hepatitis B and C, aging, ionizing radiation, unfavorable environmental conditions and bad habits. The hereditary factor in the occurrence of malignant neoplasms does not mean that cancer is inherited from generation to generation. With a history of malignant neoplasms, an increased sensitivity to exposure to certain carcinogenic agents. Pain syndromes manifest themselves in the place of oncology growth, and the general condition of the body worsens, the temperature rises slightly, appetite decreases. An important condition for effective treatment is its detection at an early stage, when cancer cells have not yet entered the blood and lymph. The leading factor determining the prognosis of a tumor is the prevalence of the latter at the time of its diagnosis. As the size of the malignant tumor increases, the probability of metastasis increases. The diagnosis of malignant neoplasms remains one of the most urgent tasks of modern medicine. Choosing the most effective diagnostic method is often difficult and contradictory. Many methods of obtaining diagnostic images of affected organs have been introduced into oncological practice.

The main methods of radiation diagnostics include:

In vivo studies:

- X-ray (including computed tomography);
- radionuclide (including single-photon and positron emission tomography);
- ultrasonic – magnetic resonance imaging (tomography);
- medical thermography. The last three methods use non-ionizing radiation sources.

In vitro studies:

- magnetic resonance spectroscopy;
- activation analysis;
- radioimmunological analysis.

The main methods of special treatment in oncology are: surgical, radiation, chemotherapeutic. These methods can be used both separately and in various combinations. The choice of the method and its effectiveness depends on the localization of the tumor, histological structure, stage, and general condition of the patient. In all cases, morphological verification of the neoplasm is mandatory, on the basis of which adequate treatment can be provided. In oncology, there are combined and complex methods. The combined method of treatment is the use of surgery with radiation therapy in any sequence. Additional methods are also used that increase the effectiveness of the main ones or help reduce the negative impact on the body. Symptomatic therapy plays an important role in the treatment of cancer patients, which consists in detoxification, adequate anesthesia and treatment of disorders resulting from the development of a tumor.

Target:

- Identification of the causes, conditions for the occurrence and dynamics of oncological diseases in the Republic of Dagestan and in St. Petersburg.

Tasks:

To study the statistics of the incidence of oncological diseases in the Republic of Dagestan and in St. Petersburg for 2017, 2018 and 2019.

To get acquainted with the dynamics of cancer risk factors in these regions.

Conduct an analysis of the studied data in each region.

To determine the possible causes of the prevalence of cancer patients in Saint- Petersburg compared to the Republic of Dagestan.

The relevance of the work is determined by the fact that according to WHO, about 12 million cases of cancer are diagnosed every year in the world. Over the past 30 years, the incidence has doubled. It is very important to correctly assess the likelihood of cancer depending on the damaging factors and their territorial location.

Main part.

Data on the incidence of oncological diseases:

In Saint- Petersburg:

- In 2017(rate per 10 000 population): 173,9. [1]
- In 2018 (rate per 10 000 population): 183,3. [2]
- In 2019 (rate per 10 000 population): 197,1. [3]

In the Republic of Dagestan:

- In 2017(rate per 10 000 population): 147,7. [4]
- In 2018(rate per 10 000 population): 148,4. [5]
- In 2019(rate per 10 000 population): 149,1. [6]

Analysis of the dynamics of the incidence of oncological diseases in Saint- Petersburg.

From 2017 to 2019, there is an increase in the number of cancer cases. This can be explained by a change in one of the risk factors of a regional nature called “The proportion of water samples from centralized water supply sources that do not meet sanitary requirements for sanitary and chemical indicators”. According to the state report, in 2017 the share of samples that did not meet the requirements was 28.0%, in 2018 – 37.7%, and in 2019 – 39.4%. [1] The share of water samples from the Gulf of Finland that do not meet sanitary requirements for sanitary and chemical indicators in 2019 increased by 3.7% compared to 2018. [3] One of the leading causes of water pollution in the Gulf of Finland is surface flushing from adjacent polluted areas during precipitation, which falls into the shallow part of the beaches. Water quality affects the structural and functional unit of the kidneys – the nephron, contaminated water can provoke kidney cancer.

The results of laboratory studies of atmospheric air conducted on the territory of Saint- Petersburg indicate that the proportion of atmospheric air samples containing chemical impurities at levels above the established hygienic standards is insignificant, but in 2019, compared with 2018, there is an increase in their number (2019 – 0.22%; 2018 – 0.05%). In 2019, the increase in the number of unsatisfactory samples is due to repair work during the warm period (from April to September 2019). [3] In the historical part of the city, due to the architectural features of the development, there is insufficient ventilation and dispersion of pollutants. Priority substances that form background pollution of atmospheric air for a long period (more than 10 years) are: suspended solids, nitrogen dioxide, benzpyrene. Exceeding the maximum permissible concentrations of suspended substances in the atmospheric air, evidence of insufficient quality cleaning of the street and road network and residential areas of the city. However, in Saint- Petersburg, measures are being implemented to withdraw transit vehicles (trucks and cars) outside the city and unload the inner-city road network.

The average annual effective dose of human ionizing radiation in 2018 was 3.87 millisieverts per year, and in 2019 it increased to 3.80 millisieverts per year. [3] This may be due to the commissioning of new generating sources of ionizing radiation in private medical organizations, as well as X-ray installations for the inspection of luggage and goods at transport infrastructure facilities. Ionizing radiation has enough energy to cause DNA damage, which can lead to the development of cancer.

An important risk factor for the development of cancer is viral hepatitis B and hepatitis C. The incidence of hepatitis B in 2018 was 0.61 per 100,000 population, and in 2019 – 0.71 per 100,000 population. [3] The age structure of patients with hepatitis B and hepatitis C is characterized by a high proportion of adults from 30 to 49 years old. This small increase in infections in 2019, combined with the above factors, may contribute to the development of cancer, as the virus genome integrates into the chromosomal DNA of the host cell, causing point mutations. With a genetic predisposition, the viral load on the body increases the likelihood of developing cancer.

Analysis of the dynamics of the incidence of oncological diseases in the Republic of Dagestan.

From 2017 to 2019, there is a trend of increasing cases of cancer. Control over the state of the soil in the Republic of Dagestan was carried out in 56 monitoring points located on the territory of schools, residential areas of populated areas and in the recreation area. In the comparative three-year dynamics, there is a tendency to worsen the qualitative indicators of soil pollution in terms of microbiological and sanitary-hygienic indicators. In 2019, there is an increase in the proportion of soil samples that do not meet hygienic standards for sanitary and chemical indicators by 1,02%. The waste management system has not yet been organized in the republic. The heads of municipal districts and urban districts do not develop general schemes for cleaning the territory, do not ensure the full implementation of their own powers in the field of waste management of production and consumption in part: organization of collection, removal, disposal, processing of household and industrial waste; organization of environmental protection measures within the boundaries of the city district, district; there is no recycling industry and a separate collection is not organized.

Gamma radiation in residential premises in 2017 amounted to 0.399 millisieverts per year, and in 2018 increased to 0.490 millisieverts per year, which could provoke oncology to people genetically predisposed to it. [2] To solve the problem of continuous

and effective monitoring of radiation safety, a unified system of information support for radiation safety of the population of the Russian Federation has been introduced, including radiation– hygienic certification and a Unified state system for recording radiation doses to the population of the Republic of Dagestan.

Comparison of cancer risk factors in Saint- Petersburg and the Republic of Dagestan.

According to the state report, the incidence of cancer in Saint- Petersburg is higher than in the Republic of Dagestan. This can be explained by a whole complex of factors, expressed to a greater extent in the northern capital. The priority social factors that form negative trends in the health status of the population of St. Petersburg include: tobacco smoking, consumption of alcoholic beverages, unbalanced diet. The sale of tobacco products per capita in 2017 amounted to 4453.4 rubles, in 2018 – 4799.1 rubles, in 2019 – 5511.3 rubles and in the Republic of Dagestan the average sale per capita is 2534.2. [6] Smoking increases the likelihood of cancer. The risk increases depending on the age of initiation, length of service, the number of cigarettes a person smokes per day. Smoking is a social problem of society, both for its smoking and non-smoking part. It is important to avoid passive smoking, to protect your health from smoking products, since the substances included in the smoke exhaled by smokers are not much safer than if a person smoked himself and took nicotine and much more that is included in a lit cigarette. Tobacco smoke from just 1 ordinary cigarette contains about 12,000 chemical compounds and substances: carbon monoxide, methanol, benzene, formaldehyde, prussic acid, nitric oxide and much more. Carcinogens (butadiene, benzene, formaldehyde, acetaldehyde, aromatic amines) and radioactive elements (polonium-210, lead-210, isotopes of caesium and radon) are the most dangerous. [7]

The ecological factor «The share of the urban population provided with high-quality drinking water from centralized water supply systems» differs for the better in the Republic of Dagestan. In dynamics for 3 years (2017-2019), there is an increase in coverage of the population of the Republic of Dagestan with centralized water supply (93,5% – 94,5% – 96,0%) respectively by year. In the republic, the sources of economic and drinking water supply are both underground and surface waters. In Saint- Petersburg in 2017, nitrosamines were found in the soil (0.02% of the proportion of samples exceeding hygienic standards). [1] Nitrosamines are systemic carcinogens with a pronounced organotropic effect, they are not detected in the soils of Dagestan.

Conclusion. The statistics of the incidence of oncological diseases in the Republic of Dagestan and in Saint-Petersburg from 2017 to 2019 and the dynamics of the main risk factors for cancer development in these regions were studied. The analysis of the studied data in each region was carried out and the possible causes of the prevalence of cancer patients in Saint-Petersburg compared with the Republic of Dagestan were determined. In both regions, in the considered time period, there is an increase in the number of cancer patients. The main risk factors for Saint-Petersburg are social factors, ionizing radiation, the incidence of hepatitis B and C, pollution of central water supply sources, the Gulf of Finland and atmospheric air. In the Republic of Dagestan, the risk factor is gamma radiation and contamination with toxic waste. The higher incidence in Saint-Petersburg is due to the predominance of factors such as soil and water pollution compared to the Republic of Dagestan. Also in Saint-Petersburg, the effect of social risk factors is more pronounced.

REFERENCES

1. Gosudarstvennyj doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Sankt-Peterburge v 2017 godu» / Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka ; Upravleniye Federalnoj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka po gorodu Sankt-Peterburgu // Upravleniye Federalnoj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka po gorodu Sankt-Peterburgu : official website – URL: <http://78.rospotrebnadzor.ru/703> (date of application: 28.02.2023). (In Russ)
2. Gosudarstvennyj doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Sankt-Peterburge v 2018 godu» / Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka ; Upravleniye Federalnoj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka po gorodu Sankt-Peterburgu // Upravleniye Federalnoj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka po gorodu Sankt-Peterburgu : official website – URL: <http://78.rospotrebnadzor.ru/703> (date of application: 28.02.2023). (In Russ)
3. Gosudarstvennyj doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Sankt-Peterburge v 2019 godu» / Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka ; Upravleniye Federalnoj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka po gorodu Sankt-Peterburgu // Upravleniye Federalnoj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka po gorodu Sankt-Peterburgu : official website – URL: <http://78.rospotrebnadzor.ru/703> (date of application: 28.02.2023). (In Russ)
4. Gosudarstvennyj doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Respublike Dagestan v 2017 godu» / Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka ; Upravleniye Federalnoj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka po Respublike Dagestan // Upravleniye Federalnoj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka po Respublike Dagestan : official website – URL: <https://05.rospotrebnadzor.ru/documents/10156/106989/Государственный+документ+2017> (date of application: 28.02.2023). (In Russ)
5. Gosudarstvennyj doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2018 godu» / Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka : official website – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053 (date of application: 28.02.2023). (In Russ)

6. Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2018 godu» / Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitелей i blagopoluchiya cheloveka : official website – URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933 (date of application: 28.02.2023). (In Russ)

SUMMARY

ВЫЯВЛЕНИЕ ЭТИОЛОГИИ И ДИНАМИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН И В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Рябинкина А.М., студ. 3 курс

Научный руководитель: **Бобышева Т.В.**, старший преподаватель,
научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации (SPIN-код: 9517-2741)
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14
E-mail: anasasiya.ryabinkina@spcru.ru

Цель работы – выявление причин, условий возникновения и динамики онкологических заболеваний в Республике Дагестан и в Санкт-Петербурге. И в Санкт-Петербурге, и в Республике Дагестан с 2017 по 2019 год наблюдается рост больных раком. В статье рассмотрены возможные причины, вызывающие онкологию в этих регионах, и проведен сравнительный анализ.

Ключевые слова: *онкологические заболевания, рак, статистика онкологических заболеваний, этиология онкологических заболеваний, Санкт-Петербург, Республика Дагестан.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2017 году» / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека ; Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу // Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу : офиц. сайт. URL: <http://78.rosпотребнадзор.ru/703> (дата обращения: 28.02.2023).
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2018 году» / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека ; Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу // Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу : офиц. сайт. URL: <http://78.rosпотребнадзор.ru/703> (дата обращения: 28.02.2023).
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2019 году» / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека ; Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу // Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу : офиц. сайт. URL: <http://78.rosпотребнадзор.ru/703> (дата обращения: 28.02.2023).
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Дагестан в 2017 году» / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека ; Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Дагестан // Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Дагестан: офиц. сайт. URL: <https://05.rosпотребнадзор.ru/documents/10156/106989/Государственный+доклад+2017> (дата обращения: 28.02.2023).
5. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году» / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: офиц. сайт. URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053 (дата обращения: 28.02.2023).
6. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году» / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: офиц. сайт. URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933 (дата обращения: 28.02.2023).

УДК 66.011

DISSOLUTION OF MONODISPERSE OLANZAPINE PARTICLES IN ETHANOL

Savvi K.I., 1st year Master student (ORCID: 0000-0003-3577-1780, Researcher ID: H MV-6461-2023)

Scientific adviser: Efimova A.A., senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: H LV-9071-2023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: kristina.savvi@spcpcu.ru

Based on the mathematical model of mass dissolution of olanzapine monodisperse particles, the time of dissolution of the technical substance in ethanol was calculated. It has been shown that during recrystallization after loading olanzapine, exposure to stirring is necessary for its complete dissolution. Recommendations on the duration of dissolution are given. Also shown are various solubility curves for olanzapine at different temperatures in coordinates of particle diameter and dissolution time.

Keywords: *recrystallization, dissolution, olanzapine, antipsychotic drug, dissolution curve.*

The relevance of the study is that at present in connection with the problems of import substitution in the pharmaceutical industry there is a need for new technologies for obtaining a number of substances, including olanzapine [1], which is used to treat some psychiatric disorders. In this connection it is necessary to develop domestic regulations for its production.

Olanzapine is an antipsychotic drug similar in structure and effect to clozapine [2]. It has a wide range of psychopharmacological effects and has an antidepressant effect.

It is used to treat different disorders:

- the treatment of schizophrenia. Olanzapine is effective in maintaining clinical improvement as part of ongoing therapy in patients with schizophrenia responding to initial treatment;
- the treatment of a moderate to severe manic episode;
- to prevent relapse in patients with bipolar disorder in whom it has been effective in treating the manic phase;
- the reapeutically resistant depression.

Recrystallization is widely used for the preparation of pharmacopoeial substances. In the initial step of this complex multi-step process, the technical product must be dissolved in a suitable solvent. The dissolution process is not instantaneous, but takes place over a period of time. In the next stage, the adsorption of impurities and by-products occurs, and the sorbent should be added only after the dissolution process is complete.

The purpose of this work is to calculate the duration of dissolution of olanzapine in ethanol during its recrystallization.

The objectives of this work are:

- Determining the dissolution time of olanzapine
- Making a curve of its solubility

Materials and Methods. The object of the study was technical olanzapine. The dissolution process was calculated based on the mathematical model of periodic mass dissolution of monodisperse particles. [3]

The material balance of the periodic mass dissolution process is written as follows:

$$M_0 - M = V(c - c_0) \quad (1)$$

where M_0 , M – mass of solid phase at the beginning of dissolution and current, V – volume of solution, c_0 , c – concentration of dissolved substance initial and current, kg/m^3 .

From the material balance (1) we can determine the concentration c :

$$c = c_0 + \frac{M_0 - M}{V} = c_0 + \frac{M_0}{V} \left(1 - \frac{M}{M_0} \right) \quad (2)$$

If the number of dissolving particles does not change, then for monodisperse particles: $M = mN$, $M_0 = m_0N$, where N is the number of particles.

In this case we can write down:

$$\frac{M}{M_0} = \frac{mN}{m_0N} = \left(\frac{r}{r_0} \right)^3 \quad (3)$$

Substituting (3) into equation (2), we obtain an expression linking the calculated current concentration with and the radius of the dissolving particle:

$$c = c_0 + \frac{M_0 - M}{V} = c_0 + \frac{M_0}{V} \left[1 - \left(\frac{r}{r_0} \right)^3 \right] \quad (4)$$

Let the limiting stage is the diffusion withdrawal of dissolved substance. In this case for each individual particle, the equation is valid:

$$-\frac{dr}{\beta(r)} = \frac{\Delta c}{\rho_q} d\tau \quad (5)$$

Here $c = c^* - c$. In the dissolution process is not a constant value. Let us represent (5) in the form:

$$-\rho_q \frac{dr}{\beta(r)(c^*-c)} = d\tau \quad (6)$$

and replace the current concentration with according to expression (4):

$$\rho_q \frac{dr}{\beta(r) \left[c^* - c - \frac{M_0}{V} \left(1 - \left(\frac{r}{r_0} \right)^3 \right) \right]} = d\tau \quad (7)$$

To calculate the dissolution time, integrate the obtained expression. The time of complete dissolution occurs when $r = 0$:

$$\tau_{\max} = \rho_q \int_0^{r_0} \frac{dr}{\beta(r) \left[c^* - c - \frac{M_0}{V} \left(1 - \left(\frac{r}{r_0} \right)^3 \right) \right]} \quad (8)$$

Data on the mass transfer intensity for calculating the mass transfer coefficient are presented in the form of correlation relations [4]. Solubility of olanzapine in ethanol was taken from. [5] Diffusion coefficient of olanzapine in ethanol was calculated according to the method. [6]

The calculations were performed in the MathCad environment. The integral (6) was calculated for olanzapine particles of different equivalent diameters.

Results and discussion. The results obtained are graphically presented in Figure 1.

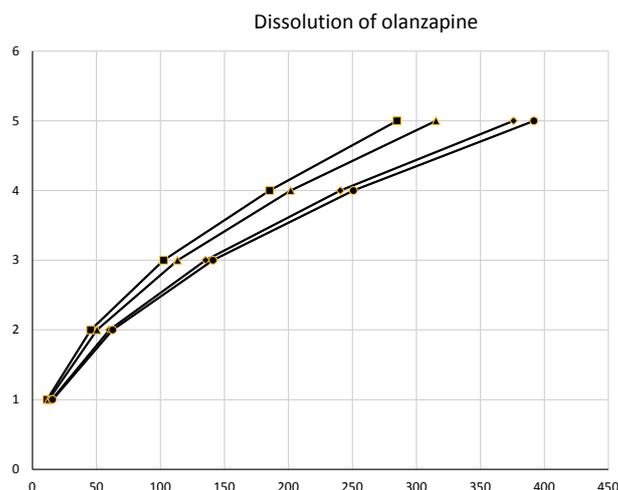


Figure 1: Dependence of dissolution time of olanzapine in ethanol as a function of particle diameter at: 1 – 75°C, 2 – 70°C, 3 – 65°C, 4 – 60°C

It follows from the graph that the dissolution time is generally short. In addition, the dissolution time increases with increasing particle size. It seems that for complete dissolution of olanzapine in ethanol, an agitation exposure is necessary. The agitation should be done with some extra time compared to the calculated time. For a maximum-sized particle with twice the time margin, the exposure time will be 10 minutes. An additional experimental study is needed to verify dissolution in the kinetic mode.

Conclusion. Based on a mathematical model of mass dissolution of monodisperse particles of olanzapine, we calculated the dissolution time of the technical substance in ethanol. It follows from the calculations that after loading olanzapine it is necessary to wait under stirring for its complete dissolution. The duration of the exposure should be at least 10 minutes.

It follows from the graph that the dissolution time is generally short.

In addition, the dissolution time increases with increasing particle size. With a particle diameter of less than 2-3 mm, the effect of temperature is not significant. And for larger particles, temperature has a greater effect, so when the temperature increases from 60°C to 75°C, the dissolution rate increases by more than 25% of the total dissolution time.

The limiting factor of the dissolution process is the size of olanzapine particles.

REFERENCES

1. Mesar T., Tsopar A., Sturm H., Ludescher I. LEK PHARMACEUTICALS D.D. Synthesis of 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10h-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine and its salts. Patent No. 2435775 RF, 2006136524/04. Appl. 17.03.2005. Publ. 27.04.2008. Bull. No. 34.

- Sridhar B., Ravikumar K. Crystal structure of olanzapinium benzoate (1:1) // Journal of Structural Chemistry. 2007. Vol. 48(1). P. 194-198.
- New reference book for chemists and technologists. Processes and apparatuses of chemical technologies. Part I. St. Petersburg: ANO NPO «Professional», 2004. 848 p. ; Part II – St. Petersburg: ANO NPO «Professional», 2006. 916 p. (in Russ)
- Braginsky L. N., Begachev V. I., Barabash V. I. Mixing in liquid media: physical foundations and engineering methods of calculation. Leningrad: Chemistry, 1984. 336 p. (in Russ)
- Mesoscopic Solute-Rich Clusters in Olanzapine Solutions / M. Warzecha, M. S. Safari, A. J. Florence, Pe. G. Vekilov // Crystal growth and design. 2017. Vol. 17 (12). P. 6668-6676
- Reid R., Prausnitz J., Sherwood T. Properties of gases and liquids. 3rd ed., revised. and additional. Leningrad: Chemistry, 1982. 592p. (in Russ)

SUMMARY

РАСТВОРЕНИЕ МОНОДИСПЕРСНЫХ ЧАСТИЦ ОЛАНЗАПИНА В ЭТАНОЛЕ

Савви К.И., магистрант 1 года обучения (ORCID: 0000-0003-3577-1780, Researcher ID: HNV-6461-2023)

Научный руководитель: **Ефимова А.А.**, старший преподаватель Научно-образовательного центра иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: kristina.savvi@spcpcu.ru

На основе математической модели массового растворения монодисперсных частиц оланзапина, проведен расчет времени растворения технической субстанции в этаноле. Показано, что при перекристаллизации после загрузки оланзапина необходима выдержка при перемешивании для его полного растворения. Даны рекомендации по продолжительности растворения. Также приведены различные кривые растворимости оланзапина при разных температурах в координатах диаметр частицы и время растворения.

Ключевые слова: перекристаллизация, растворение, оланзапин, антипсихотический препарат, кривая растворения.

ЛИТЕРАТУРА

- Mesar T., Tsopar A., Sturm H., Ludescher I. LEK PHARMACEUTICALS D.D. Synthesis of 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10h-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine and its salts. Patent No. 2435775 RF, 2006136524/04. Appl. 17.03.2005. Publ. 27.04.2008. Bull. No. 34.
- Sridhar B., Ravikumar K. Crystal structure of olanzapinium benzoate (1:1) // Journal of Structural Chemistry. 2007. Vol. 48(1). P. 194-198.
- Новый справочник химика и технолога. Процессы и аппараты химических технологий. Ч. I. Санкт-Петербург: АНО НПО «Профессионал», 2004. 848 с. ; Ч. II. Санкт-Петербург: АНО НПО «Профессионал», 2006. 916 с.
- Брагинский Л. Н., Бегачев В. И., Барабаш В. И. Перемешивание в жидких средах: физические основы и инженерные методы расчета. Ленинград: Химия, 1984. 336 с.
- Mesoscopic Solute-Rich Clusters in Olanzapine Solutions / M. Warzecha, M. S. Safari, A. J. Florence, Pe. G. Vekilov // Crystal growth and design. 2017. Vol. 17 (12). P. 6668-6676
- Рид Р., Праусниц Дж., Шервуд Т. Свойства газов и жидкостей. 3-е изд., перераб. и доп. Ленинград: Химия, 1982. 592 с.

УДК 61:615.31

TECHNOLOGY OF PRODUCTION OF LYOPHILIZATES ON THE EXAMPLE OF «SUPEROXIDE DISMUTASE», LYOPHILIZATE FOR THE PREPARATION OF A SOLUTION FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF 5 MILLION UNITS IN VIALS

Savinkova A.A., 1st year Master student, **Aleshechkina Y.A.**, 1st year Master student

Scientific adviser: **Kaukhova I.E.**, Professor of the Faculty of PTLP, Doctor of Pharm. Sc.

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: anna.savinkova@spcpcu.ru, yuliya.aleshechkina@spcpcu.ru

This article discusses the production technology of the drug «Superoxide Dismutase», a lyophilizate for the preparation of a solution for intravenous administration with an activity of 5 million units in vials.

Keywords: Rheumatoid arthritis, superoxide dismutase, lyophilisates, lyophilisate production, production technology, freeze dryer, GMP standards.

Rheumatoid arthritis is an autoimmune inflammatory disease of unknown etiology and is the most common connective tissue disease affecting patients over 70 years of age. Since there is no cure for this disease, there is still an urgent need for a therapeutic agent that can prevent the progression of the disease and support the patient's condition after surgery. Rheumatoid arthritis is

characterized by infiltration of the affected joints by «immune» blood cells, mainly neutrophils, macrophages and dendritic cells. In response to activation, these cells begin producing reactive oxygen species (hereinafter referred to as ROS), which are released in huge quantities into the surrounding tissues. If the antioxidant protection is overcome, the resulting oxidative stress can cause the destruction of the affected components of the joint, such as synovial fluid, cartilage and lipids. One of the approaches to reducing oxidative stress is the use of antioxidants as therapeutic agents.

The most common ROS formed during the inflammatory process are superoxide radicals. Given the important role of the superoxide radical, the enzyme superoxide dismutase (hereinafter referred to as SOD) is of great interest as a therapeutic agent for rheumatoid arthritis, which absorbs the resulting free radicals. However, the main limitation of the therapeutic use of SOD is its rapid removal from the bloodstream through the kidneys with a plasma half-life of 6 minutes. To improve the therapeutic activity of the enzyme and increase the half-life, the enzyme can be covalently conjugated with glycine. Covalent binding of enzymes to polymers or small molecules has been proven to increase stability and their retention time in the bloodstream. [1]

The production of this drug is currently relevant, since SOD is a very important antioxidant protection against oxidative stress in the body. The prospects for the development and use of drugs containing SOD are generally recognized. Numerous experimental and clinical studies have demonstrated a positive effect of the use of SOD in patients with extensive burns, mechanical injuries, nerve tissue damage, respiratory distress syndrome, infectious and toxic liver lesions, as well as post-ischemic reperfusion injuries of internal organs and limbs.

The aim of the study is to develop a technology for the production of lyophilizates using the example of «Superoxide dismutase», a lyophilizate for the preparation of a solution for intravenous administration of 5 million units in vials.

To achieve this goal, you need to perform the following tasks:

1. Choose the appropriate sterilization option for the drug;
2. Describe the stages of the freeze-drying process;
3. Highlight the advantages and disadvantages of lyophilization;
4. To justify the choice of closures and vials.

Medications that are delivered parenterally present an increased risk of infection and harm to the body. To ensure the safety of patients, it is necessary to create the necessary conditions of sterility. Currently, there are 2 approaches by which a high level of sterility can be achieved:

1. Production with final sterilization.

This method is the most common, however, many materials of biological origin, such as mRNA and proteins, do not withstand sterilization conditions and will irreversibly denature under the influence of high temperatures. For such unstable materials, aseptic treatment is used.

2. Production under aseptic conditions.

Aseptic treatment is a method that allows you to produce a product that is free of bacteria, without subjecting the product to final sterilization. Production under aseptic conditions allows to preserve the effectiveness and safety of the drug. Ensuring sterility is a non-trivial task and its non-fulfillment can have catastrophic, even life-threatening consequences for the patient.

There are three options for aseptic execution of production:

- Creating rooms with the ISO 4.8 cleanliness class;
- The use of isolation technologies;
- The use of barrier systems.

The organization of rooms of the ISO 4.8 purity class requires large capital and operational costs, especially for air preparation, therefore, more and more attention has now been paid to the use of insulators and a barrier system of limited access – RABS. The main advantage of isolation technology is that it eliminates the main source of contamination – direct contact of employees with the product, whose access is possible only with the help of «glove» technologies.

As a rule, when using insulators, a higher level of sterility guarantee (SAL) is achieved. In addition, insulators can be placed in a Class C environment, which does not require rooms with a higher class of cleanliness. While RABS requires a higher level of air classification, additional airlocks are needed and stricter requirements are imposed on clothing and personnel. Insulators may be the best choice for new construction, because: it will be possible to achieve a higher SAL, work in a clean class C room, have lower operating costs due to the smaller size of clean rooms and less clothing requirements. However, insulators require higher initial investments in the cost of equipment. RABS will be best suited for upgrading existing equipment already in a clean room of Class A cleanliness. Compared to RABS, which is sterilized together with the room, the insulator has a built-in sterilization system (SIP), which gives significant advantages. As a result, the aseptic zone inside the isolation chamber is reduced, disinfection can occur faster, and the disinfection cycle can be validated.

Since the active substance in the preparation «Superoxide Dismutase» is an enzyme, the use of final sterilization is impossible for the reason that any proteins are denatured under the influence of high temperatures. In this case, this will lead to a loss of pharmacological activity, a change in composition and the appearance of new adverse reactions. It is also worth noting that protein structures are usually not compatible with other sterilization methods, for example, radiation.

The solution is prepared in an AISI 316L stainless steel reactor with a jacket and a magnetic stirrer, with load cells built into the supports, equipped with Cleaning-In-Place (CIP) and Sterilization-In-Place (SIP) systems. The advantage of the magnetic stirrer is that there is no contact between the sterile inner part of the reactor vessel and the non-sterile part of the stirrer outside, which reduces the risk of contamination associated with the mechanical seal of the shaft-driven stirrer.

Recently, there has been a tendency to use automatic lines that have obvious advantages over equipment designed to perform only one operation. [2] Such flow-automated lines allow:

- Almost completely eliminate human physical labor by using devices, automata and machines combined with an automatic means of transporting labor items and automating the production process [3];
- Minimize or exclude the presence of personnel in production facilities [3];
- Reduce the area of clean zones and, accordingly, production costs.

Taking into account the above, for the production of the drug «Superoxide Dismutase», an automatic line in an insulator design was selected, which consists of the following components: a bottle washing machine, a depyrogenation tunnel for sterilizing vials, a filling machine and pre-capping vials with rubber stoppers, a freeze dryer integrated with an automatic system for loading and unloading vials, as well as a machine for rolling. Further, the vials with the help of a tunnel-type connection (mouse hole) get into the inspection room, where leakproofness, mechanical inclusions and cosmetic defects are checked.

One of the effective ways to increase the stability of low-resistant and thermolabile medicinal substances is lyophilization. [4] Lyophilizate (powder-lyophilizate, tablets-lyophilizates) is a solid powder form or porous mass obtained by lyophilization of drugs of liquid or soft consistency. [5]

Advantages of this type of drying:

- Absence of exposure to high temperatures on the drug;
- Preservation of the dispersed phase of the drug;
- Lyophilizates, when dissolved, restore their original properties;
- It is possible to seal the bottles hermetically with stoppers in an inert atmosphere.

Disadvantages of this type of drying:

- Expensive equipment;
- Duration of the process;
- The need to freeze the solution.

Factors affecting the speed of freeze drying:

1. The driving force of lyophilization is the difference in the partial pressures of water above the sample and above the condenser. The greater the pressure difference, the faster the freeze drying process goes.
2. The amount of vacuum at which the lyophilization process takes place. The vacuum value is 25-30% of the water vapor pressure over the sample at the sublimation temperature. Too deep a vacuum does not accelerate, but slows down the drying process.
3. Frozen product structure, porosity.
4. Efficiency of heat supply to the product. Since the freeze drying process is an endothermic process that absorbs heat from the outside, it is necessary to ensure a balance of heat supply and heat removal in order to create an equilibrium.

The freeze drying cycle consists of three stages:

Stage I. Freezing. During this stage, the dried material becomes solid at low temperatures. The efficiency of the entire process and the structure of the product after the freeze drying process is determined by the freezing stage. To optimize the lyophilization process, it is necessary to control the following parameters:

- The freezing speed. It is a direct factor that affects the shape and size of crystals. At a cooling rate from 0.5 °C/min to 1.5 °C/min, the crystals will have a hexagonal shape and a large size, whereas at a speed of more than 1.5 °C/min, small crystals with a dendritic or spherulite shape are obtained. Large crystals contribute to a faster course of the primary drying process, i.e. the removal of free moisture. For effective secondary drying, on the contrary, it is better to have a large specific surface area obtained with small crystals.
- Freezing time. If the temperature below the eutectic is not reached during freezing, then the phenomenon of «bloating» of the unfrozen part of the solution may occur at the stage of primary drying.
- The holding time of the product until complete freezing. Exposure, in another way, thermal cycling, allows to increase the speed of the primary drying process, as well as to form homogeneous crystals by bringing amorphous substances (for example, glycine) into a crystalline state.

Stage II. Primary drying. At this stage, free moisture is removed from the frozen material by increasing the temperature in the chamber and applying a vacuum. This stage is the longest. To reduce the time of primary drying, the process must be carried out at the highest possible temperature, not exceeding the eutectic temperature (for crystalline substances) and the glass transition temperature (for amorphous substances) in order to avoid the formation of a «collapse» – destruction of the lyophilizate structure, which can cause inactivation of thermolabile substances (Figure 1.b). Correctly selected process parameters make it possible to obtain a qualitatively dried lyophilizate (Figure 1.a).



Figure 1.a. Vials with properly dried lyophilizate [6]



Figure 1.b. Bottles with marriage [6]

Stage III. Secondary drying. The final stage of the lyophilization process, as a rule, takes no more than 10% of the entire time of lyophilization drying. This stage begins after the formation of a plateau on the diagram of two pressure sensors – pirani and baratron (Figure 3.3). In the process of secondary drying, partially absorbed water is removed. The residual moisture content of the product directly affects its stability. The value of the required residual moisture should be determined experimentally for each product. Excessive removal of moisture can lead to irreversible denaturation of the product. This stage is the most «traumatic» for a biologically active drug. Sampling for residual moisture can be carried out without interrupting the process using the «Sample thief» system. The determination of water in the selected samples is usually carried out by the Karl Fischer method in accordance with the OFS.1.2.3.0002.15 «Definition of water». [5]

The composition of lyophilizates directly affects the stability and activity of the active substance. The right choice of composition should be one of the directions in optimizing production.

For the production of the drug «Superoxide Dismutase», lyophilization is the only possible way to obtain. When drying by sublimation, conditions are created under which substances undergo minimal chemical transformations, thereby reducing the number of destabilizing factors and increasing the stability and quality of the drug. [3]

As the primary packaging, glass vials were selected, capped with a stopper made of brombutyl rubber, compressed aluminum caps.

Primary packaging plays an important role in the lyophilization process. Borosilicate glass of the NS-3 brand is most often used as a material for the production of vials. Polymer materials are a promising option for parenteral dosage forms, however, from the point of view of thermal conductivity, glass has a higher coefficient of thermal conductivity, which means that the rate of heat transfer from the material to the solution will be higher. Compared with polymer materials, glass has a number of advantages: high hygiene and transparency, chemical inertia, resistance to compression, high aesthetic properties and ease of identification of containers in waste. [3]

To ensure an effective lyophilization process, a suitable bottle capping system is required. The integrity of the capping is crucial to maintain the stability and sterility of the drug throughout the shelf life. In the manufacture of a freeze-dried preparation, immediately after the freeze-drying process is completed, the plug acts as the only insulation protecting the preparation during its transportation from the dryer chamber to the seaming unit. There are several different designs of sublimation rubber plugs: common designs are the «needle» type (with one vent), the «two-legged» type (with two vents) and cruciform (with four vents). Most often, «needle» type plugs are used in the production of lyophilizates. In the process of lyophilization after freezing of the drug, ice crystals sublimate through the hole(s) in the cork. It was proved that the rate of moisture transfer from the vial increased as the cross-sectional area of the vent increased. However, as the area of the ventilation hole approached 6-10 mm² and the temperature in the chamber ranged from 0 to 25 °C, the speed dropped. As a result, it becomes clear that under normal conditions, as indicated above, the number of holes on the plug does not affect the sublimation rate, since the hole size usually already exceeds 10 mm². At the end of the lyophilization cycle, the stoppers are completely pressed into the vials using shelves in the lyophilizer chamber, as shown in Figure 2.

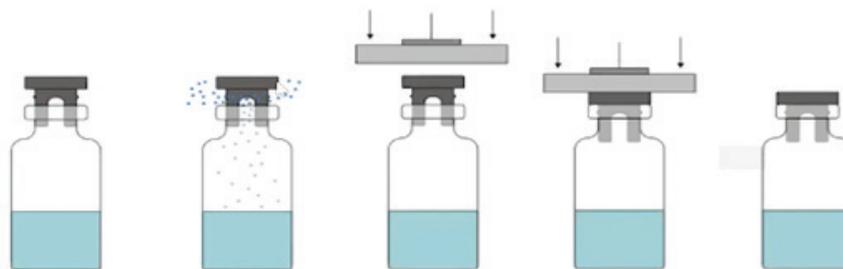


Figure 2. The principle of bottle capping in a freeze dryer [6]

Maintaining the stability of a lyophilized drug during its shelf life may be difficult for moisture-sensitive drugs, especially if the cork material selected for the primary insulation system allows moisture vapors to migrate into the drug. Moisture can get into the cork material during the washing and sterilization processes, while the rubber stopper behaves like a sponge, it can absorb and, subsequently, release moisture. Each rubber formulation has its own equilibrium humidity under certain conditions, and the environment also affects the final ingress of moisture into the vials. The least moisture-absorbing ability is possessed by plugs made of brombutyl rubber, which was chosen as the material.

After capping the vials, sealing with aluminum caps is used as sealing. The aluminum cap has a simple design, high adaptability, good sealing effect and low cost. With an aluminum cap, the shelf life of the product will be longer because aluminum has good oxidation resistance.

Conclusion. In this article, the technology for the production of the drug «Superoxide Dismutase», a lyophilizate for the preparation of a solution for intravenous administration with an activity of 5 million mg was developed. ED in vials, taking into account the individual physico-chemical properties of active and auxiliary substances, dosage, speed and nature of the release of the active substance.

The chosen method for production is definitely difficult, since it requires careful planning, specially trained personnel, specialized premises and equipment. But it is worth noting once again that this is the only optimal method of production of this drug in accordance with the requirements of GMP standards.

REFERENCES

1. Maksimenko A. V. Approximation of the research of pharmacological enzymes of a new generation to clinical practice // *Cardiological Bulletin*. 2018. Vol. 13(4). P. 41-49. (in Russ)
2. Shakhmardanova S. A., Gulevskaya O. N., Seletskaya V. V., Zelenskaya A. V., Khananashvili Ya. A., Nefedov D. A., Galenko-Yaroshevsky P. A. Antioxidants: classification, pharmacotherapeutic properties, use in practical medicine // *Journal of Fundamental Medicine and Biology*. 2016. N.3. P. 4-15 (in Russ)
3. Industrial technology of medicines: in 2 volumes. Volume 1: student for students of higher educational institutions / V. I. Chueshov, A. I. Zaitsev [et al. Kharkiv: NFAU publishing house; MTK-Book, 2002. 560 p.
4. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2. Moscow, 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (Accessed: 22.02.2023). (in Russ)
5. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 1. Moscow, 2018. Available at: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/> (Accessed: 22.02.2023). (in Russ)
6. Seminar «Lyophilic drying of substances. Development of lyophilization regimes and ways to optimize them». Available at: <https://youtu.be/opFMKBWzYtk> (Accessed: 22.02.2023). (in Russ)

SUMMARY

**ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛИОФИЛИЗАТОВ
НА ПРИМЕРЕ «СУПЕРОКСИДИДСМУТАЗЫ», ЛИОФИЛИЗАТА ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ
РАСТВОРА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ 5 МЛН ЕД ВО ФЛАКОНАХ**

Савинкова А.А., маг. 1 года обучения, Алешечкина Ю.А., маг. 1 года обучения
Научный руководитель: Каухова И.Е., профессор каф. ПТЛП, доктор фарм.н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: anna.savinkova@spcru.ru, yuliya.aleshechkina@spcru.ru

В данной статье рассматривается технология производства лекарственного препарата «Супероксиддисмутаза», лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения с активностью 5 млн ЕД во флаконах.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, супероксиддисмутаза, лиофилизат, производство лиофилизата, технология производства, сублимационная сушилка, стандарты GMP.

ЛИТЕРАТУРА

1. Максименко А. В. Приближение исследований фармакологических ферментов нового поколения к клинической практике // *Кардиологический вестник*. 2018. Т. 13. N 4. С. 41-49.
2. Шахмарданова С. А., Гулевская О. Н., Селецкая В. В., Зеленская А. В., Хананашвили Я. А., Неведов Д. А., Галенко-Ярошевский П. А. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016. N 3. С. 4-15.
3. Промышленная технология лекарств: в 2-х томах. Том 1: учебник для студентов высших учебных заведений / В. И. Чуешов, А. И. Зайцев [и др.]. Харьков: издание НФАУ; МТК-Книга, 2002. 560 с.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Том II. Москва, 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/> (дата обращения: 22.02.2023)
5. Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Том I. Москва, 2018. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/> (дата обращения: 22.02.2023)
6. Семинар «Лиофильная сушка веществ. Разработка режимов лиофилизации и пути их оптимизации». – URL: <https://youtu.be/opFMKBWzYtk> (дата обращения: 16.06.2022)

УДК 61:614:614,4

**DETERMINATION OF THE INFLUENCE OF DIFFERENT DISINFECTANTS
ON SPORO-FORMING AND NON-SPORE-FORMING BACTERIA**

Tikhomirov V.A., Kochnova A.A., Muraveva N.A., 2nd year students

Scientific adviser: Efimova A.A., senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication
(ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation
E-mail: vyacheslav.tikhomirov@spcru.ru

Disinfectants and antiseptics have been actively used by mankind since the beginning of the pandemic of a new coronavirus infection in 2020. Antiseptics and disinfectants are of great importance in medical practice and people's daily lives. During a pandemic, we need them to keep us healthy and safe. Currently, there are a huge number of different disinfectants. We are interested

in the relevance of using certain disinfectants to combat microorganisms. Today, due to the difficult epidemiological situation in Russia and the world, it is difficult to imagine your life without the treatment of premises with disinfectants.

Keywords: *disinfectants, antiseptics, prevention, coronavirus, microbiology, bacteria.*

The relevance of the work lies in the fact that a special role in the rehabilitation of environmental objects, where pathogenic and conditionally pathogenic microflora enters, is decisive in preventing the spread of bacterial strains in order to avoid infectious diseases. Once in the external environment, pathogenic microorganisms survive for a long time in it, thereby maintaining foci of infection.

The goal is to analyze the effect of various substances that make up disinfectants and find out which of the listed names of bactericidal agents best cope with the task, as well as to identify the most effective disinfectants.

To achieve **the goal** of the work, the following tasks were set:

1. To study the role of antiseptics and disinfectants used in the prevention of the spread of infectious diseases;
2. To study the effect of antiseptics and disinfectants on the example of bacterial strains used in the prevention of the spread of infectious diseases;

3. Give a comparative description of antiseptics and disinfectants used in the prevention of the spread of infectious diseases.

Research methods: analysis of microorganisms in a microbiological laboratory, analysis of textbooks and scientific articles.

Disinfection is a method of destroying microorganisms in (on) environmental objects using chemicals or physical factors. Disinfection is carried out in the conditions of different types of industries (drugs, foodstuffs) and medical institutions. [1] The purpose of industrial (industrial) disinfection is to ensure the microbiological purity of the finished product and production facilities, and medical disinfection is to prevent the spread and transmission of microorganisms – pathogens of infectious diseases. Disinfections are subjected to: surfaces of rooms, air, as well as equipment, technological clothing.

Substances used as antiseptics and disinfectants must meet the following basic requirements:

- 1) a wide antimicrobial spectrum of action;
- 2) non-toxicity for personnel;
- 3) good solubility in water.

There are many substances that can be used as the basis of a disinfectant, but we decided to choose the most popular: ethyl alcohol 70%, hydrogen peroxide 3%, hydrogen peroxide 6%, HGB (chlorhexidine bigluconate). [2]

Sample preparation:

1) Preparation of a suspension of the studied culture (*Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*) according to the turbidity standard (1 billion cells/ml). To do this, a small amount of culture biomass is aseptically added to a test tube with 4-5 ml of sterile saline with a microbiological loop, evenly distributed in this volume, and the turbidity of the resulting suspension is compared with the turbidity of the bacterial turbidity standard; in case of insufficient or excessive concentration of cells, biomass or physiological solution is added to the suspension, respectively.

2) The resulting suspension is sterilely poured into 3 tubes: the first tube (1-2 ml of suspension) is heated at 80°C for 20 minutes, the second tube (1-2 ml) is boiled at 100°C, the third tube (0.5 ml) is placed in a refrigerator (0°C) for 20 min. After that, each test tube is streaked onto the corresponding sector of the Petri dish with MPA (meat peptone agar); the initial suspension is sown on the control sector.

3) 0.2 ml (2-3 drops) of the prepared suspension is placed in test tubes with 1.8 ml of an antiseptic and disinfectant solution (the name and concentration of antiseptics and disinfectants must be recorded), the time of introduction of the suspension is noted and seeding is done with strokes after an exposure of 1 min, 5 min and 10 min on the corresponding sectors of the Petri dish with MPA.

4) After inoculation, Petri dishes are placed in a thermostat at a temperature of 37°C for 24 hours. [3]

After that, we received Petri dishes with microorganism cultures after appropriate exposure. It is necessary to determine the effectiveness of the action of physical and chemical factors according to the results of crops, arrange the results in the form of a table and draw the appropriate conclusions: on the effectiveness of the action of antiseptics and disinfectants, on the resistance of various microorganisms to temperatures. The scheme of the experiment is shown in Figure 1. Figures 2 and 3 also show the effect of antiseptic and disinfectant substances on *E. Coli*. and *B. subtilis*. The names of the influencing chemical, thermal factors and the exposure time are indicated on the sectors of the Petri dishes.

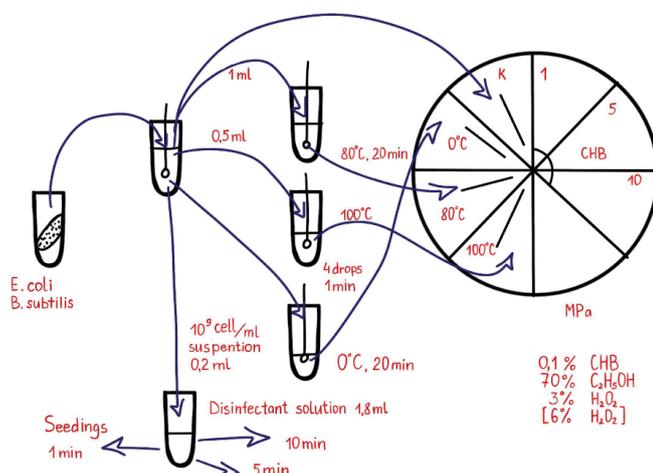


Figure 1. Scheme of the experiment

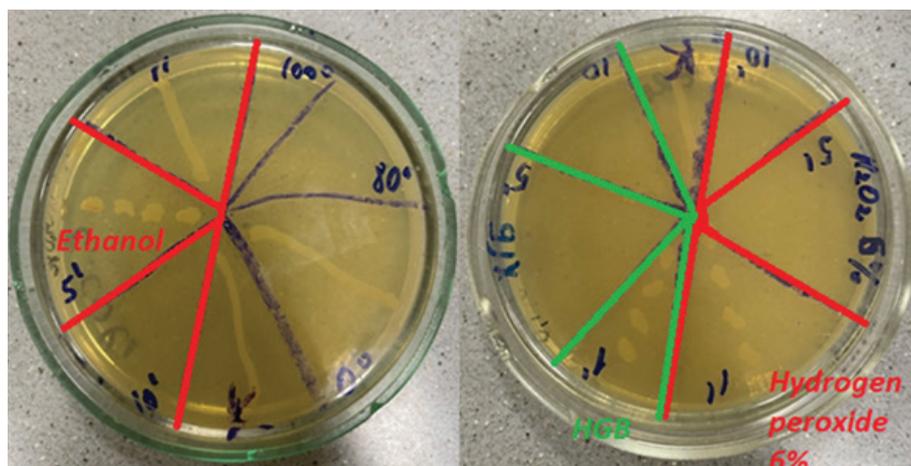


Figure 2. Effect of antiseptic and disinfectant agents on *E. coli*

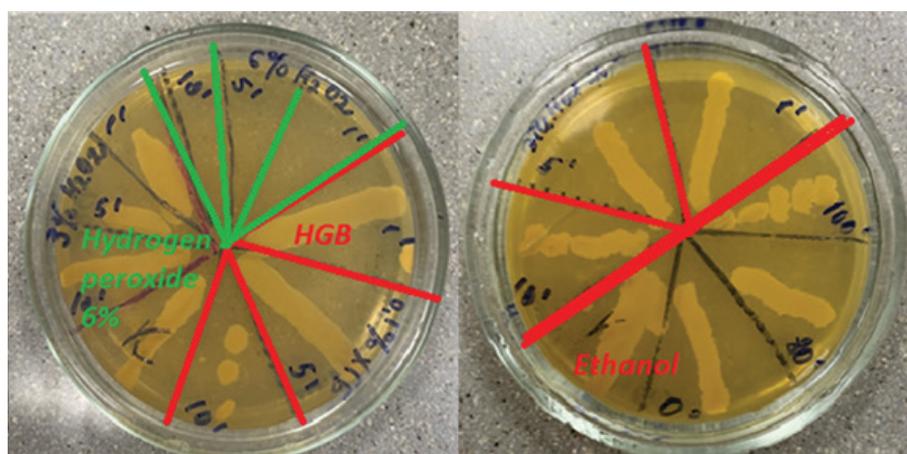


Figure 3. Effect of antiseptic and disinfectant agents on *B. subtilis*

Based on experience, we see that ethyl alcohol has a detrimental effect on *E. Coli* only after 10 minutes, HGB (chlorhexidine bigluconate) after 5 minutes, which is reflected in table 1.

The spore-forming *B. subtilis* is only affected by hydrogen peroxide at a concentration of 6% [Table 1].

Table 1 – The effect of various disinfectants on spore-forming and non-spore-forming bacteria [4]

Culture:	Influence of disinfectants									Control
	Ethanol, 70%			HGB			6% hydrogen peroxide			
	Holding time, min									
	1	5	10	1	5	10	1	5	10	
<i>Bacillus subtilis</i>	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
<i>Escherichia coli</i>	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+

Conclusion. Thus, it can be concluded that an effective way to combat spore-forming and, even more so, non-spore-forming bacteria is the effect of hydrogen peroxide at a concentration of 6% due to the initiation of the dissociation of microbial ribosomes into subunits and disruption of the DNA structure. Therefore, it is much more effective to use disinfectants based on 6% hydrogen peroxide.

REFERENCES

1. National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N. F. Gamaleya. Available at: <https://gamaleya.org/> (Accessed: 20.01.2023). (in Russ)
2. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology / Editor-in-Chief G. M. Garrity. N.Y.: Springer, 2001–2003, Vol. 1–5.
3. Miner N., Harris V., Ebron T., Cao T. D. Sporicidal activity of disinfectants as one possible cause for bacteria in patient-ready endoscopes // *Gastroenterol Nurs.* 2007. Vol. 30(4). P. 285-90. doi: 10.1097/01.SGA.0000287201.98483.43.
4. Microbius: russian microbiological portal. Available at: <https://microbius.ru/> (Accessed: 20.01.2023). (in Russ)

SUMMARY

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДЕЗИНФЕКТАНТОВ
НА СПОРООБРАЗУЮЩИЕ И НЕСПОРООБРАЗУЮЩИЕ БАКТЕРИИ**

Тихомиров В.А., студ. 2 курса, **Кочнова А.А.**, студ. 2 курса, **Муравьева Н.А.**, студ. 2 курса

Научный руководитель: **Ефимова А.А.**, старший преподаватель, научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: vyacheslav.tihomirov@spcpcu.ru.

Дезинфицирующие и антисептические средства активно используются человечеством с начала пандемии новой коронавирусной инфекции в 2020 году. Антисептики и дезинфектанты имеют большое значение в медицинской практике и повседневной жизни людей. Во время пандемии они необходимы нам для поддержания нашего здоровья и безопасности. В настоящее время существует огромное количество различных дезинфектантов. Нас интересует актуальность использования тех или иных дезинфектантов для борьбы с микроорганизмами. Сегодня в связи со сложной эпидемиологической обстановкой в России и мире сложно представить свою жизнь без обработки помещений дезинфектантами.

Ключевые слова: *дезинфектанты, антисептики, профилактика, коронавирус, микробиология, бактерии.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи URL: <https://gamaleya.org/> (дата обращения: 20.01.2023)
2. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology / Editor-in-Chief G. M. Garrity. N.Y.: Springer, 2001–2003, Vol. 1–5.
3. Miner N., Harris V., Ebron T., Cao T. D. Sporicidal activity of disinfectants as one possible cause for bacteria in patient-ready endoscopes // Gastroenterol Nurs. 2007. Vol. 30(4). P. 285-90. doi: 10.1097/01.SGA.0000287201.98483.43.
4. Microbius: российский микробиологический портал URL: <https://microbius.ru/> (дата обращения: 20.01.2023)

УДК 61.615.31

APPLICATION OF SILICONE IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY AND MEDICINE

Tikhonova D.A., 2nd year student, **Rechkalov G.V.**, 2nd year student

Scientific adviser: **Pirogova N.G.**, Ph.D (pedagogics), associate prof.,
Scientific Research Center of Linguistics and Cross-cultural Communication

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation
E-mail: darya.tikhonova@spcpcu.ru, georgij.rechkalov@spcpcu.ru

This paper examines the use of silicone in the pharmaceutical industry, both as the main active ingredient and as an adjuvant. The authors look at various prospects for the use of these medications for topical administration in medicine for the treatment of open wounds and pressure ulcers.

Keywords: *silicones, pharmaceuticals, surfactants, topical administration, liposomes, medicine*

Silicones are an indispensable material in the pharmaceutical industry for local use. They are most useful for the dermatological field, because they provide undeniable textural and sensory benefits, they can play important functions in the physicochemical properties, stability and biopharmaceutical behavior of these formulations. But despite all the achievements, modern researchers are calling for the abandonment of the use of silicones, because they are not biodegradable, even if they are made from natural sand.

Among medical polymers, silicones have unique physical and physico-chemical properties [1], [2]. According to 2014 data, more than 150,000 practical applications of silicones in medicine, cosmetology, pharmaceuticals and the food industry were registered [3], [4].

This work is a review of the literature on silicones, which are used in the pharmaceutical industry for topical application in dermatological practice, and also highlights the role of silicones and how they interact with the skin.

The term «silicone» was coined by Kipping, referring to the similarity of the basic building block of organosilicon polymers (R₂SiO) to a ketone (R₂CO) [5]. According to the definition that is widely accepted in the scientific community the term «silicone» refers to the class of synthetic materials based on a polymeric organosiloxane chain consisting of alternating silicon and oxygen atoms with organic groups attached to the silicon atoms [2].

Organic groups can be divided into inert and reactive as well as polar and nonpolar. The preferred polymers for pharmaceutical applications are the ones essentially substituted by methyl groups [6] to form polydimethylsiloxane (PDMS) type silicone. This

designation indicates that all silicone molecules can be made up of a combination of the basic four structural elements. These structural elements can be determined by the number of oxygen atoms covalently bonded to silicon.

All outdoor silicones are made from sand and are divided into 6 groups:

- 1) Short chain linear oligomers such as disiloxane (MM) and trisiloxane (MDM) reported as extremely volatile fluids;
- 2) Cyclic silicones (cyclomethicones) expressed as D, where $n = 4, 5,$ or 6 . Tetrameric and pentameric cyclo-methicone oligomers have relatively high molecular weights, but their vaporization heat (32 Cal/g) is substantially lower than that of water (539 Cal/g) and ethanol (210 Cal/g). [7] They are considered to be extremely volatile fluids.
- 3) Simple linear polymers, denoted by the abbreviation MD,,M, are PDMS trimethylsiloxy-terminated (INCI name: dimethicone) and hydroxyl-terminated (INCI name: dimethiconol). The viscosity and physical condition of the D units change from volatile liquid to gum-like materials as the number of D units grows.
- 4) Functionalized silicones with side-branched backbones in which other organic chains take the place of a methyl that corresponds to MD,D,, (Fc)M. The functionalizing chain (Fc) can be, for instance, of the EO,PO, (ethylene oxide and/or propylene oxide units) type, giving silicone polyether, alkyl type, giving silicone wax, amine type (amino silicone), etc [2].
- 5) Elastomers are crosslinked polymers with a predominance of D and T units. They typically involve employing cross-linkers to join various nearby linear PDMS strands. [8], [9]
- 6) Resinous siloxanes, which are strongly cross-linked polysiloxanes with network structures. The two main categories of silicone resins are T-based resins, also known as silsesquioxanes, and MQ-resins, generally known as silicates [2].

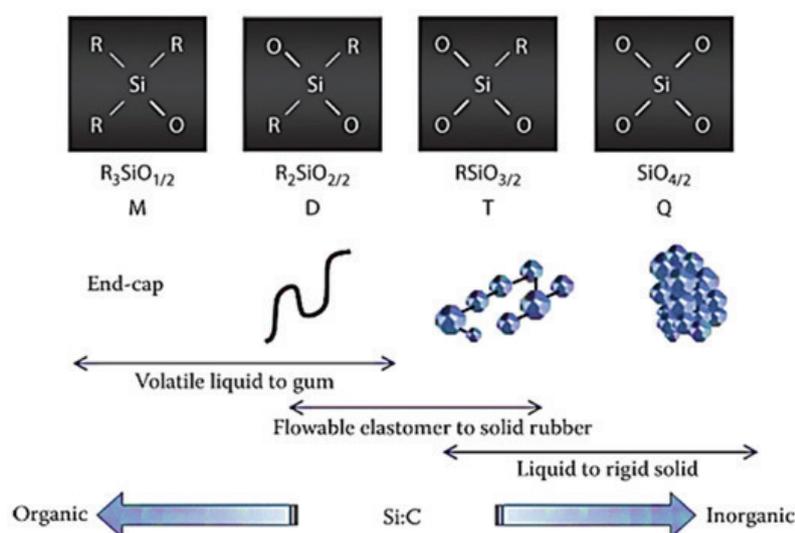


Figure 1. Siloxane building blocks, where R represents the same or different organic radical

Fig. 1 illustrates the structure of siloxane building blocks M, D, T and Q. One can see the influence of the number of oxygen atoms associated with the silicon atoms on the physical state of the siloxane due to an increase of the cross-linking.

These excipients are sometimes mixed to obtain a novel excipient with special characteristics (gum blend, elastomer blend). Silicones are marketed in pure form, in solutions or in dispersions. Although silicones are less viscous than other organic polymers of comparable molecular weight, very high molecular weight silicones with viscosities higher than 10 000 000 centipoise are produced such as gums, elastomers and resins. For these high molecular weight silicones, handling them in their pure state is not possible [2].

Despite their widespread use in medicine and cosmetology, few types of silicones are described in the pharmacopeia.

More than 500 derivatives of silicon-based compounds are included in the INCI lexicon, demonstrating the variety within this chemical family [10].

Silicones used in pharmaceuticals must be of high quality, which is ensured by production, packaging and testing in accordance with GMP guidelines.

The main advancements in topical pharmacological formulations for cutaneous application that incorporate silicones

Silicone excipients can either play an active therapeutic role in the various topical dermatological formulations in which they have been incorporated, or they can act as a main excipient (essential to the formulation), or they can act as a secondary excipient that enhances a formulation's properties.

The primary excipient in topical pharmacological formulations for topical administration is silicone

Due to its outstanding physical and chemical characteristics, silicones have been used in many kinds of topical dermatological therapies. Certain liquid preparations, such as emulsions, solutions, and dispersions used as lotions, shampoos, or sprays, contain silicone excipients. Moreover, they can be found as semi-solid preparations including gels, lotions, and ointments. Silicones have been utilized for the controlled release of numerous active ingredients for topical application.

Retinol, a vitamin A derivative, is used to cure acne, smooth out wrinkles, and guard against skin diseases including psoriasis and ichthyosis. Although many skin care products contain retinol as the main active ingredient (AI), this component's effectiveness

is frequently constrained by its acute sensitivity to deterioration when exposed to light and oxygen as well as its toxicity at high concentrations. Retinol also has low water solubility problems. Encapsulation has been a common tactic to sequester, protect, and gradually release this molecule in order to help solve these issues [11].

Surfactants made of silicone

The popularity of silicone-based emulsifiers is due to their unique qualities, which set them apart from low molecular weight polymers and organic emulsifiers in a number of ways. The tendency of silicone-based surfactants to reduce the surface tension of practically all liquids in which they are dispersed is well recognized. Aqueous and non-aqueous solutions are included in this. In actuality, hydrocarbon-based surfactants are unable to lower the surface tension of non-aqueous media like mineral oil and polyols. This is in contrast to silicone-based surfactants. The fascinating traits of silicone-based surfactants primarily pertain to

1) The silicone skeleton's remarkable flexibility, which allows even very long chains to quickly attain an ideal orientation at the interfaces;

2) The hydrophobic and oleophobic nature of silicones;

3) The simplicity of synthesis and the tremendous adaptability of their properties [12].

Liposome stabilization by silicone

It has been claimed that silicones can be used to stabilize liposomes by applying a small film of silicone to their surface. Liposomes have poor storage stability, which is caused by their high propensity to cluster, deteriorate and melt. Using a substance like polyethylene glycol (PEG) to cover the surface of liposomes is a widely used technique for stabilizing them. The PEG covering prevents the liposomes from aggregating and fusing together by providing steric stability [13].

Using silicone's capacity for spreading and film-forming technologies

Liquid (solutions, emulsions, sprays) or semi-solid (creams, gels) medication formulations designed for cutaneous application can contain silicone film forming agents. The film-forming capabilities of a particular silicone material depend on the molecular weight, structure and functionality of the polymer. Film substantiality and durability vary depending on the properties of the siloxane and the formulation, with hydrophobic films being water repellent and therefore more resistant to washing [14].

Active therapeutic roles for silicone excipients

Silicones can also act as an active substance in pharmaceuticals that are used to heal wounds or prevent pressure ulcers.

Wound healing

The ability of silicones to speed up wound healing is also well known. It is preferred to prepare wound dressings using PDMS-based materials. An optimal wound dressing should maintain a moist wound environment, permit gas (O₂ and CO₂) and water vapor exchange, and be comfortable to wear. These requirements are met by wound dressings made of PDMS, and they also have exceptional qualities like transparency (allowing observation of the wound healing process), chemical inertness, excellent biocompatibility, good mechanical properties, high flexibility, and self-healing [15].

Silicone gel sheets, silicone foam dressing, and silicone rubber dressing make up the majority of the silicone dressings that are readily available commercially [16]. For the healing of chronic wounds, silicone wound dressings continue to make astounding advancements. The creation of a bi-layer supramolecular polydimethylsiloxane elastomer film based on functionalized pre-poly (amino-terminated and carboxyl-terminated) that has adhesion and moisture permeability properties is one example. This ensures the creation of the ideal closed moist healing environment for chronic wounds. A silicone elastomer gel with nanostructured lipid carriers (PPD-NS) loaded with 20(S)-protopanaxadiol was created in a recent study to accomplish diabetic ulcers that heal properly and without scarring [17].

Pressure ulcer avoidance

When patients cannot adjust themselves to release pressure on bony prominences, pressure ulcers, localized lesions to the skin or underlying tissue, or both, develop. Silicone dressings may decrease the occurrence of pressure ulcers at any stage, according to a Cochrane systematic review published in 2018 that compared the effectiveness of various dressings in prophylaxis [18].

Conclusion. Thus, due to its properties, such as its hydrophobic and oil-repellent properties, plasticity, and ease of production, silicone is often used in topical preparations both as an excipient and as an active ingredient. Although preparations in which it acts as the active ingredient are much rarer.

Silicones and especially polydimethylsiloxanes represent a class of excipient for manufacture of dermatological products for topical use. Due to their exceptional physicochemical properties, they offer numerous application possibilities for pharmaceutical formulations for cutaneous use. In addition to improve aesthetic and sensory properties, they can improve the essential properties of formulations such as their stability. Silicones have undergone significant development in recent years, which allows us to foresee their potential large-scale use in very innovative pharmaceutical forms. However, our review has revealed some points that need to be studied in further detail.

REFERENCES

1. Mojsiewicz-Pienkowska K., Jamrógiewicz M., Zebrowska M., Mikolaszek B., Sznitowska M., Double layer adhesive silicone dressing as a potential dermal drug delivery film in scar treatment // *Int. J. Pharm.* 2015. Vol. 481 (1-2). P. 18-26.
2. Liu Y., Costanzo S. *Silicone Dispersions*. Surfactant Science. Boca Raton: Taylor & Francis, 2017. 369 p.
3. Mojsiewicz-Pienkowska K., Jamrógiewicz M., Szymkowska K., Krenczkowska D. Direct human contact with siloxanes (silicones)-safety or risk // *Characteristics of siloxanes (silicones)*. *Front. Pharmacol.* 2016. P. 132.
4. Tran T. M., Abualnaja K. O., Asimakopoulos A. G., Covaci A., Gevao B., JohnsonRestrepo B., Kumosani T. A., Malarvannan G., Minh T. B., Moon H. A survey of cyclic and linear siloxanes in indoor dust and their implications for human exposures in twelve countries // *Environ. Int.* 2015. N 78. P. 39-44.

5. Thomas N. R. Frederic Stanley Kipping – pioneer in silicon chemistry: his life & legacy // *Silicon*. 2010. N 2 (4). P. 187-193.
6. Colas A., Aguadisch L. Silicones in pharmaceutical applications // *Chim. Nouv.* 1997. Vol. 15 (58). P.35
7. Schallau G. K., Aliyar H. A. Silicone excipients in pharmaceutical drug delivery applications // *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery*. 2015. P. 423-462.
8. Colas A., Curtis J. Handbook of Polymer Applications in Medicine and Medical Devices // *Silicones*. Elsevier Inc. Chapters. 2013. N 7. 354 p.
9. Liles D., Van Reeth I., Wakita M. Silicone Dispersions. Surfactant Science. Boca Raton: CRC Press, 2017.
10. Van Reeth I. The Beauty of Silicone in Skin Care Applications // MI. Midland: Dow Corning, 2017. P. 1–8.
11. Shields 4th C. W., White J. P., Osta E. G., Patel J., Rajkumar S., Kirby N., Therrien J.-P., Zauscher S. Encapsulation and controlled release of retinol from silicone particles for topical delivery // *Journal of Controlled Release*. 2018. N 278. P. 37-48.
12. Somasundaran P., Mehta S. C., Purohit P. Silicone emulsions // *Advances in Colloid and Interface Science*. 2006. N 128. P. 103-109.
13. Lewandowska J., Kępczynski M., Bednar J., Rząd E., Moravcikova V., Jachimska B., Nowakowska M. Silicone-stabilized liposomes // *Colloid and Polymer Science*. 2010. N 288. P. 37-45.
14. Kathe K., Kathalia H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery // *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017. N 12 (6). P. 487-497.
15. Greenwood J. E., Wagstaff M. J., Mackie I. P., Mustoe T. A. Silicone Action in the Open Wound: A Hypothesis // *Journal of Burn Care & Research*. 2012. N 33. P. 17-20.
16. Xu R., Bai Y., Zhao J., Xia H., Kong Y., Yao Z., Yan R., Zhang X., Hu X., Liu M. J. Silicone rubber membrane with specific pore size enhances wound regeneration // *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2018. N 12 (2). P. 905-917.
17. Sun D., Guo S.Y., Yang L., Wang Y.R., Wei X.H., Song S., Yang Y.W., Gan Y., Wang Z.T. Silicone elastomer gel impregnated with 20 (S)-protopanaxadiolloaded nanostructured lipid carriers for ordered diabetic ulcer recovery // *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020. N 41 (1). P. 119-128.
18. Moore Z. E. H., Webster J. Dressings and topical agents for preventing pressure ulcers // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. N 12. DOI: 10.1002/14651858.CD009362.pub3.

SUMMARY

ПРИМЕНЕНИЕ СИЛИКОНА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В МЕДИЦИНЕ

Тихонова Д.А., студ. 2 курса, **Речкалов Г.В.**, студ. 2 курса

Руководитель: **Пирогова Н.Г.**, доцент, к.п.н.,

научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14

E-mail: darya.tihonova@spcru.ru, georgij.rechkalov@spcru.ru

В данной работе рассмотрены способы применения силикона в фармацевтической промышленности как основного действующего вещества, так и в качестве вспомогательного. Авторы предлагают различные перспективы использования данных препаратов для наружного применения в медицине для лечения открытых ран и пролежней.

Ключевые слова: *силиконы, фармацевция, поверхностно-активные вещества (ПАВ), местное применение, липосомы, медицина.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Mojsiewicz-Pienkowska K., Jamrégiewicz M., Zebrowska M., Mikolaszek B., Sznitowska M., Double layer adhesive silicone dressing as a potential dermal drug delivery film in scar treatment // *Int. J. Pharm.* 2015. Vol. 481 (1-2). P. 18-26.
2. Liu Y., Costanzo S. Silicone Dispersions. Surfactant Science. Boca Raton: Taylor & Francis, 2017. 369 p.
3. Mojsiewicz-Pienkowska K., Jamrégiewicz M., Szymkowska K., Krenczkowska D. Direct human contact with siloxanes (silicones)-safety or risk // *Characteristics of siloxanes (silicones)*. *Front. Pharmacol*, 2016. P. 132.
4. Tran T. M., Abualnaja K. O., Asimakopoulos A. G., Covaci A., Gevao B., JohnsonRestrepo B., Kumosani T. A., Malarvannan G., Minh T. B., Moon H. A survey of cyclic and linear siloxanes in indoor dust and their implications for human exposures in twelve countries // *Environ. Int.* 2015. N 78. P. 39-44.
5. Thomas N. R. Frederic Stanley Kipping – pioneer in silicon chemistry: his life & legacy // *Silicon*. 2010. N 2 (4). P. 187-193.
6. Colas A., Aguadisch L. Silicones in pharmaceutical applications // *Chim. Nouv.* 1997. Vol. 15 (58). P.35
7. Schallau G. K., Aliyar H. A. Silicone excipients in pharmaceutical drug delivery applications // *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery*. 2015. P. 423-462.
8. Colas A., Curtis J. Handbook of Polymer Applications in Medicine and Medical Devices // *Silicones*. Elsevier Inc. Chapters. 2013. N 7. 354 p.
9. Liles D., Van Reeth I., Wakita M. Silicone Dispersions. Surfactant Science. Boca Raton: CRC Press, 2017.
10. Van Reeth I. The Beauty of Silicone in Skin Care Applications // MI. Midland: Dow Corning, 2017. P. 1–8.
11. Shields 4th C. W., White J. P., Osta E. G., Patel J., Rajkumar S., Kirby N., Therrien J.-P., Zauscher S. Encapsulation and controlled release of retinol from silicone particles for topical delivery // *Journal of Controlled Release*. 2018. N 278. P. 37-48.
12. Somasundaran P., Mehta S. C., Purohit P. Silicone emulsions // *Advances in Colloid and Interface Science*. 2006. N 128. P. 103-109.

13. Lewandowska J., Kępczynski M., Bednar J., Rząd E., Moravcikova V., Jachimska B., Nowakowska M. Silicone-stabilized liposomes // *Colloid and Polymer Science*. 2010. N 288. P. 37-45.
14. Kathe K., Kathalia H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery // *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017. N 12 (6). P. 487-497.
15. Greenwood J. E., Wagstaff M. J., Mackie I. P., Mustoe T. A. Silicone Action in the Open Wound: A Hypothesis // *Journal of Burn Care & Research*. 2012. N 33. P. 17-20.
16. Xu R., Bai Y., Zhao J., Xia H., Kong Y., Yao Z., Yan R., Zhang X., Hu X., Liu M. J. Silicone rubber membrane with specific pore size enhances wound regeneration // *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2018. N 12 (2). P. 905-917.
17. Sun D., Guo S.Y., Yang L., Wang Y.R., Wei X.H., Song S., Yang Y.W., Gan Y., Wang Z.T. Silicone elastomer gel impregnated with 20 (S)-protopanaxadiolloaded nanostructured lipid carriers for ordered diabetic ulcer recovery // *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020. N 41 (1). P. 119-128.
18. Moore Z. E. H., Webster J. Dressings and topical agents for preventing pressure ulcers // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. N 12. DOI: 10.1002/14651858.CD009362.pub3.

YAK: 615:32

ISOLATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM AMBER INDUSTRY WASTE

Fedotova A.A., 1st year Master student

Scientific advisers: **Glazova N.V.**, Ph.D (Chemistry), associate prof., department of biotechnology,
Efimova A.A., senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication
 (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)
 St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation
E-mail: fedotova.aleksandra@spcpcu.ru

The conditions for the extraction of biologically active substances from amber powder have been selected. Gel-chromatographic analysis of extracts obtained using various extractants was carried out. It has been shown that during extraction, physiological solution contains proteins of various molecular weights and peptides. When extracted with organic solvents, chromatographic analysis did not show the presence of protein fractions, but revealed the presence of peptides and resin acids, which were detected using spectral analysis.

Keywords: *amber, amber powder, extraction, organic solvent, chromatographic separation, resin acids.*

The increased interest in the study of waste from the amber industry is primarily associated with the economically advantageous location of amber deposits, namely, Kaliningrad and the Kaliningrad region. The main exporter of amber around the world is Kaliningrad, so the problem of lack of raw materials for research has been excluded. Currently, amber is used not only as cosmetics, but also as a valuable biologically active object. Amber contains quite a lot of biologically active substances. One of these biologically active substances are resin acids, which are monocarboxylic tricyclic acids and correspond to the general formula $C_{19}HnCOOH$. They differ from each other in the position and structure of double bonds in their composition, as well as in the presence of a substituent at carbon in the C-13 position. The study of resin acids began with abietic acid. Subsequently, having established the formula of the above, others were found (dehydroabietic, levopimaric and palustral). Previously, resin acids were obtained exclusively by isolation from the resin of coniferous trees or by chemical synthesis, which was associated with the complexity of the technological process, material-intensive methods of conversion into a suitable form of isolation. Obtaining practically pure resin acids was not possible, since it turned out to be economically unprofitable, their mixture was isolated. [1] In recent years, it has been shown that resin acids, in particular abietic acid, can have antibiotic activity against G (+) bacteria. In particular, the antimicrobial activity against methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* was studied. It is also worth noting the methicillin-resistant strain of *Staphylococcus pseudintermedius*, which is a normal inhabitant of the skin and mucous membranes of healthy dogs and cats. This strain has become critically opportunistic for animals over the past decade, which also entails a danger to human health. In practice, infections caused by *St. pseudintermedius* in humans are very often inaccurately identified as being caused by the *St. aureus*. Abietic acid greatly reduces the growth of the above strain, while exhibiting bacteriostatic activity. In combination with abietic acid and oxacillin, the sensitivity of strains to the antibiotic increases significantly. [2] The relevance of the work is due to the need to search for new therapeutic agents in the fight against resistant strains of bacteria.

The purpose of this work is to develop conditions for the isolation of resin acids by the extraction method and to study their properties using chromatographic analysis.

The main objectives of this work are:

- Select the most effective extractant for the extraction of resin acids;
- Carry out gel-chromatographic analysis of the obtained extract using various carriers;
- Determination of the molecular composition of the extract using elutive gel chromatography;
- Perform spectral detection of the presence of resin acids.

Materials and methods. Object of study: amber powder fraction with a particle size of 50, 150, 200 microns (manufacturer OA «Medintorg»).

Sephadex brand dextran gels (G-75, G-25, G-10) with a fractionation range of 30-80 kDa, 1-5 kDa and 0-700 Da, respectively. Resin acid standard: abietic, palustral and neoabietic acids (importer LLC Kristall-Service).

Table 1 – Physico-chemical properties of basic resin acids

Acid name	Molecular weight, g/mol	λ , nm	M.temp, °C
Abietic acid	302, 45	241	171-172
Dehydroabietic acid		250-251	177,5-179
Palustric acid		265-266	167,5-169

A solution of 0.9 NaCl, a solution of 0.5 N NaOH, a phosphate buffer solution with pH=8, Folin's reagent (Merck RGaA LLC), a 30% solution of acetone in phosphate buffer, and a 20% solution of alcohol in phosphate buffer were used. The concentration of total protein was determined by the Lowry method. [3]

Results and discussions.

1. Selection of extraction conditions. In previous work, a microscopic analysis of the fractions was carried out, during which it was found that the 50 μ m fraction has the optimal content of resin acids. [4] To analyze the optimal extraction conditions, several types of solvents were selected.

1.1. Extraction in saline (0.9% NaCl)

A sample of amber powder weighing 150 mg was placed in a physiological solution, extraction was carried out on a Biosan shaker incubator at 24°C for 24 hours.

As a result of extraction, subsequent gel chromatographic analysis on Sephadex G-75 revealed two peptide fractions and one protein fraction:

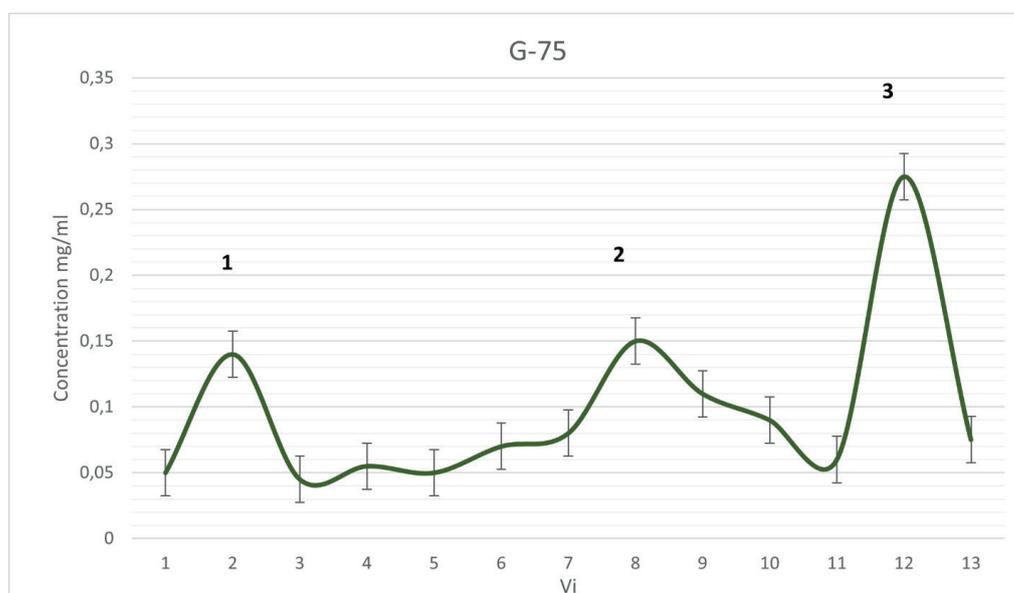


Figure. 1. Gel chromatogram of the extract in 0.9% NaCl

Molecular masses were determined from pre-built calibrations of chromatographic columns. Peak analysis showed the following distribution of molecular weights: 1 – 48000, 2 – 6500 and 3 – less than 5000 Da. The absence of resin acids during extraction with physiological saline is associated with their ability to transform into the sodium form.

Further selection of other solvents for extraction is associated with the peculiarity of the physicochemical properties of resin acids, namely their ability to dissolve in organic solvents.

1.2. Extraction in 20% alcohol solution in phosphate buffer (pH=8).

The extraction process was carried out with the same weights of amber powder under similar conditions. The resulting cloudy extract was filtered and the concentration of total protein according to Lowry was determined, which was minimal. [3]

1.3. Extraction in 30% acetone solution in phosphate buffer (pH=8).

For this solvent, the optimal extraction conditions were experimentally selected: the extraction temperature was lowered to 22°C, and the extraction duration was increased to 48 hours. It is known from literary sources that resin acids are highly soluble in polar organic solvents, as a result of which their extraction from succinic powder is possible. While proteins are not able to be extracted, which allows them to be successfully precipitated.

It is also worth noting that experimental experience has shown that a 30% solution of acetone in phosphate buffer does not contribute to the destruction of the dextran carrier during the subsequent chromatographic separation.

2. Gel chromatographic analysis on various dextran carriers.

The extract obtained in 30% acetone solution was subjected to chromatographic separation on Sephadex dextran carriers of various sizes (G-75, G-25, G-10).

For analysis, 0.5 ml of the obtained extract was applied to each column filled with the corresponding Sephadex. A phosphate buffer solution with pH=8 was chosen as the eluent. Fractions were taken at a reduced elution rate: for G-75, 1 ml, 10 fractions; for G-25, 0.5 ml, 15 fractions; and for G-10, 0.5 ml, 20 fractions. Each fraction was analyzed for total protein concentration to obtain gel chromatograms. The obtained curves of the dependence of the protein concentration in mg/ml on the volume of the fraction had the form:

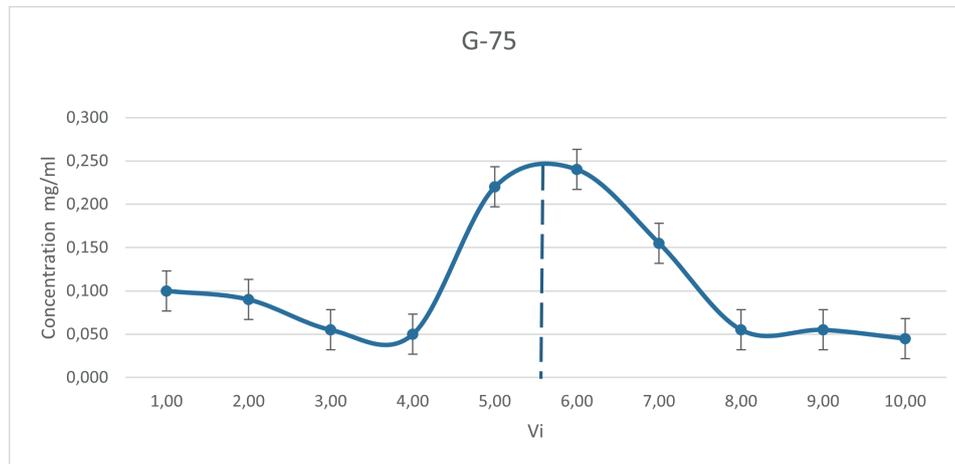


Figure 2. Gel chromatogram of the extract on Sephadex G-75 dextran carrier

The resulting chromatogram has a pronounced peak between fractions 5 and 6 and is a peptide with a molecular weight of about 1000 Da. The results indicate the effectiveness of the extractant used – it was possible to get rid of high-molecular impurities. However, due to the absence of a characteristic peak for the detection of resin acids, it was decided to carry out chromatographic separation on other grades of Sephadex with a smaller fractionation range of G-25 – 1-5 kDa and G-10 – 0-700 Da.

The resulting chromatograms looked like:

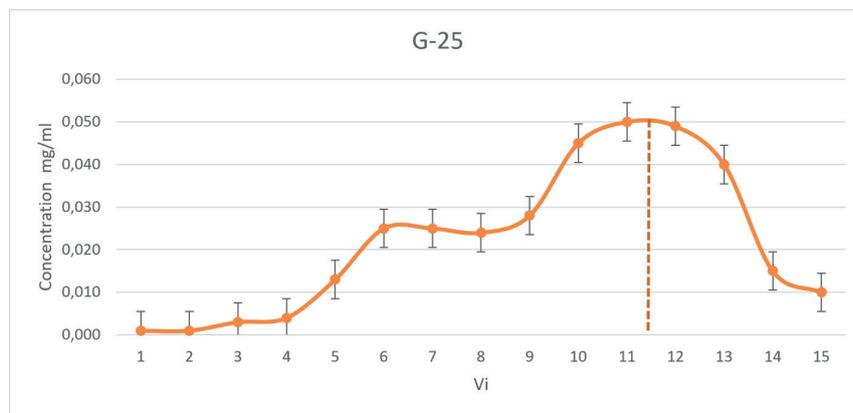


Figure 3. Gel chromatogram of the extract on Sephadex G-25 dextran carrier

From the resulting chromatogram, it can be seen that the peak corresponds to the same fraction of peptides. The analysis was repeated in order to identify lower molecular weight resin acids.

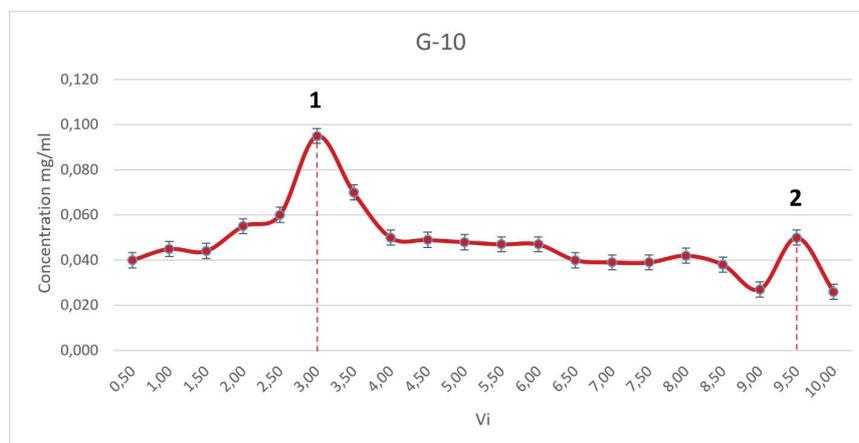


Figure 4. Gel chromatogram of the extract on Sephadex G-10 dextran carrier

This chromatogram shows a characteristic peak of the peptide fraction (1), as well as a second peak (2), presumably corresponding to resin acid. In order to confirm the detection of the presence of resin acids in the extract, it was decided to conduct a spectral analysis.

3. Spectral analysis of the resulting peak in the extract.

Spectral analysis was carried out using an SF-2000 spectrophotometer in order to obtain an extended spectrum. The following results are obtained:

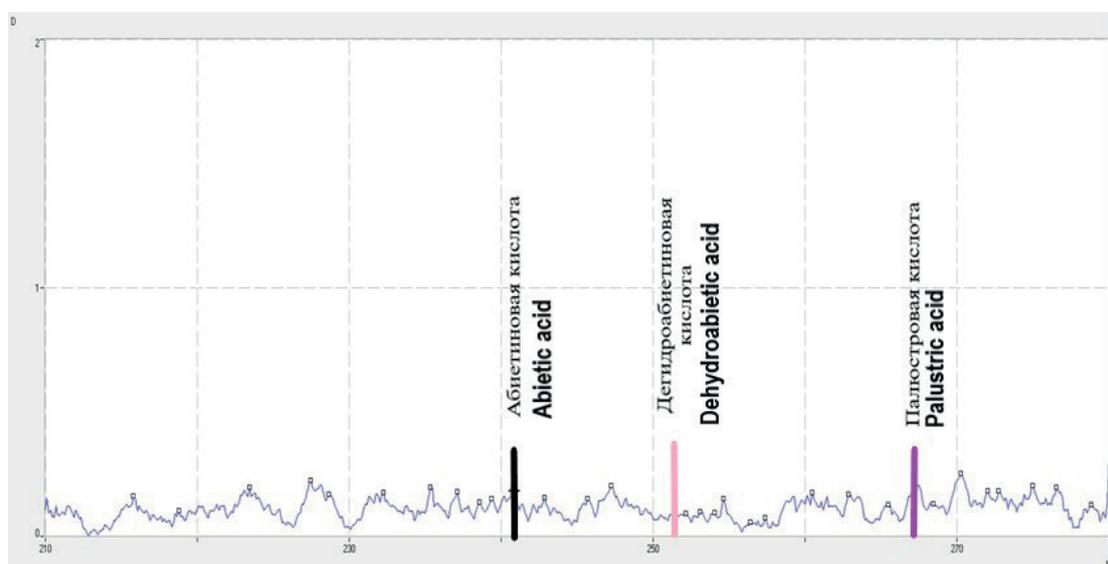


Figure 5. Extended spectrum extract in 30% acetone solution

It can be seen from the presented spectrum that, in addition to the characteristic peak for the determination of abietic acid, other peaks were observed corresponding to the detection region of dehydroabietic (250–251 nm) and palustric (265–266 nm) acids.

Also, using a Shimadzu UV mini-1240 spectrophotometer, a spectral analysis was performed at a wavelength of 241 nm in order to confirm the data obtained, which showed the presence of a characteristic peak, the optical density value of which was 3.405 ABS.

The research on the study of the isolation of resin acids from the waste of the amber industry (amber powder) continues.

Conclusion. The most effective extractant for the extraction of resin acids has been selected. The obtained extract was subjected to gel chromatography on various carriers. Gel chromatograms were obtained, illustrating the presence of protein and peptide fractions, as well as the presence of resin acids in the extract. Spectral detection was carried out, which showed the presence of abietic, dehydroabietic and palustric acids in the obtained extract.

THEMATIC HEDINGS

62.00.00 Biotechnology

62.09.99 Other types of biotechnological raw materials

REFERENCES

1. Komshilov H. F. Rosin, its composition and structure of resin acids. Moscow: Timber industry, 1965. P. 164. (in Russ)
2. Buommino E., Vollaro A., Nocera F. P., Lembo F., DellaGreca M., De Martino L., Catania M. R. Synergistic effect of abietic acid with oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* // *Antibiotics*. 2021. Vol. 10(1). P. 80.
3. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. Protein measurement with Folinphenol reagent // *J. Biol. Chem.* 1951. Vol. 193(1). P. 265-275.
4. Bryukkel A. G., Fedotova A. A. Study of sorption immobilization of enzymes on a molecular carrier (amber powder) // *Proceeding of conference «Young Pharmacy – Potential of the Future»*. 2021. Vol.1. P. 277-280. (in Russ)

SUMMARY

ВЫДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ОТХОДОВ ЯНТАРНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Федотова А.А., маг. 1 курс

Научные руководители: Глазова Н.В. канд. хим. наук, доцент кафедры биотехнологии;
Ефимова А.А., старший преподаватель, научно-образовательный центр иностранных языков
и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: fedotova.aleksandra@spcru.ru

Подобраны условия экстракции БАВ из янтарной пудры. Проведен гель-хроматографический анализ экстрактов, полученных с использованием различных экстрагентов. Показано, что при экстракции в физиологическом растворе содержатся белки различной молекулярной массы и пептиды. При экстракции же органическими растворителями хроматографический анализ не показал наличие белковых фракций, но выявил наличие пептидов и смоляных кислот, которые были детектированы с помощью спектрального анализа.

Ключевые слова: янтарь, янтарная пудра, экстракция, органический растворитель, хроматографическое разделение, смоляные кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Компилов Н. Ф. Канифоль, ее состав и строение смоляных кислот. Москва: Лесная промышленность, 1965. 164 с.
2. Buommino, E., Vollaro A., Nocera F.P., Lembo F., DellaGreca M., De Martino L., Catania M.R. Synergistic effect of abietic acid with oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* // *Antibiotics*. 2021. Vol. 10(1). P. 80.
3. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. Protein measurement with Folinphenol reagent // *J. Biol. Chem.* 1951. Vol. 193(1). P. 265-275.
4. Брюккель А. Г., Федотова А. А. Изучение сорбционной иммобилизации ферментов на молекулярном носителе (янтарной пудре) // Сборник материалов конференции «Молодая Фармация – Потенциал будущего». 2021. Т.1. С. 277-280.

УДК 616.89-008.46

SHORT-TERM IMPACT OF SOCIAL MEDIA ON THE BRAIN

Kheyfets D.K., 1st year student

Scientific adviser: Petrova M.V., senior lecturer,

Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0000-0002-5001-617X)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov Str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: hejfec.darya@spcru.ru

This paper considers the influence of social networks on the brain. The research includes a personally conducted study related to the assessment of temporary changes in the level of people's cognitive abilities after using social media, as well as a further comparison of the results with those ones which were already obtained last year.

Keywords: *Social networks, cognitive abilities, neurohymnastics, nootropics*

In the modern world, our life is constantly connected with the analysis of massive material from the Internet. The consumption of Internet content may be associated with intellectual work, but in addition, social networks are used by us as a way of recreation. Often, browsing social networks constantly alternates with the analysis of working information. The relevance of this research is associated with the effect of the social media on the people's cognitive abilities. It should be mentioned that according to the recent studies there is a decrease in concentration and short-term memory during intellectual work after surfing social networks. [1] Therefore, the objective of this study is to investigate the short-term impact of social networks on a human brain. In order to reach this objective the following tasks have been set up:

- to analyze the scientific studies on the mechanisms of short-term impact of social networks on the brain topic under consideration;

- to work out and conduct the experiment to find out what impact social networks have on cognitive abilities;

- to analyze the results and compare them with the existing data;

- to suggest possible solutions of the problem.

The analysis of the mechanism of the social networks impact in this case should begin with determining the state of a person at the end of a digital content absorption session. It is logical to assume that the absorption of entertainment information is accompanied by emotional involvement, which implies a fairly stable switching of attention to this information. the main

hypothesis of the mechanism of the Internet's influence on our ability to concentrate attention is related to the use of hyperlinks, notifications and requests that create an unlimited flow of various types of digital multimedia, which encourages us to interact with several sources of incoming information simultaneously, but only at a superficial level, according to a behavioral pattern called «media tasking». In support of this, a study [1] by Josh Furf and John Torus also showed that, although switching from work-related content to entertainment was accompanied by an increase in arousal, immediately before the transition, no preliminary jump in arousal was observed due to switching from entertainment content to work. That is, we can say that at present, surface interaction with the material has become a need that is associated with pleasure, when deep immersion and analysis of information is not associated with it.

Accordingly, when the type of information offered for analysis is abruptly switched from entertainment to household, work and other information that comes from the real world, there is no abrupt switching of attention with the new data processing mechanism running. This is because the brain needs time to stop the emotional influence on the direction of attention and to switch concentration to a new object. Moreover, according to researchers [2] Meyer, Evans and Rubinstein, there is an influence of such a mechanism as “role activation” (the transition from the rules of the previous task to the rules of the new one). In the case of social networks, the brain “understands” that the active work of the departments responsible for higher brain activity is not required, therefore it switches to energy-saving mode. And when switching to solving a new task that requires serious analysis, there is a delay in including it in the context of this task.

Thus, the switching mechanism is mainly tied to the extinction of the flow of attention from social networks and the transition of attention to another object, while the speed of this switching corresponds to the degree of involvement in digital content: the more the involvement, the slower the switching occurs. It is also necessary to take into account the level of work of the cognitive capabilities of the brain during the consumption of this content, because the main delay in switching occurs precisely due to the activation of these brain systems. Accordingly, the result of the impact of social networks the short term, there is a decrease in the level of cognitive abilities of the brain – attention, concentration, analytical abilities, etc.

Materials and methods. These conclusions are confirmed by the results of a study [3] by lecturers of the classical Chinese State University Ming Peng and Xianke Chen in 2013. In the experiment, three groups of participants were asked to shop online, read magazines or relax, respectively, and a task with divided attention in the form of a letter with navigation was used to measure the amount of attention before and after the assigned action. Their method of study was based on a drawing by David Navon, where many small letters are arranged so as to form a large letter that either matches (the corresponding variant) or does not match (the inappropriate variant). (Fig. 1) Variants of the original Navona figure include both shapes and objects. People are given one of two tasks. In one type of task, participants are told before the stimulus is presented whether they should focus on the global or local level, and their accuracy and reaction time are recorded

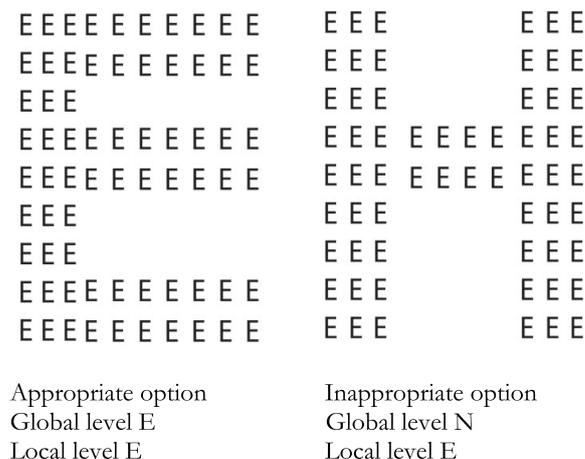


Figure 1. Drawing by David Navon

It was found that the difference between reaction time in response to local and global goals decreased only after using the Internet, while there was no decrease in either the reading group or the recreation group. This is an indicator that the consumption of Internet resources can negatively affect concentration and, as a result, the speed of reaction.

It is necessary to explain the absence of a fundamental difference between an online store and entertainment content from social networks in terms of their impact on cognitive abilities. In both cases, content is absorbed, which involves a very fast switching between different objects of the same format, which does not require detailed cognitive processing, as well as one type – digital.

In addition, quite interesting results were obtained during a study led by Andrian Ward and Martin Bass. During the experiment [4], the students were divided into 3 groups. The first group had to leave their smartphones outside the classroom where the test was being written. The second group put smartphones in bags. The rest of the students had to leave their phones on the table, but with the screen down. According to the results of the study, the location of our smartphone affects working RAM and mobile intelligence. Most likely, this is due to the fact that the proximity of the phone suggests the theoretical possibility of using it. Accordingly, the subject to some extent begins to rely on the phone, with which you can find the answer to any question. In addition, part of the attention is spent on concentrating this very attention on the task, and not on thoughts about the phone.

Results and discussion. In order to assess the impact of social media on the cognitive abilities of the brain, an experiment was conducted, thanks to which specific figures were obtained indicating a change in the level of cognitive abilities.

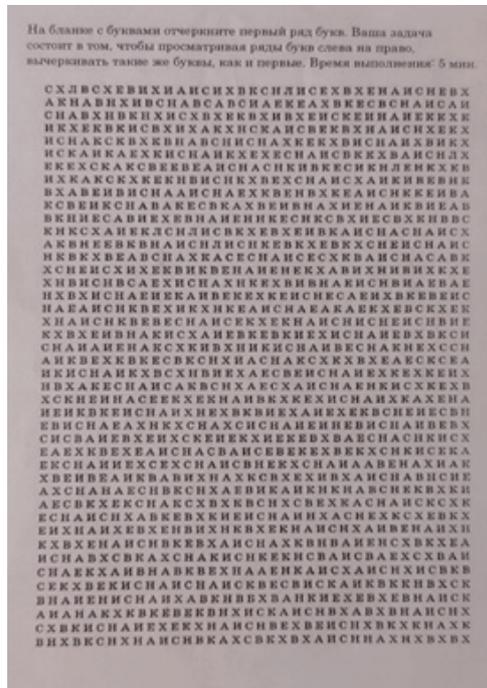
1.1 Description of experiments

Experiment No. 1

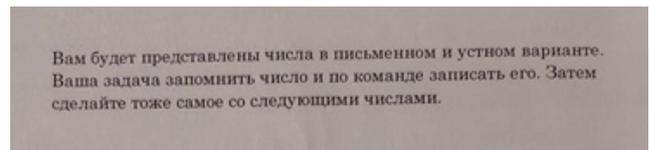
Objective: to study the level of cognitive abilities after a 10-minute break (normal condition).

Description: after 10 minutes of change, a person takes a test for cognitive abilities. (Fig.2)

Expected result: missing, experimental input data.



a) Bourbon Test



b) Short-term memory test

Figure 2. Cognitive ability test

Experiment No. 2

Objective: to study the level of cognitive abilities after a session of viewing content from social networks

Description: A person is invited to spend 10 minutes consuming content from social networks. After that, a test is given that will test the cognitive abilities of the participant.

Expected result: The result of test No. 2 should be lower than the results of experiment No.1.

1.2 Evaluation methods and results processing

All experiments will be statistically processed, i.e. the arithmetic mean among all the participants results will be calculated.

The sample of my experiment is 25 students of the 11th grade of the SFEI Lyceum No. 214.

1.3 Methodology for calculating the value of changes

A way to assess the level of cognitive abilities is a test consisting of two parts: the Bourbon test and memorization of numbers.

See Pic.2

The results of each experiment will be characterized by 4 parameters:

1) The number of processed rows.

This indicator is necessary for analyzing the viewing speed. The fewer lines the participant managed to mark, the lower the speed. The lower the speed, the less concentration.

2) The number of errors in the processed material.

This indicator is necessary for concentration analysis. The second parameter, unlike the first, reflects the quality of the work.

3) The number of unmarked characters.

This parameter combines 1 and 2 indicators. It includes both errors and letters in unread lines. The participant can spend his attention and time either on viewing as many rows as possible, i.e. there is an increase in speed, or on improving the quality of processing. At the same time, as the speed increases, the quality decreases. And vice versa. Therefore, this parameter allows us to find the average between speed and quality.

4) The length of the stored number.

This characteristic demonstrates the length of the number in digits. Thanks to it, you can track the change in the volume of short-term memory.

1.4 Analysis of results and conclusions

Experiment No. 1

With respect to these results, we will compare the effect of the factors of interest to us.

Experiment No. 2

Compared with the control values, on average, we can note a decrease in the processing speed of the material – the number of rows viewed decreased by 13 percent. The number of errors increased by 15 percent. The number of unmarked characters has increased 2.4 times. The length of the memorized number decreased by almost 1 digit (decreased by 9 percent).

It is important to note that the participants spent most of their time concentrating on the material. This is indicated by the indicator of the number of rows viewed. In addition, you can observe an increase in unmarked characters. This means that the quality of the task has fallen, which in real life leads to unproductivity.

Thus, we can talk about a specific decrease in the level of cognitive abilities, which confirms my hypothesis

2. Methods of solving the problem

In this case, the influence of social networks are evaluated in a short period of time, and in this period of time the social networks cease to affect cognitive abilities in terms of influencing the speed of switching between objects of different levels of mental work. Therefore, all methods are aimed precisely at accelerating the full inclusion in the context of another task, as well as at a general increase in the level of cognitive abilities.

2.2.1 Neurogymnastics

If we consider the method of switching in the «here and now» situation, then the really effective method will be the use of finger neurogymnastics exercises. The effectiveness of this method is due to the fact that performing opposite movements with fingers and hands causes the brain departments responsible for analytics and solving parallel motor tasks to activate, which means an increase in the level of cognitive abilities at the moment.

2.2.2 Research on the effectiveness of neurogymnastics

Experiment No. 3

Objective: to study the level of cognitive abilities after a set of exercises of neurogymnastics. (Fig. 3)

Description: after a session on social networks, the participant is invited to do a special finger neurogymnastics, and then take a test for cognitive abilities.

Expected result: None, so compare results No. 3 with results No. 1 and No. 2

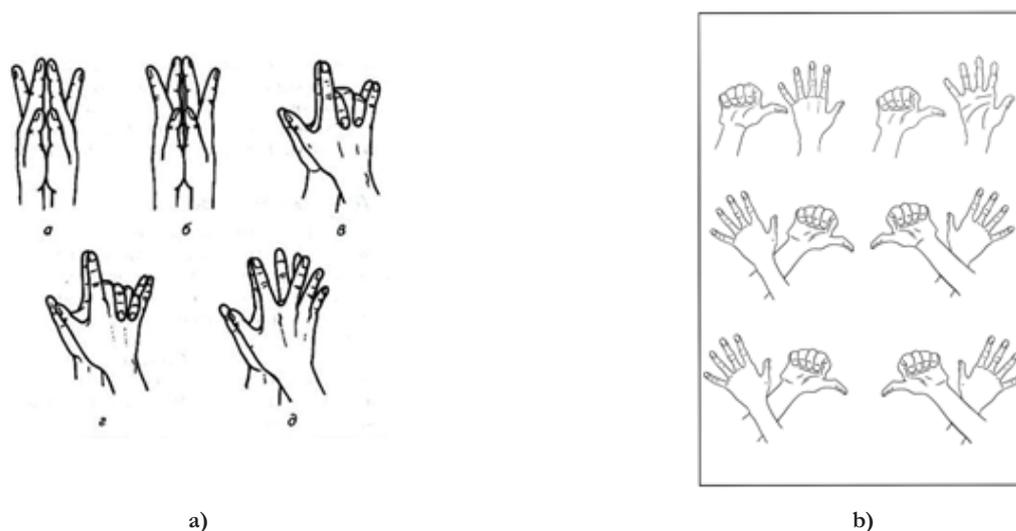


Figure 3. A set of exercises of neurogymnastics

Results:

In relation to the input indicators, the amount of processed material increased by 2 percent, the number of errors decreased by almost one third. The number of unmarked characters decreased by 22 percent. The length of the number has increased by 1 digit.

Thus, there is an increase in indicators, which indicates a favorable effect of finger gymnastics before intellectual activity, even if you did not consume content from social networks.

Relative to the 2 experiments, the values have a noticeable increase:

The number of processed rows increased by 15 percent, the number of errors decreased by one and a half times. The number of unmarked characters has decreased by three times. The length of the word has increased by 2 digits.

According to this comparison, we can definitely say that finger gymnastics is effective for restoring the level of cognitive abilities, for further intellectual work.

Nevertheless, improvements can be achieved by simply resting from the gadget, but this method is less effective in relation to finger warm-up.

2.3 Nootropics

If we talk about the fact that an individual wants to increase the level of cognitive abilities in general, then in this case nootropic drugs are actively used, the therapeutic effect of which is a specific positive effect on the higher integrative functions of the brain.

The mechanism of action of nootropics has not been fully studied to date, the only thing that has been revealed for sure is that there is an increase in the level of cognitive abilities. In particular, researchers know that the effectiveness of nootropics in clinical medicine is associated with several mechanisms observed at the cellular level in the central nervous system:

- enhance the synthesis of ATP and its derivatives;
- enhance the process of synaptic transmission in the central nervous system;
- enhance the plastic process in the central nervous system by increasing the synthesis of RNA and proteins;
- enhance the process of glucose utilization;
- have a membranostabilizing and antioxidant effect.

The effect of drugs is determined by their ability to facilitate learning processes, promote the assimilation of new information and its analysis, improve the quality of memorization, as well as increase the resistance of the brain to damaging factors in case of stressful situations (extreme physical exertion, hypoxia). In addition, the main manifestations of the nootropic effect are increased motivation and improved switching from one type of activity to another. [5]

This method will have a positive effect on the growth of the level of cognitive abilities, but the results should be expected after some time of taking the drug. The effects of this group of drugs develop gradually (usually after several weeks of administration), which makes it necessary to prescribe them for a long time.

Conclusion.

1. Social networks certainly have an impact on our brain. As a result of the experiments, it was concluded that social networks temporarily lower the level of cognitive abilities, such as concentration and short-term memory. But these are only temporary consequences. In order to speed up the process of restoring their previous level, finger gymnastics will be the most effective way.

2. The trajectory of development of the pharmaceutical industry in relation to nootropic drugs is aimed at the development stage and preclinical and clinical studies. The main problem in the production of nootropics is the lack of representation of the full mechanism of action of these drugs, which significantly slows down the therapy process. In addition, nootropics can cause addiction and, in the future, dependence, first psychological, and then physical. Therefore, this is another direction of development of the pharmaceutical industry, related not only to nootropic, but also to all psychotropic drugs.

REFERENCES

1. Firth J., Torous J., Stubbs B. [et al.]. The «online brain»: how the Internet may be changing our cognition // World Psychiatry. 2019. Vol. 18(2). P. 119–129.
2. Rubinstein J. S., Meyer D. E., Evans J. E. Executive control of cognitive processes in task switching // Journal of Experimental Psychology Human Perception & Performance. 2001. Vol. 27(4). P. 763–797.
3. Peng M., Chen X., Zhao Q., Zhou Z. Attentional scope is reduced by Internet use: A behavior and ERP study // PLoS One. 2018. Vol. 13(6). P. e0198543. doi: 10.1371/journal.pone.0198543.
4. Ward A. F., Duke K., Gneezy A., Bos M. W. Brain drain: the mere presence of one's own smartphone reduces available cognitive capacity // Journal of the Association for Consumer Research. 2017. Vol. 2(2). P.140–154.
5. Voronina T. A. Hypoxia and memory. Features of the effects and use of nootropic drugs // Vestnik RAMN. 2000. N 9. P. 27–34. (in Russ)

SUMMARY

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЕЙ НА МОЗГ В КРАТКОСРОЧНОЙ ПЕРСПЕКТИВЕ

Хейфец Д.К., студ. 1 курса

Руководитель: **Петрова М.В.**, старший преподаватель, научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0002-5001-617X)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

Ул. Профессора Попова, 14, 197022, Российская Федерация

E-mail: hejfec.darya@spcru.ru

В данной работе рассматривается влияние социальных сетей на мозг. Исследование включает в себя лично проведенное исследование, связанное с оценкой временных изменений уровня когнитивных способностей людей после использования социальных сетей, а также дальнейшее сравнение результатов с теми, которые уже были получены в прошлом году.

Ключевые слова: социальные сети, когнитивные способности, нейрогимнастика, ноотропики

ЛИТЕРАТУРА

1. Firth J., Torous J., Stubbs B. [et al.]. The «online brain»: how the Internet may be changing our cognition // World Psychiatry. 2019. Vol. 18(2). P. 119–129.
2. Rubinstein J. S., Meyer D. E., Evans J. E. Executive control of cognitive processes in task switching // Journal of Experimental Psychology Human Perception & Performance. 2001. Vol. 27(4). P. 763 – 797.
3. Peng M., Chen X., Zhao Q., Zhou Z. Attentional scope is reduced by Internet use: A behavior and ERP study // PLoS One. 2018. Vol. 13(6). P. e0198543. doi: 10.1371/journal.pone.0198543. (Accessed: 16.02.2023).
4. Ward A. F., Duke K., Gneezy A., Bos M. W. Brain drain: the mere presence of one's own smartphone reduces available cognitive capacity // Journal of the Association for Consumer Research. 2017. Vol. 2(2). P.140–154.

5. Воронина Т. А. Гипоксия и память. Особенности действия и применения ноотропных препаратов // Вестник РАМН. 2000. N 9. С.27–34.

УДК 669-1

SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL SUBSTANTIATION OF METHODS FOR PROCESSING DOUBLE-RESISTANT GOLD-CONTAINING RAW MATERIALS

Shamajlova P.E., 1st year Master student (ORCID: 0000-0003-4480-058X)

Scientific adviser: Efimova A.A., senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

E-mail: shamajlova.polina@spcpcu.ru

Recently, a natural deterioration in the quality of gold-containing raw materials has forced the involvement of complex ores. One of the methods of processing stubborn ores is biological oxidation. Bacteria in the course of their vital activity oxidize sulfur and iron, which improves the conditioned state of the resulting material. Bacterial oxidation is characterized by minimal gold extraction, which is not good. Therefore, the researchers proposed to combine various methods of processing gold-bearing resistant raw materials. According to the results of the experiment, it was noticed that most of the sulfide sulfur was oxidized, iron and sulfur passed into solution.

Keywords: *BIOX, gold-containing raw materials, metallurgy, processing of low-grade ore, biological processes in metallurgy, biotechnology.*

Currently development of biotechnology occupies an important place in the activities of almost all the countries. The leaders of biotechnology today are the USA and Japan, which have accumulated many years of experience in the application of biotechnologies for agriculture, pharmaceutical, food and chemical industries. A strong position in the production of enzyme preparations, amino acids, protein, medicines is occupied by the countries of Western Europe (Germany, France, Great Britain), as well as Russia. These States are characterized by the powerful potential of new technology, intensive fundamental and applied research in various fields of biotechnology. [1]

The use of scientific achievements and practical successes of biotechnology are closely related to fundamental research. In this regard, it is impossible not to note the amazing scientific diversity of biotechnology: its development and achievements are closely linked and depend on the complex of knowledge not only of biological sciences, but also of many others. So, biotechnology is invading metallurgy and mining, oil production.

Recently, there has been a trend of difficult development of mineral resources: deposits are being exhausted in the most accessible natural and climatic conditions; the content of valuable components in ores is constantly decreasing, their composition is becoming more complicated; environmental requirements for mining and geological human activity are inevitably increasing and prices for noble, non-ferrous metals and rare earth elements are increasing. And in the foreseeable future, these natural and social factors will further complicate the solution of the issues of providing the country with mineral raw materials and fuel.

Metallurgy is one of the most developed industries. Basically, all operations are reduced to the use of high temperatures (up to 2000°C). This area is called pyrometallurgy. In addition to pyrometallurgy, hydrometallurgy is also distinguished, which has its own characteristics. Thanks to the processes of transferring the extracted metal into solution, it is possible to process “poor” raw materials, which in the near future will be in greater quantities than “rich” in valuable components. Hydro-methods are also different. In this scientific work, a complex of processes is considered, the key of which is the method of biohydrometallurgy.

Bio-leaching makes it possible to process poor and substandard ores, stubborn concentrates, technological products and waste from metallurgical production. In total, about 20 types of microorganisms capable of using inorganic substances of ore material are used in biohydrometallurgical processes. A number of patented biohydrometallurgical technologies are widely used in various countries. The greatest success has been achieved in the field of vat bio-leaching of persistent gold-containing concentrates, including double persistence [1].

Russia is one of the world leaders in the extraction of minerals and has a variety of deposits of sulfide ores, but has very limited experience in the application of biohydrometallurgical technologies. There is only one enterprise operating on its territory, which has been carrying out industrial processing of stubborn ores (concentrates) of the Olympiadinsky deposit with the help of bio-oxidation since 2000. [2]

Bio-leaching by itself does not give a large gold recovery, so it can be combined with other methods. If the initial ore is high-sulfur, contains divalent iron, carbonaceous matter and arsenic, then it is advantageous to use BIOX processes-oxidative roasting-cyanidation. This combination of processes guarantees the extraction of gold by 10-15% more than using an independent BIOX operation. [3]

Undoubtedly, such a noble metal as gold is actively used in medicine and pharmacy, for example, gold compounds are part of some medications, such as Aurotioprol, used to treat a number of diseases (tuberculosis, rheumatoid arthritis, and so on), the radioactive isotope of gold ¹⁹⁸Au is used in the treatment of malignant tumors in radiotherapy, zloty alloys are used in dentistry. The multifunctional use of gold gives impetus to the development of existing technologies, as well as to the discovery of potentially new methods in the processing of gold-bearing ores.

The relevance of the topic of scientific work is determined by the need to introduce combined technologies for processing complexly enriched resistant gold-containing raw materials to increase the economic indicators of extraction of precious metal. In the near future, it is expected that production at the deposits of stubborn ores will grow at a higher rate than production at the deposits of refractory ores.

The purpose of the study is to compare gold extraction technologies, as well as to find the most optimal of them, the results of which will satisfy not only metallurgists, but also professionals in the field of ecology and economics.

The objectives of the scientific work are the following points:

- To justify the choice of the technology under study;
- Conduct laboratory experiments;
- To analyze and characterize the result obtained.

In biohydrometallurgy, various types of microorganisms are used, they are given in more detail in Table 1.

Table 1 – Microorganisms used in biohydrometallurgy

Microorganisms	Energy source	Optimal conditions
Gram-negative bacteria <i>Acidithiobacillus ferrooxidans</i> , <i>Acidithiobacillus thiooxidans</i> , <i>Acidithiobacillus caldus</i> , <i>Leptospirillum ferrooxidans</i>	Sulfide metals, S^0 (S^2), Fe^{2+} S^0 (S^2) S^0 (S^2) Fe^{2+} , FeS_2	pH 1,7-2,0; 30-35°C; C, O ₂ pH 2,0-2,5; 45°C; C, O ₂ pH 2,0-2,5; 30°C; C, O ₂ pH 2,0-2,5; 30-35°C; C, O ₂
Gram-positive bacteria <i>Sulfolobus</i> <i>thermosulfidooxidans</i> , <i>Sulfolobus acidophilus</i>	S^0 (S^2), Fe^{2+} , sulfide minerals in the presence of organic substances or without them in the community with chemolithotrophic bacteria	pH 1,7-2,4; 48-50°C; C, O ₂
Archaea <i>Acidianus brierleyi</i> <i>Metallosphaera sedula</i>	S^0 (S^2), Fe^{2+} , sulfide minerals in the presence of a yeast catalyst	pH 1,5-2,0; 70°C; C, O ₂ pH 1,0-4,5; 75°C; C, O ₂
Archaea <i>Feroplasma acidiphilum</i> , <i>Sulfolobus metallicum</i>	S^0 (S^2), Fe^{2+} , Fe^{2+} , FeS_2 , sulfide minerals	pH 1,7-1,8; 35°C; C, O ₂ pH 1,0-4,5; 50-75°C; C, O ₂

They differ in:

Optimal growth temperature: mesophiles (optimal temperatures below 40 °C); moderate thermophiles (optimal temperatures 40-60 °C); thermophiles (optimal temperatures above 60 °C) [4];

Ability to oxidize various energy substrates. Some of them are capable of oxidizing only divalent iron, others – only sulfur and its soluble reduced compounds, and others – both divalent iron and sulfur compounds;

The ability to assimilate various carbon compounds: autotrophs (capable of assimilating CO₂); heterotrophs (need organic carbon sources for growth); mixotrophs (capable of assimilating both CO₂ and organic substrates).

Technological processes in practice are carried out not by pure cultures of microorganisms, but by their communities in which microorganisms interact: it is known that mixotrophs and heterotrophs consume organic substances released by autotrophs. Often, succession occurs in technological processes (that is, a change in the composition of the microbial population) caused by a change in conditions during the oxidation of sulfides (for example, an increase in temperature leads to the displacement of mesophiles by thermophiles). Microbial communities that carry out technological processes are actively studied both with the help of traditional microbiological techniques and with the help of the latest molecular genetic analysis methods.

The key role is played by the bacteria *Acidithiobacillus ferrooxidans*, *Acidithiobacillus thiooxidans*, *Acidithiobacillus caldus* and *Leptospirillum ferrooxidans*, as they oxidize ferrous iron, sulfide and elemental sulfur, sulfide minerals.

Stages of bacterial oxidation of the rock:

- 1) Interaction of bacterial surface structures with oxidized mineral (adhesion, sorption);
- 2) Transport of mineral granules inside a biological cell, change of physico-chemical properties;
- 3) Oxidation of ions of elements inside the surface structures of the cell (inside the polysaccharide shell of bacteria);
- 4) Electron and proton transport, membrane potential formation;
- 5) ATP synthesis and water formation on the inner surface of the cytoplasmic membrane.

Due to the sorption of cells and the action of exometabolites on minerals, bacteria change their electrode potential, create a potential difference, increase the electrical conductivity of the medium, create a high electrode potential.

Bacteria, being in contact with the substrate, change its physico-chemical properties. For example, elemental sulfur dissolves in substances of a lipid nature to a colloidal state and enters the periplasmic space, where it is oxidized. The leading role in the interaction processes is played not by the structure of the cell wall, but by its biochemical features.

The initial ore is twice resistant, that is, it consists of sulfides, which are finely interspersed with gold, as well as natural carbon, which sorbs the noble metal on itself. The composition of the initial ore is shown in Table 2. Due to bio-leaching, it is

possible to partially get rid of iron, sulfur and arsenic, as a result of oxidative firing, all carbonaceous matter will burn. That is, the combination of the above operations will allow you to get rid of those elements that were the cause of persistence, and at the end of the cyanidation process, the gold will go into solution with maximum extraction.

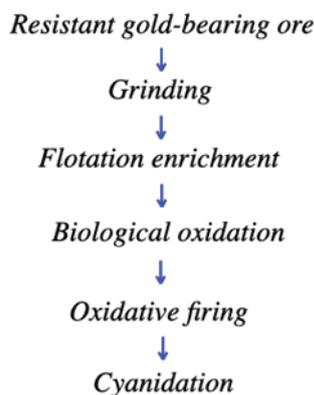


Figure 1. Flow chart

Characteristics of the source material. The concentrate of the following composition was chosen as the object of study:

Table 2 – Chemical composition of the gold-containing concentrate

Component	Fe	Fe _s	As	As _s	S	S _s	C	Au*
Mass %	9,17	7,15	4,44	3,6	7,4	6,8	17,5	57,5

* – grams per ton

Table 3 – Mineralogical composition of gold-containing concentrate

Mineral	Chemical formula	Mass %
Pyrite	FeS ₂	6
Arsenopyrite	FeAsS	7,82
Ankerite	Ca(Mg,Fe)(CO ₃) ₂	1,5
Rutile	TiO ₂	1
Quartz	SiO ₂	18
Partially hydrated mica of potassium type	KAl ₃ Si ₃ O ₁₀ (OH) ₂	21
Gypsum	CaSO ₄ ·2H ₂ O	1
Kaolinite	Al ₄ (Si ₄ O ₁₀)(OH) ₈	3
Clinocllore	(Mg,Fe) ₆ (Si,Al) ₄ O ₁₀ (OH) ₆	1
Siderite	FeCO ₃	1
X – ray amorphous phase		30,5

After analyzing the composition, we can conclude that the ore contains a large amount of sulfur, arsenic and carbon are also presented. It is necessary to eliminate them in such a way that the extraction of gold after cyanidation is maximized.

Vat or reactor bio-leaching involves the oxidation of crushed raw materials in mixing reactors. To reproduce this technology on a laboratory scale, oxidation was carried out in two 2500 ml reactors.

Initially, the concentrate (1.5 kg) was crushed. Further, samples of 300 g were introduced into two reactors together with an acidic medium and mixed during the day. The next day, 2 ml of concentrated sulfuric acid was added to the reactor in order to stabilize the acidity of the pulp (pH = 1.5).

Table 4 – Initial leaching parameters

Parameters	Unit of measurement	Value
Temperature	°C	40
Liquid:Solid	Ratio	5:1
Air purge rate	liters per minute	4
Mixing speed	revolutions per minute	500
Pulp volume	liters	1,5

On the following day, a microbiological inoculant with a volume of 500 ml was added to each reactor.

In the experiment, representatives of acidophilic microorganisms were used, which had already been adapted in advance to the pyrite-arsenopyrite medium at a temperature of 45°C. The main representatives were bacteria of the genus *Acidithiobacillus*, *Ferroplasma* and *Cuniculiplasma*, archaea of the genus *Acidiplasma*.

During the experiments, the parameters of the liquid phase were measured: pH, concentrations of Fe²⁺, Fe³⁺ and As, the number of cells in ml of the medium.

The results of biological oxidation are shown below in the figures:

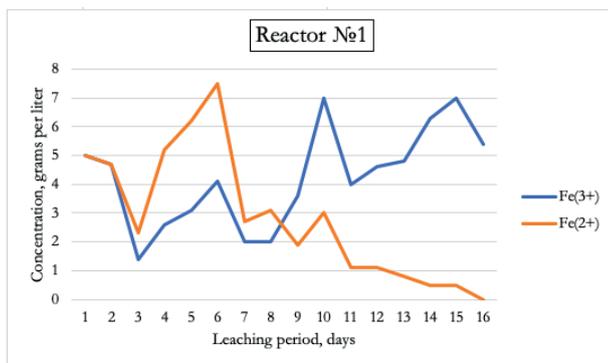


Figure 2. Dynamics of changes in the concentration of Fe²⁺ and Fe³⁺ in the liquid phase

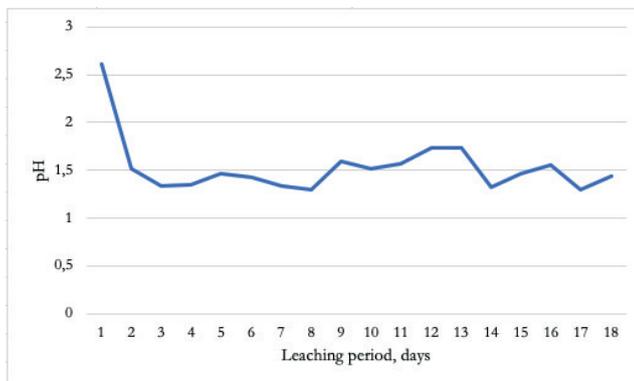


Figure 3. Dynamics of changes in the acidity of the liquid phase

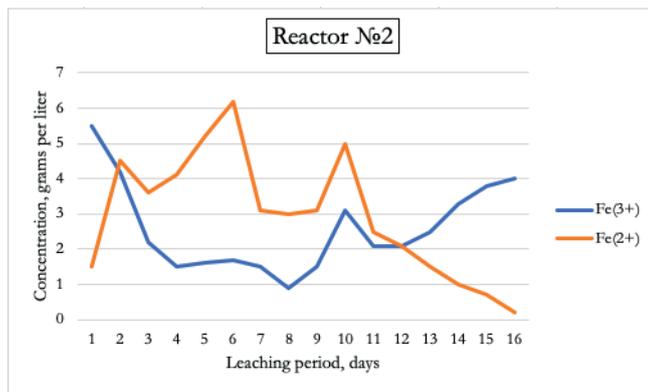


Figure 4. Dynamics of changes in the concentration of Fe²⁺ and Fe³⁺ in the liquid phase

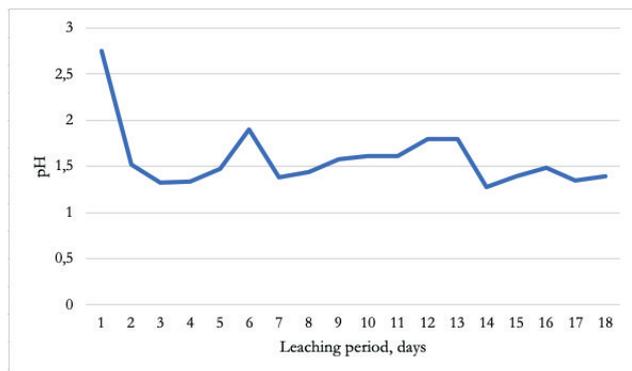


Figure 5. Dynamics of changes in the acidity of the liquid phase

Analyzing the obtained values, it can be concluded that the concentration of iron during the adaptation of bacteria changed in a chaotic manner. However, after 10-13 days, a tendency to increase the content of Fe^{3+} began to be observed, and Fe^{2+} decreased on the contrary. This is due to the fact that the bacteria adapted to the new environment and began their vital activity. The oxidation of divalent iron to trivalent iron occurred. The acidity of the medium also began to decrease after the end of the adaptation period, as the content of sulfate ions and Fe^{3+} increased.

At the scale of production, firing is carried out in a furnace with a circulating fluidized bed. In laboratory conditions, firing was carried out in a muffle furnace LOIP LF-15/13-V2 in ceramic crucibles.

The roasting was carried out on the weights of concentrates of 50 g and biokeks of 150 g. The concentrate and biokek obtained during the first experiment were oxidized in one stage at 650°C for 4.5 hours. The concentrate and bio-cake obtained as a result of the second experiment were fired in 2 stages: at 450 °C for 1.5 hours, at 650 °C for 3 hours.

Table 5 – Results of oxidative firing

Type of firing/material	Before, r	After, r	Loss of mass, g	The output of the stub, %
Single-stage				
<i>concentrate</i>	50	34,7	15,3	69,4
<i>biokek</i>	150	137,3	12,7	91,5
Two-stage				
<i>concentrate</i>	50	35	15	70
<i>biokek</i>	150	136,4	13,6	90,9

The yield of the biokek stub is greater, since residual arsenic and sulfur and completely carbonaceous matter were oxidized in it, while in the concentrate, As, S and carbon were completely transferred to the gas phase. The resulting stubs are small in mass, so it was not possible to examine them for the content of one or another element.

Prepared gold-containing pulp is cyanized in reactor cascades with agitators. In laboratory conditions, gold leaching was carried out in a bottle agitator using technical sodium cyanide.

After cyanidation, the solid phase was separated from the liquid phase by filtration, the sorbent and the solid cyanidation product were separated using a 0.5 mm sieve. After complete separation, the solid product and the sorbent were separately washed with distillate on a Buchner funnel together with a filter to remove cyanide residues. This was followed by drying of the sorbent and the cyanidation product in a drying cabinet at 80 °C for a day, after which the dry products were weighed. Solid cyanidation residues were ground on a 0.5 mm sieve. Next, assay analysis was performed to determine the amount of gold.

Table 6 – Cyanidation results

Product	Consumption of sodium cyanide, kilogram per ton of product
Concentrate	20,58
Biokek	20,95
Concentrate cinder end stage 1	16,51
Concentrate cinder end stage 2	15,83
Biokek cinder 1 satge	16,91
Biokek cinder 2 stages	16,17

Based on the results obtained, it can be established that the cyanide consumption for leaching concentrate and bio-cake without firing is greater than the cyanide consumption for leaching the studied products that have undergone heat treatment. [5]

Assay is a laboratory method for determining the amount of gold in the test material. The key operation of the analysis is the crucible melting (sherbering) of the suspension of the material together with the collector and fluxes. The purpose of melting is to bind the extracted metals (gold or silver) into the collector and separate them from the other components in the material. Most often, lead oxide (glet PbO) acts as a collector, since a high degree of contact between the surface of lead oxide and the precious metal is ensured. Due to the fact that the glet has a very dispersed state, it is distributed evenly over the entire volume of the charge.

Table 7 – Results of assay melting

Test	Extraction Au, %
Concentrate	26,7
Biokek	60,1
Biokek cinder 1 satge	73,6
Biokek cinder 2 stages	90,6
Concentrate cinder 1 stage	80,2
Concentrate cinder 2 stages	77,15

Results.

1. Thanks to biological oxidation, it was possible to partially get rid of sulfur, iron and coal, which definitely facilitated the further processing of the product;
2. The highest gold recovery is observed from the bio-tank, which was subjected to prolonged firing (more than 90%);
3. The effectiveness of the proposed combined technology of high extraction of precious metal with minimal environmental risks and capital costs has been proven.

Conclusion. According to the results of the experiment, it can be said that the biohydrometallurgy of gold-containing raw materials is successfully combined with various alternative operations for processing concentrates. For different ore composition, different and combinations. Despite the fact that bio-leaching is not as well developed in Russia as in other countries, the analysis of the mineral resource base suggests that the introduction of biotechnologies into the domestic mining and metallurgical complexes of Russia has great prospects.

The technology of combined bio-opening and oxidative firing of high-sulfur carbon-containing thrust ores has an advantage over other technologies in the possibility of processing the resulting stub by cyanidation with maximum gold extraction. The disadvantages of the method can include its low level of study and development, the duration of the period of adaptation of bacteria to a new environment, the need for initial investment.

When in the future there will be a question of processing difficult resistant raw materials, the combined method may become one of the solutions to this problem.

REFERENCES

1. Ivanov A. I. State and prospects of development of the mineral resource base of gold in the Russian Federation // International conference «Gold and technologies» Mining Word Russia 2021. Moscow, 2021. P. 18 – 28. (in Russ)
2. Bulaev A. [et al.]. Effect of Carbon Sources on Pyrite-Arsenopyrite Concentrate Bio-oxidation and Growth of Microbial Population in Stirred Tank Reactors // Microorganisms. 2021. Vol. 9 (11). P. 2350.
3. Lodeyshchikov V. V. Technology of extracting gold and silver from refractory ores: In 2 volumes / Irkut. scientific research in-t nobility. and ed. metals and diamonds, JSC «Irgiredmet». Irkutsk, 1999. 785 p. (in Russ).
4. Golyshina O. V. [et al.]. Acidiplasma aeolicum gen. nov., sp. nov., a euryarchaeon of the family Ferroplasmaceae isolated from a hydrothermal pool, and transfer of Ferroplasma cupricumulans to Acidiplasma cupricumulans comb. nov. Int J Syst Evol // Microbiol. 2009. Vol. 59 (Pt 11). P. 2815-23. doi: 10.1099/ijs.0.009639-0.
5. Komogortsev B. V., Varenichev A. A. Problems of processing poor and stubborn gold-bearing ores // Mining information and analytical bulletin. 2016. N 2. P. 204–218 (in Russ).

SUMMARY

**НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБОВ ПЕРЕРАБОТКИ
ДВАЖДЫ УПОРНОГО ЗОЛОТОСОДЕРЖАЩЕГО СЫРЬЯ**

Шамайлова П.Е., студент-магистрант 1 года обучения (ORCID: 0000-0003-4480-058X)

Научный руководитель: **Ефимова А.А.**, старший преподаватель, научно-образовательный центр иностранных языков и межкультурной коммуникации (ORCID: 0000-0003-3891-1988, Researcher ID: HLV-9071-2023)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: shamajlova.polina@spcru.ru

В последнее время закономерное ухудшение качества золотосодержащего сырья вынуждает вовлекать в переработку сложные для обогащения руды. Одним из методов переработки упорных руд является биологическое окисление. Бактерии в ходе своей жизнедеятельности окисляют серу и железо, что улучшает кондиционное состояние получаемого материала. Однако бактериальное окисление характеризуется минимальным извлечением золота, что не есть хорошо. Поэтому исследователи предложили комбинировать различные способы переработки золотосодержащего упорного сырья. По результатам эксперимента было замечено, что большая часть сульфидной серы окислилась, железо и сера перешли в раствор. Такая комбинация позволила достичь максимального извлечения золота.

Ключевые слова: биологическое окисление, золотосодержащее сырье, металлургия, переработка «бедной» руды, биологические процессы в металлургии, биотехнология.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов А. И. Состояние и перспективы развития минерально-сырьевой базы золота в РФ // Международная конференция «Золото и технологии» MiningWord Russia 2021. – Москва, 2021. С. 18-28 .
2. Bulaev A. [et al.]. Effect of Carbon Sources on Pyrite-Arsenopyrite Concentrate Bio-oxidation and Growth of Microbial Population in Stirred Tank Reactors // Microorganisms. 2021. Vol. 9 (11). P. 2350.
3. Лодейщиков В. В. Технология извлечения золота и серебра из упорных руд : В 2 т. / Иркут. науч.-исслед. ин-т благород. и ред. металлов и алмазов, ОАО «Иргиредмет». Иркутск, 1999. 785 с.

4. Golyshina O. V. [et al.]. *Acidiplasma aeolicum* gen. nov., sp. nov., a euryarchaeon of the family Ferropasmaceae isolated from a hydrothermal pool, and transfer of *Ferroplasma cupricumulans* to *Acidiplasma cupricumulans* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2009. Vol. 59 (Pt 11). P. 2815-23. doi: 10.1099/ijs.0.009639-0.

5. Комогорцев Б. В., Вареничев А. А. Проблемы переработки бедных и упорных золотосодержащих руд // Горный информационно-аналитический бюллетень. 2016. N 2. С. 204–218.

УДК 615.322

PHYTOCHEMISTRY, BIOLOGICAL ACTIVITY, AND APPLICATIONS IN MEDICINE AND COSMETOLOGY OF GLYCYRRHIZA GLABRA: A SHORT REVIEW

Shikova V.A., 2nd year student (ORCID: 0000-0003-3028-4238, Web of Science ResearcherID AFO-2873-2022)

Scientific advisers: Burakova M.A., Ph.D., associate professor, department of industrial drug technology
(ORCID: 0000-0002-3880-0359)

Bobysheva T.V., senior lecturer, Scientific Research Center of Linguistics and Cross-Cultural Communication
(SPIN-код: 9517-2741)

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376, St. Petersburg, prof. Popova st., 14, Russian Federation

E-mail: ikka2207@gmail.com

Glycyrrhiza glabra or licorice has been used worldwide in various systems of medicine. It is mainly used to treat peptic ulcer, lung and skin diseases, although clinical and experimental studies show that it has some other useful pharmacological properties: anti-inflammatory, antiviral, antimicrobial, antioxidant, anticancer, immunomodulatory. A large number of components have been isolated from licorice, including triterpene saponins with the main one glycyrrhizic acid and flavonoids. This review attempts to highlight the available literature on *Glycyrrhiza glabra* regarding its phytochemical constituents, pharmacological aspects and precautions for licorice and its biologically active constituents, as well as the main methods of extraction.

Keywords: *Glycyrrhiza glabra*, *glycyrrhizic acid*, *antitussive activity*, *cosmetics*, *biologically active substances*.

Licorice, *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae), is a well-known perennial medicinal plant in both European and Asian medicine, widely distributed throughout Russia including the European part, South, and West Siberia. [1] Licorice have been used medically since at least 500 BC and liquorice has been described as ‘the grandfather of herbs’. The Roman writers referred to it as *Radix dulcis*. In old Chinese pharmacy, it was considered to belong to drugs of the first class and to it was ascribed the rejuvenating property when consumed for long periods. It is the most often prescribed prescribing herb after Ginseng in Chinese medicine used for ailments related with spleen, liver and kidney. Historically, the dried rhizome and root of this plant were employed medicinally by the Egyptian, Chinese, Greek, Indian, and Roman civilizations as an expectorant and carminative. Liquorice has been used in medicine for more than 4000 years. The earliest record of its use in medicine is found in ‘code Humnubari’ (1795–1750 BC). It was also one of the important plants mentioned in Assyrian herbal (2000 BC). Hippocrates (400 BC) mentioned its use as a remedy of ulcers. The drug was also mentioned by Theophrastus and Dioscorides. In traditional Siddha system of medicine, liquorice is used as a demulcent, expectorant, anti-tussive, laxative and sweetener. [2] The word *Glycyrrhiza* came from the Greek words *glykos* (sweet) and *rhiza* (root). It is also called licorice or Scythian root. The role of plants in medicine was very important. People have used various natural remedies to treat diseases since ancient times. [3]

The purpose of this short review was to analyse the literature about pharmacognostic characteristics, phytochemical constituents, pharmacological aspects, and extraction methods for its biologically active compounds of *Glycyrrhiza glabra*.

To achieve the purpose, the following tasks were set: to study the literature that describes the different activities of the components of licorice, to study what the main drugs are on the pharmaceutical market in Russia, to study the possibility of using *Glycyrrhiza glabra* in cosmetics industry, to study what modern methods are for isolating biologically active components from licorice.

1. Botanical and pharmacognostic characteristics of licorice species and raw materials

The modern botany includes 45 species of the botanical genus *Glycyrrhiza* L. (fam. Fabaceae) in the genus. The roots of *G. glabra* together with the roots of *G. uralensis* Fisch. are used in Russian official medicine and monographed in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation as *Glycyrrhizae radices*. [1]

2. Geography of licorice

The most common licorice species are *Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza uralensis*.

Table 1 – Species of licorice and its distribution

Licorice species	Area
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Afghanistan, East European Russia, Iran, Iraq, Kazakhstan, Kirgizstan, Krym, Mediterranean, Pakistan, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan, Yugoslavia
<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	Afghanistan, Altai China North-Central, Kazakhstan, Kirgizstan, Mongolia, Tadjikistan, West Siberia, Ural

Glycyrrhiza glabra is a perennial plant 30–100 cm tall, with rhizomes usually 10–12 cm thick, but can be much larger, depending on the age of the excavated specimen. This plant grows in steppes, deserts and semi-deserts with shallow groundwater. The species is distributed in the southern European part, in areas from the Mediterranean, including Turkey and Turkmenistan, to the northeast of Mongolia (Figure 1). The largest reserves of plant raw materials are in Kazakhstan. [4] Significant (although inferior to the Turkmen and Kazakh) reserves of licorice root are also on the territory of Russia: in the floodplain of the Lower Volga, in the Kuban, in Dagestan, the Orenburg region.

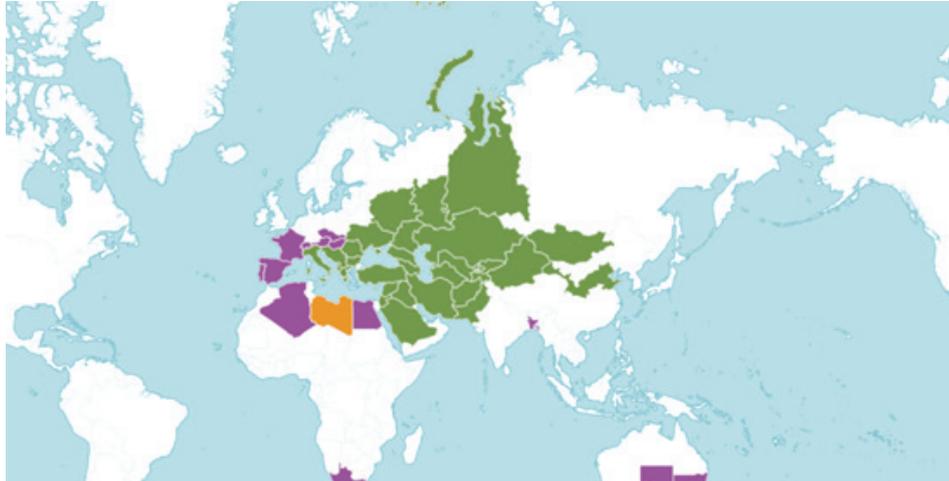


Figure 1. Distribution of *Glycyrrhiza glabra*. Source: Plants of the World Online

Orange Doubtful Green Native Purple Introduced

Glycyrrhiza uralensis is a perennial herbaceous rhizomatous plant averaging 50–70 cm in height. Widely distributed in Western Siberia and the Urals. It may be found in Central and South-Eastern Kazakhstan [4] and usually grows in the steppe regions, along the banks of mountain rivers. It is usually found on salt licks, along roads and on the outskirts of forests.



Figure 2. Distribution of *Glycyrrhiza uralensis*. Source: Plants of the World Online

Green Native Purple Introduced

3. The main active compounds and its activity

Licorice is a source of many biological active compounds. Proteins are necessary for the normal functioning of the body. Mineral salts of sodium, potassium, zinc, etc. are necessary to maintain the water-salt balance. Pectins can lower blood cholesterol levels. Polysaccharides are used by the body as the main source of energy. [4] Licorice also contains various vitamins and glycosides. Various studies have indicated that the highest content in licorice of triterpene saponins, flavonoids, isoflavonoid and coumarins.

3.1 Triterpenoid saponins

The main active ingredient of licorice are triterpenoid saponins (4–20%): glycyrrhizic acid (GA) and its salts.

Glycyrrhizic acid has anti-inflammatory and antiviral activity. However, one of the most promising and interesting areas of clinical application of GA is drugs for the regulation of the immune system. Studies have shown that this active substance is able to inhibit the growth of DNA and RNA viruses, including the hepatitis B virus. [6] In recent studies, a major global sensation was the news from a group of Russian scientists who were able to discover the ability of GA to inhibit the reproduction of the human immunodeficiency virus. This stimulated the search for new anti-HIV agents among GA derivatives also in Russia. [3]

In addition, GA can be used as part of anticancer therapy for melanoma. The mechanism is to suppress the transcription factor. At the same time, it has been proven that GA has a strong antioxidant effect, which reduces the level of myocardial lipid hydroperoxide. [7]

Glycyrrhizin is a mixture of potassium and calcium salts of glycyrrhizic acid. Glycyrrhizin stimulates the activity of the ciliated epithelium, thus enhancing the secretion of the mucous membranes of the upper respiratory tract, and facilitates expectoration. It is also known about the hepatoprotective activity of glycyrrhizin by inhibiting the formation of free radicals during lipid oxidation. [8]

Other saponins presented with liquiritic acid and glycyretol. [9] The described compounds have adaptogenic properties that increase the body's resistance to a wide range of various harmful effects. They are able to have a diuretic and sedative effect as well.

3.2 Flavonoids

Flavonoids are the largest class of plant polyphenols, capable of not only acting as a pigment for plants, such as liquiritin, liquiritigenin, rhamnoliquiritin [9], but also possessing antioxidant and antispasmodic activity. The study in *G. glabra* radix found that flavonoids, specifically liquiritin, produced a persistent antitussive effect in guinea pigs, suggesting that it is the main antitussive component. [9]

3.3 Isoflavonoids

Numerous studies on licorice isoflavonoids have shown that they have a characteristic antimicrobial effect. Isoflavonoid derivatives present in licorice include glabridin, glabron and their derivatives are responsible for the *in vivo* inhibition of bacteria of the genera *Shigella*, *Salmonella* and species such as *E. coli* and *S. Mutans* [10] with antimicrobial activity. In addition, isoflavones can have a sedative effect on the body. Gamma-aminobutyric acid (GABA) is the main inhibitory neurotransmitter in the central nervous system, being GABA receptors. *G. glabra* acts as a GABA receptor modulator, producing a hypnotic effect. [11].

3.4 Coumarins

Licorice roots contain coumarins (liccoumarin, herniarin, etc.). These are compounds that can *function as* indirect anticoagulants being vitamin K antagonists, which block the synthesis of vitamin-K-dependent blood coagulation factors in the liver. Glycocoumarin is able to inhibit the formation of giant cells in HIV-infected cell cultures without any cytotoxicity [9]. Therefore, this study can be further considered as a potential component of complex therapy for HIV.

4. Licorice and drugs

Various studies have confirmed the antitussive activity of licorice extracts. In Russia, licorice is most often used as an expectorant for diseases of the upper respiratory system. It has an expectorant action, which is associated with the activity of glycyrrhizin. It helps clear congestion in the upper airways as it speeds up the flow of mucus. [12]

Licorice root preparations are presented in a wide range on the Russian market. [13]

Table 2 – Some licorice root preparations on the Russian market

Name of Drug/ Cosmetics/ Supplement	Main Manufacturer	Supplement / Medicine	Active ingredient form of licorice	Indication/ Therapeutic Uses
Glycyrrhizae syrup	Flora of the Caucasus (Russia) Wifitech (Russia) Samarmedprom (Russia) Tula Pharmaceutical Factory (Russia)	Syrup	licorice root extract thick	Diseases of the upper respiratory system, lungs
Pectorales elixir	Wifitech (Russia) Omsk Pharmaceutical Factory (Russia) Pyatigorsk Pharmaceutical Factory (Russia)	Elixir	licorice root extract thick	Diseases of the upper respiratory system, lungs
Pectoralis species №2	Firm Zdorovye (Russia) APEX (Russia)	Species of herbal powder	Powdered licorice roots	Inflammatory diseases of the respiratory system, accompanied by a cough with sputum difficult to separate.
Doktor MOM®	Johnson & Johnson (Russia) Unique Pharmaceutical Laboratories (India)	Syrup, Pastilles,	Dry extract of licorice root	Symptomatic therapy of acute and chronic respiratory diseases accompanied by dry cough or cough with sputum difficult to separate
Iberogast®	Steigerwald arzneimittelwerk, GmbH (Germany)	Drops for oral administration	liquid extract of dried licorice roots	For the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract
Linkus®	Herbion Pakistan (Pakistan)	Granules for administering a solution for oral administration, Pastilles, Syrup	Dry and thick extracts of licorice roots	Symptomatic therapy for flu

Name of Drug/ Cosmetics/ Supplement	Main Manufacturer	Supplement / Medicine	Active ingredient form of licorice	Indication/ Therapeutic Uses
Reglisam	Vifitech (Russia)	Tablets, Dosed granules for preparation Solution for oral administration	Ammonium glycyrrhizinate	Inflammatory diseases of the respiratory system, accompanied by a cough with sputum difficult to separate.
Licorice p	Parapharm (Russia)	Coated tablets	licorice roots (cryo powder)	Cardiovascular diseases, skin and allergic reactions.
Travisil	Plethico Pharmaceuticals (India)	Solution for oral administration, Syrup, Tablets for resorption	Dry extract of licorice root	Symptomatic therapy for diseases of the respiratory system, accompanied by a cough with sputum difficult to separate.
Sedativae species №2	Lek C+ (Russia) St.-Medipharm (Russia)	Species of herbal powder	Powdered licorice roots	As part of complex therapy with increased excitability and; sleep disorders
Phosphogliv®	Pharmstandard (Russia)	Capsules, Lyophilisate for the preparation of solution solution for oral administration, Solution for intravenous administration	sodium glycyrrhizate	Fatty degeneration of the liver and other lesions
Pevonia RS2 CARE CREAM	Pevonia, CHIA	Face cream	licorice root extract	Couperose and age spots
Be The Skin BHA+ Dark Spot Zero Cream	Be The Skin, Южная Корея	Face cream	Stearyl Glycyrrhetinate	Skin inflammation and pigmentation

5. Licorice in cosmetology

In recent years, there has been a trend towards the use of licorice in cosmetics due to its anti-inflammatory activity. Such an isoflavonoid as glabridin is able to inhibit the key enzyme of melanin synthesis - the skin pigment tyrosinase, helping to reduce the pigmentation of the skin. In particular, low melanin levels can cause localized vitiligo and post-traumatic hypopigmentation and other associated problems. [15] *G. glabra* also has anti-aging potential. Due to its ability to reduce pigmentation, licorice creams can be used as a cosmetic treatment for freckles and other forms of pigmentation.

The sun's UV-B rays are the most dangerous and can cause oxidative stress-related reactions in the body, leading to severe cell damage and cell death. Several plant-derived antioxidants, including those from *G. glabra*, are involved in reducing the incidence of photocarcinogenesis, reducing the risk of melanoma, and being photoprotective. [13]

6. Methods for isolating biologically active substances (BAS)

Most often, various BAS are isolated from plants by the extraction method, and this is one of the few methods that allows deep isolation of substances [16]. The most common extraction methods are environmentally unsafe. Extraction with a mixture of chloroform, acetone and ether by the Soxhlet method is common. [17] This method carries an anthropogenic load at all stages of the extraction. Often, alcohol is used as an extractant, but this is also not safe in terms of ensuring fire safety. The safest and most beneficial extractant is water. When determining the active substances in licorice, the decoction shows a good level of extraction. [18] All of the most commonly used extractants presented have their drawbacks. Water, for example, is capable of extracting heavy metals well, which can adversely affect human health. [19] Therefore, nowadays more and more people are trying to pay attention to «green technologies» and use natural deep eutectic solvents (NADES). [20]

Conclusion. Thus, licorice is one of the most effective herbal medicines and is used worldwide as a traditional herbal remedy. This review concluded on the integration of isolated phytochemical components of licorice and their biological role in combating various physiological diseases and their secondary metabolites for the development of promising pharmaceuticals. An analysis of the Russian pharmaceutical market was carried out. The prospect of using licorice in cosmetic products has been studied. To summarize the current review, licorice extracts and individual licorice compounds have been used for actions such as hepatoprotective, anticancer, antibacterial, respiratory tract infections and cardiovascular diseases, skin diseases.

THEMATIC HEADINGS

61.45.36 Medicinal products from natural raw materials

REFERENCES

- Shikov A. N., Narkevich I. A., Flisyuk E. V., Luzhanin V. G., Pozharitskaya O. N. Medicinal plants from the 14th edition of the Russian Pharmacopoeia, recent updates // Journal of Ethnopharmacology. 2021. Vol. 268. P. 113685. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113685
- Anilkumar D., Joshi H., Nishteswar K. Review of *Glycyrrhiza glabra* (Yastimadhu) – a broad spectrum herbal drug // Pharma Science Monitor. 2012. Vol. 3(4). P. 3171-3195.
- Pastorino G., Cornara L., Soares S., Rodrigues F., Oliveira M. B. P. P. Licorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review // Phytotherapy Research. 2018. Vol. 32(12). P. 2323-2339. DOI: 10.1002/ptr.6178.

4. Sweet dreams: assessing opportunities and threats in kazakhstan's wild liquorice root trade. Joint report / N. Gemedzhieva [et al.] // Traffic: the wildlife trade monitoring network. April 2021. Available at: <https://www.traffic.org/site/assets/files/14086/sweet-dreams-en-final.pdf> (Accessed: 24.02.2023)
5. Wang Q., Qian Y., Wang Q. [et al.]. Metabolites identification of bioactive licorice compounds in rats // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2015. Vol. 115. P. 515–522. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.08.013
6. Kaur R., Kaur H., Dhindsa A.S. Glycyrrhiza glabra: a phytopharmacological review // International journal of pharmaceutical Sciences and Research. 2013. Vol. 4(7). P. 2470. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.4(7).2459-69
7. Haleagrahara N., Varkkey J., Chakravarthi S. Cardioprotective effects of glycyrrhizic acid against isoproterenol-induced myocardial ischemia in rats // International journal of molecular sciences. 2011. Vol. 12(10). P. 7100-7113. DOI: 10.3390/ijms12107100
8. Jin Z., Kim S., Cho S., Kim I. H., Han D., Jin Y. H. Potentiating effect of glabridin on GABAA receptor-mediated responses in dorsal raphe neurons // Planta Medica. 2013. Vol. 79(15). P. 1408–1412. DOI: 10.1055/s-0033-1350698
9. Asl M. N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds // Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives. 2008. Vol. 22(6). P. 709-724. DOI: 10.1002/ptr.2362
10. Ajagannanavar S. L., Battur H., Shamarao S., Sivakumar V., Patil P. U., Shanavas P. Effect of aqueous and alcoholic licorice (Glycyrrhiza glabra) root extract against Streptococcus mutans and Lactobacillus acidophilus in comparison to chlorhexidine: An in vitro study // Journal of International Oral Health. 2014. Vol. 6(4). P. 29–34
11. Sharma V., Katiyar A., Agrawal R. C. Glycyrrhiza glabra: chemistry and pharmacological activity // Sweeteners. 2018. P. 87-100. DOI: 10.1007/978-3-319-27027-2_21
12. Nitalikar M. M., Munde K. C., Dhore B. V., Shikalgar S. N. Studies of antibacterial activities of Glycyrrhiza glabra root extract // International Journal of PharmTech Research. 2010. Vol. 2(1). P. 899-901.
13. Encyclopedia of Drugs RLS® // Register of drugs of Russia. Available at: <https://www.rlsnet.ru/> (Accessed: 24.02.2023) (In Russ)
14. Ming L. J., Yin A. C. Y. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid // Natural product communications. 2013. Vol. 8(3). P. 415-8.
15. Tolstikova T. G., Tolstikov A. G. The sweetness of the Scythian root // Science First Hand. 2008. Vol. 3(21). P. 52-61. (In Russ)
16. Shikov A. N., Mikhailovskaya I. Y., Narkevich I. A., Flisyuk E.V., Pozharitskaya O.N. Methods of extraction of medicinal plants. In Evidence-Based Validation of Herbal Medicine^ Translational Research on Botanicals. Second ed. 2022. P. 771-796. DOI: 10.1016/B978-0-323-85542-6.00029-9
17. Guo Y., Shao S., Zhang W., Li C., Meng Z., Sun S., Yang D., Lü S. Content determination and release characteristics of six components in the different phases of «Glycyrrhiza glabra – Nux vomica» decoction by UPLC-MS/MS // Molecules. 2022. Vol. 27(19). P. 6180. doi: 10.3390/molecules27196180.
18. Shikov A. N., Shikova V. A., Whaley A. O., Burakova M. A., Flisyuk E. V., Whaley A. K., Terninko I. I., Generalova Y. E., Gravel I. V., Pozharitskaya O. N. The ability of acid-based natural deep eutectic solvents to co-extract elements from the roots of Glycyrrhiza glabra L. and associated health risks // Molecules. 2022. Vol. 27. P. 7690. DOI: 10.3390/molecules27227690
19. Mišan A., Nađpal J., Stupar A., Pojić M., Mandić A., Verpoorte R., Choi Y. H. The perspectives of natural deep eutectic solvents in agri-food sector // Critical reviews in food science and nutrition. 2020. Vol. 60(15). P. 2564-2592. DOI: 10.1080/10408398.2019.1650717
20. F'guyer S., Afaq F., Mukhtar H. Photochemoprevention of skin cancer by botanical agents // Photodermatology, photoimmunology & photomedicine. 2003. Vol. 19(2). P. 56-72. DOI: 10.1034/j.1600-0781.2003.00019.x

SUMMARY

**ФИТОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ПРИМЕНЕНИЕ
В МЕДИЦИНЕ И КОСМЕТОЛОГИИ GLYCYRRHIZA GLABRA: КРАТКИЙ ОБЗОР**

Шикова В.А., студ. 2 курс (ORCID: 0000-0003-3028-4238, Web of Science ResearcherID AFO-2873-2022)

Руководители: **Буракова М.А.**, к.фарм.н., доцент,

кафедра промышленной технологии лекарственных препаратов (ORCID: 0000-0002-3880-0359)

Бобышева Т.В., старший преподаватель, научно-образовательный центр иностранных языков

и межкультурной коммуникации (SPIN-код: 9517-2741)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: ikka2207@gmail.com

Glycyrrhiza glabra или солодка, используется во всем мире в различных системах медицины. В основном её применяют для лечения язвенной болезни, заболеваний легких и кожи, хотя клинические и экспериментальные исследования показывают, что она обладает и некоторыми другими полезными фармакологическими свойствами: противовоспалительными, противовирусными, противомикробными, антиоксидантными, противоопухолевыми, иммуномодулирующими. Из солодки выделено большое количество компонентов, в том числе тритерпеновые сапонины, главным из которых является глицирризиновая кислота, и флавоноиды. В этом обзоре предпринята попытка осветить имеющуюся литературу о

СОЛОДКЕ ГОЛОЙ в отношении ее фитохимических составляющих, фармакологических аспектов и мер предосторожности при использовании солодки и ее биологически активных компонентов, а также основных методов экстракции.

Ключевые слова: *Glycyrrhiza glabra*, глицирризиновая кислота, противокашлевое действие, косметика, биологически активные вещества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shikov A. N., Narkevich I. A., Flisyuk E. V., Luzhanin V. G., Pozharitskaya O. N. Medicinal plants from the 14th edition of the Russian Pharmacopoeia, recent updates // Journal of Ethnopharmacology. 2021. Vol. 268. P. 113685. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113685
2. Anilkumar D., Joshi H., Nishteswar K. Review of Glycyrrhiza glabra (Yastimadhu) - a broad spectrum herbal drug // Pharma Science Monitor. 2012. Vol. 3(4). P. 3171-3195.
3. Pastorino G., Cornara L., Soares S., Rodrigues F., Oliveira M. B. P. P. Licorice (Glycyrrhiza glabra): A phytochemical and pharmacological review // Phytotherapy Research. 2018. Vol. 32(12). P. 2323-2339. DOI: 10.1002/ptr.6178.
4. Sweet dreams: assessing opportunities and threats in kazakhstan's wild licorice root trade. Joint report / N. Gemedzhieva [et al.] // Traffic: the wildlife trade monitoring network. April 2021. Available at: <https://www.traffic.org/site/assets/files/14086/sweet-dreams-en-final.pdf> (Accessed: 24.02.2023)
5. Wang Q., Qian Y., Wang Q. [et al.]. Metabolites identification of bioactive licorice compounds in rats // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2015. Vol. 115. P. 515–522. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.08.013
6. Kaur R., Kaur H., Dhindsa A.S. Glycyrrhiza glabra: a phytopharmacological review // International journal of pharmaceutical Sciences and Research. 2013. Vol. 4(7). P. 2470. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.4(7).2459-69
7. Haleagrahara N., Varkkey J., Chakravarthi S. Cardioprotective effects of glycyrrhizic acid against isoproterenol-induced myocardial ischemia in rats // International journal of molecular sciences. 2011. Vol. 12(10). P. 7100-7113. DOI: 10.3390/ijms12107100
8. Jin Z., Kim S., Cho S., Kim I. H., Han D., Jin Y. H. Potentiating effect of glabridin on GABAA receptor-mediated responses in dorsal raphe neurons // Planta Medica. 2013. Vol. 79(15). P. 1408–1412. DOI: 10.1055/s-0033-1350698
9. Asl M. N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds // Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives. 2008. Vol. 22(6). P. 709-724. DOI: 10.1002/ptr.2362
10. Ajagannanavar S. L., Battur H., Shamarao S., Sivakumar V., Patil P. U., Shanavas P. Effect of aqueous and alcoholic licorice (Glycyrrhiza glabra) root extract against Streptococcus mutans and Lactobacillus acidophilus in comparison to chlorhexidine: An in vitro study // Journal of International Oral Health. 2014. Vol. 6(4). P. 29–34
11. Sharma V., Katiyar A., Agrawal R. C. Glycyrrhiza glabra: chemistry and pharmacological activity // Sweeteners. 2018. P. 87-100. DOI: 10.1007/978-3-319-27027-2_21
12. Nitalikar M. M., Munde K. C., Dhore B. V., Shikalgar S. N. Studies of antibacterial activities of Glycyrrhiza glabra root extract // International Journal of PharmTech Research. 2010. Vol. 2(1). P. 899-901.
13. Энциклопедия лекарств РАС // Регистр лекарственных средств России. URL: <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения: 24.02.2023)
14. Ming L. J., Yin A. C. Y. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid // Natural product communications. 2013. Vol. 8(3). P.415-8
15. Толстикова Т. Г., Толстикова А. Г. Сладость скифского корня // Наука из первых рук. 2008. Т. 3 (21). С. 52-61.
16. Shikov A. N., Mikhailovskaya I. Y., Narkevich I. A., Flisyuk E.V., Pozharitskaya O.N. Methods of extraction of medicinal plants. In Evidence-Based Validation of Herbal Medicine^ Translational Research on Botanicals. Second ed. 2022. P. 771-796. DOI: 10.1016/B978-0-323-85542-6.00029-9
17. Guo Y., Shao S., Zhang W., Li C., Meng Z., Sun S., Yang D., Lü S. Content determination and release characteristics of six components in the different phases of “Glycyrrhiza glabra - Nux vomica” decoction by UPLC-MS/MS // Molecules. 2022. Vol. 27(19). P. 6180. doi: 10.3390/molecules27196180.
18. Shikov A. N., Shikova V. A., Whaley A. O., Burakova M. A., Flisyuk E. V., Whaley A. K., Terninko I. I., Generalova Y. E., Gravel I. V., Pozharitskaya O. N. The ability of acid-based natural deep eutectic solvents to co-extract elements from the roots of Glycyrrhiza glabra L. and associated health risks // Molecules. 2022. Vol. 27. P. 7690. DOI: 10.3390/molecules27227690
19. Mišan A., Nađpal J., Stupar A., Pojić M., Mandić A., Verpoorte R., Choi Y. H. The perspectives of natural deep eutectic solvents in agri-food sector // Critical reviews in food science and nutrition. 2020. Vol. 60(15). P. 2564-2592. DOI: 10.1080/10408398.2019.1650717
20. F'guyer S., Afaq F., Mukhtar H. Photochemoprevention of skin cancer by botanical agents // Photodermatology, photoimmunology & photomedicine. 2003. Vol. 19(2). P. 56-72. DOI: 10.1034/j.1600-0781.2003.00019.x

УДК 57:579.61

STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF SULFONAMIDES AGAINST *ACINETOBACTER BAUMANNII*Shiling E.A., 1st year Master studentSt. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov Str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Scientific adviser: Rogacheva E.V., junior researcher, lab of med. bac. (ORCID: 0000-0002-3843-0685)

St. Petersburg Pasteur Institute
14, ul. Mira, St. Petersburg, 197101, Russian Federation

E-mail: shiling.evgenij@spcpu.ru

This study is dedicated to our investigation of 45 sulfonamide-based compounds, 2 of which showed effective antibacterial properties against 10 antibiotic-susceptible strains of *Acinetobacter baumannii*. Leading compounds increased the antibacterial properties of amoxicillin by 1.5-4.5 times (when comparing the minimum inhibitory concentrations of amoxicillin and the composition of amoxicillin and leading compound). This study represents a current development in reducing the therapeutic doses of antibacterial drugs when used with sulfonamides due to synergistic properties against *Acinetobacter baumannii*. This research potentially will allow the health care system to overcome the antibiotic resistance of the multidrug-resistant bacteria of the ESKAPE group.

Keywords: antibiotic resistance, antibiotic susceptibility, antimicrobial resistance, AMR, ESKAPE, *Acinetobacter baumannii*, sulfonamides, antibacterial activity, synthetic antibiotic, amoxicillin, minimal inhibitory concentration, serial dilution method.

In 2019, there were 541,000 deaths associated with the antibiotic-resistant microorganisms and 133,000 deaths attributable to the antibiotic-resistant pathogens in the WHO European Region. [1] Only seven microorganisms caused approximately 68% of these cases (arranged in decreasing proportion of mortality): *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Acinetobacter baumannii*. [1]

These bacteria are a common cause of life-threatening hospital-acquired infections among critically ill and immunocompromised patients, such as diabetics or people living with HIV. [1] Moreover, some strains of *Acinetobacter baumannii* have multiple drug resistance. It manifests itself in a lack of sensitivity not only to common antibacterial compounds but also to carbapenems, the last-line antibiotics for the treatment of infections caused by Gram-negative bacteria. [2] The situation is complicated by the fact that *Acinetobacter baumannii* is capable of forming biofilm and actively uses mobile genetic elements, such as plasmids, transposons, and integrons. [2]

These data once again confirm that the problem of antibiotic resistance is one of the most important public health problems worldwide. Today, the problem of the antibiotic resistance is being solved in several ways [3]: searching for new antibiotics among the metabolites of living organisms (especially among bacteria, fungi and plants), creating promising antibacterial drugs synthetically, semi-synthetically or biotechnologically, modifying already used antimicrobial drugs or using the genome of bacteria and antibiotic producers, using bacteriophages and SOS reparation methods. Among all these, artificial synthesis of antibacterial compounds is still considered the most common. [3]

The research aim is to investigate the antibacterial activity of sulfonamide-based compounds against *Acinetobacter baumannii*.

Tasks of this study:

1. Collecting and identifying 20 strains of *Acinetobacter baumannii*;
2. Studying the antibiotic susceptibility of selected *Acinetobacter baumannii* strains;
3. Conducting primary screening of the antibacterial activity of the studied sulfonamide-based compounds;
4. Determining the minimum suppressive concentration of the studied compounds in the composition with amoxicillin.

Methods and materials. *Acinetobacter baumannii* strains were taken from patients of inpatient and outpatient medical facilities in St. Petersburg. Initial seeding of suspensions of biological material (sputum, bronchial washings, swabs from oropharynx, nose and pharynx, as well as urine and swabs from vagina) was produced on solid nutrient media (Mueller-Hinton agar and blood agar). The microorganisms obtained were microscopically identified, followed by seeding on Müller-Hinton nutrient agar to produce pure bacterial cultures. The species identity of the microorganism was checked by mass spectrometry (VITEK MS, production of «bioMérieux SA»).

Twenty bacterial cultures (hereinafter – strains) of *Acinetobacter baumannii* were selected and assigned the following numbers: №№ 5455/5, 5654/5, 5660/5, 5661/5, 5664/5, 5672/5, 5673/5, 5679/5, 5680/5, 5683/5, 845, 897, 7135/5, 7149/5, 7142/5, 7165/5, 7118/5, 142, 1850, 1848. [4, 5]

The disc diffusion method, according to MUK 4.2.1890-4, performed an evaluation of the antibiotic sensitivity of *Acinetobacter baumannii* strains. [6] This guidance contains the tables that show the dependence between the zone diameters breakpoints and MICs of antibiotics and the correspondence of MICs of antibiotics to the category of microbial antibiotic sensitivity.

According to MUK 4.2.1890-4, an inoculum of bacteria for this experiment was prepared in physiological solution until the concentration was 10⁶ CFU/ml according to McFarland standard, controlled through Densi-La-Meter II. The antibiotic susceptibility tests were performed on solid nutrient media (Mueller-Hinton agar) with 8 antibiotics (St. Petersburg Pasteur Institute, FSR 2009/06290 from 10.12.2009). One day after incubation at 37 °C for 24 h, it measured the diameters of zones of delay of growth with an accuracy of 1.0 mm. In this case, complete inhibition of visible growth was guided. [6] Based on the test results, *Acinetobacter baumannii* strains were divided into two groups: antibiotic-resistant and antibiotic-susceptible (Table 1).

Table 1 – Category of antibiotic susceptibility of *Acinetobacter baumannii* [6]

Antibacterial drug	Disc content, µg	Nutrient medium*	Zone diameter breakpoints**, mm	
			Resistant	Susceptible
Ciprofloxacin	5	M-H	≤ 21	≥ 50
Imipenem	10	M-H	≤ 21	≥ 24
Amikacin	30	M-H	≤ 19	> 19
Tobramycin	10	M-H	≤ 17	> 17
Meropenem	10	M-H	≤ 15	≥ 21
Levofloxacin	5	M-H	≤ 20	≥ 23
Gentamicin-120	10	M-H	≤ 17	> 17
Trimethoprim / sulfamethoxazole	1.25 / 23.75	M-H	≤ 11	≥ 14

* M-H – Müller-Hinton nutrient agar.

** Zones' diameter breakpoints that are between the values for susceptible and resistant stains are intermediate.

To preserve the *Acinetobacter baumannii* strains described, summary tables were created – they contain the results of antibiotic susceptibility tests and epidemiological data (sex and age of the patient, type of biomaterial and date of its collection, date of isolation of the microorganism, as well as the nutrient medium on which it was cultivated). These tables were patented as databases, and a microbial museum was created at St. Petersburg Pasteur Institute. [4, 5]

Suspensions that were deposited in the museum were prepared in concentrations of 10⁸ CFU/ml and mixed with a stabilizing medium including 50% sterile glycerol in the ratio of 1:1. The bacterial cultures were stored in a freezer at -20 °C. This method allows the preservation of reference bacterial strains for up to two years. The museum included both antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant strains of *Acinetobacter baumannii* (20 pure cultures). Only antibiotic-susceptible strains numbered 845, 897, 7135/5, 7149/5, 7142/5, 7165/5, 7118/5, 142, 1850, 1848 were used in further work. [4, 5]

In this work, 45 potential sulfonamide-based antibacterial compounds developed and synthesised at St. Petersburg State University were studied. Single-use, sterile, plastic 96-well Nunc plates ("Thermo Fisher Scientific" production) were used for all screening and MIC determination experiments.

Incubating *Acinetobacter baumannii* performed primary screening of sulfonamide-based antibacterial compounds in a thermostat at 37°C for 24 h in the presence of the studied antibacterial compound and its composition with meropenem. The pH-indicator (St. Petersburg Pasteur Institute production) specific to the biochemistry of *Acinetobacter baumannii* growth was used as an indicator of the intensity of microbial growth. According to MUK 4.2.1890-4, the bacterial culture distilled water and DMSO, tested for the ability to promote microbial growth, at a concentration of 10⁸ CFU/ml, standardised according to McFarland standard through Densi-La-Meter II, was used in the experiment.

Acinetobacter baumannii cultures with pH-indicator in MBP added in advance were placed in wells 1-3 of row A in a volume of 50 µl per each. Meropenem and the studied compounds were added to the wells. A well 1 contained 50 µl of meropenem at a concentration of 0.375 µg/µl and 50 µl of the test compound diluted in distilled water (0.3 wt% antibacterial compound); a well 2 contained 50 µl of meropenem at a concentration of 0.75 µg/µl; and a well 3 contained 50 µl of meropenem at a concentration of 0.375 µl. Wells 4-6 and wells 7-9 repeated the above described scheme with the same test substance. A well 10 was a control of pure studied compound (100 µl) with the microorganism; a well 11 was a positive control of the medium (microorganism with pH indicator in MBP in a volume of 100 µl; a well 12 was a negative control of the medium without the microorganism in a volume of 100 µl.

The primary screening of antibacterial activity of leading compounds (PAZ-044 and PAZ-045) was performed in compositions with amoxicillin against 10 antibiotic-susceptible strains of *Acinetobacter baumannii*. It diluted the studied substance in distilled water (0.2 wt% of active substance). Suspensions of standardised *Acinetobacter baumannii* strains were prepared in a solution of sterile distilled water and DMSO that passed a negative control for microbial growth, (in a ratio of 7:3) using a Vortex minicentrifuge. According to MUK 4.2.1890-4, the concentration of microorganisms in the suspensions was 10⁶ CFU/ml, according to McFarland standard through Densi-La-Meter II. The suspensions of bacterial strains were placed in a volume of 50 µl per each in wells 1-10 of rows A and B, where the pH indicator in MPB was previously placed in volumes of 1 µl per each. Amoxicillin (concentration is 0.25 µg/µl) was added to the same wells in volumes of 50 µl each, and the test substance was added in volumes of 50 µl in steps of two-fold dilution only to row A. Thus, B was a row for comparison for the tested compounds. Well 11 in both rows was a positive control ((+)-control) containing 150 µl of bacterial culture per each, and well 12 in both rows was a negative control ((-)-control) contained 150 µl of pH indicator in MPB per each.

The results of the experiment were taken from the change in the medium optical density relative to the controls. Factors influenced this, such as medium viscosity and pH indicator colour intensity. Evaluation of changes was performed visually, and then using an express analyzer Elx800. Seeding the bacterial cultures on solid nutrient media followed by incubation in a thermostat at 37 °C for 24–48 h confirmed the results.

MIC of the compositions of PAZ-044 and PAZ-045 with amoxicillin against 10 antibiotic-susceptible strains of *Acinetobacter baumannii* were determined by the serial dilution method. The studied substance was diluted in distilled water (0.2 wt% of active substance). *Acinetobacter baumannii* culture was used in the experiment in two concentrations: 10⁸ CFU/ml and 10⁶ CFU/ml (in

sterile distilled water and DMSO, that passed a negative microbial growth control, in the ratio of 7:3). Bacterial cultures at 10^8 CFU/ml were placed in wells 1-10 of row A in volumes of 50 μ l per each, and bacterial cultures at 10^6 CFU/ml were placed in wells 1-10 of row B and C. The pH indicator in MPB was previously added to both cultures in volumes of 1 μ L per each. Amoxicillin (concentration is 0.25 μ g/ μ l) was added to the same wells in volumes of 50 μ l per each, and the test substance was added only to rows A and B in volumes of 50 μ l in two-fold dilution steps. Thus, C was a row for comparison of the tested antibacterial compounds. A well 11 in all rows was a positive control ((+)-control) contained 150 μ l of bacterial culture per each, and a well 12 was a negative ((-)-control) control contained 150 μ l of pH indicator per each.

After incubation of microorganisms in the thermostat at 37 °C for 24 h, the results of experiments were recorded visually and through express analyzer Elx800 – by changes in medium density and pH-indicator colour intensity relative to the controls. The data got were verified by seeding the bacterial culture from the wells of the plate on nutrient dense media (Mueller-Hinton agar), followed by incubation in the thermostat and evaluation of *Acinetobacter baumannii* colonies' growth. The incubation was performed at 37 °C for one to two days. The control confirmed the results.

The MIC was calculated according to equation (1), and the corresponding concentration of amoxicillin was calculated according to equation (2).

$$\text{MIC} = \frac{T}{2(n-1)} = \frac{m}{2V(n-1)} \quad (1)$$

where MIC is the minimum inhibitory concentration of the test compound, μ g/ μ l; T is the titer of the test compound in the first well, μ g/ μ l; n is the number of the well in which the growth of the microorganism in the series was first observed ($n > 1$); m is the mass of the dry test compound, $m = 3 \mu$ g; V is the volume of distilled water in which the test compound was diluted, $V = 1500 \mu$ l.

$$C_{\text{amox.}} = \frac{T_{\text{amox.}}}{2(n-1)} \quad (2)$$

where $C_{\text{amox.}}$ is the concentration of amoxicillin corresponding to the MIC, μ g/ μ l; $T_{\text{amox.}}$ is the amoxicillin titer in the first well, $T_{\text{amox.}} = 0.25 \mu$ g/ μ l; n is the number of the well in which the growth of the microorganism in the series is first observed ($n > 1$).

Results and discussion. According to the results of the primary screening of the antibacterial compounds under study, PAZ-044 and PAZ-045 demonstrated the highest antibacterial activity, including the control of a pure potential substance against *Acinetobacter baumannii*. They were found as the leading compounds in the studied sample, therefore further experiments were performed with them to detect antibacterial activity in the compositions and to determine the MIC of such compositions.

PAZ-044 and PAZ-045 contain a fragment of para-aminobenzoic sulfamide characteristic of almost all sulfonamide antibiotics, but they also have unique structural elements. Figure 1 shows that, in the molecule of PAZ-044, there is a fragment of bis-2-methoxyethyl ester of malonic acid attached to the para-aminobenzoyl sulfamide fragment via an amide group. In the structure of PAZ-045, there is an ethyl-2-(methylethyl)-3-oxopropanoate fragment also attached to the para-aminobenzoyl sulfamide fragment through an amide group.

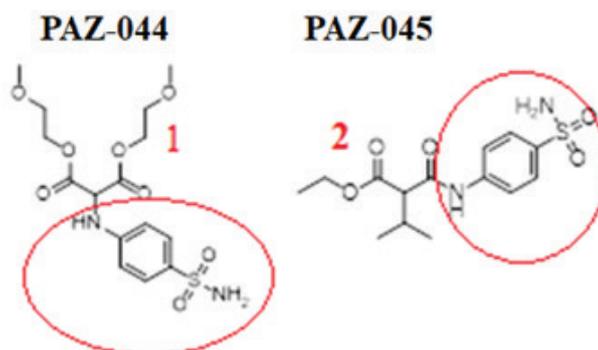
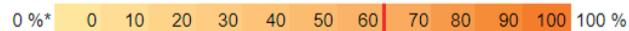


Figure 1. Structural chemical formulas of the leading compounds (PAZ-044, PAZ-045). Circle – para-aminobenzoic sulfamide fragment, 1 – bis-2-methoxyethyl ether of malonic acid fragment, 2 – ethyl-2-(methylethyl)-3-oxopropanoate fragment

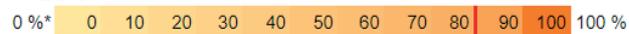
For further experiments with leading compounds, the aim was to investigate the antibacterial activity of these compounds in composition with one of the antibiotics most used in therapy: amoxicillin. Presumably, the combination of this antibiotic with sulfonamides destroys the bacterial population more effectively because the sulfonamides inhibit the growth and reproduction of microorganisms remaining after exposure to amoxicillin.

Type of m/o	Acinetobacter baumannii			Acinetobacter baumannii		
Substance	PAZ-044			PAZ-045		
	A	B		A	B	
1	44,76	40,65	1	2,19	2,97	
2	48,08	42,68	2	17,49	45,34	
3	52,17	50,00	3	32,24	63,14	
4	54,73	59,76	4	38,80	88,56	
5	55,24	60,98	5	44,26	89,41	
6	58,82	63,01	6	45,36	88,98	
7	65,73	73,17	7	50,27	90,25	
8	62,66	76,42	8	58,47	96,19	
9	62,92	80,08	9	69,40	95,34	
10	65,73	88,62	10	79,23	98,31	
11	100,00	100,00	11	100,00	100,00	
12	0,00	0,00	12	0,00	0,00	

Colour scale for PAZ-044**



Colour scale for PAZ-045**



* the percentage of pH-indicator staining of the medium relative to the positive control

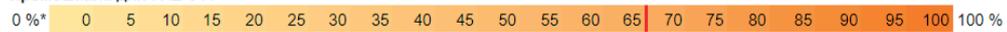
** red line means the growth of microorganisms in the well

Figure 2. Summarised results of the primary screening for antibacterial activity of the leading compounds in combination with amoxicillin against *Acinetobacter baumannii*

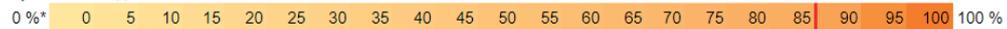
As shown in Figure 2, both leading compounds exhibit antibacterial properties in composition with amoxicillin against *Acinetobacter baumannii*. With compound PAZ-044, the data show a slight decrease in microbial growth compared to the control series. With compound PAZ-045, the difference in the antibacterial effects between the composition and pure amoxicillin is greater.

Type of m/o	Acinetobacter baumannii						Acinetobacter baumannii					
Substance	PAZ-044						PAZ-045					
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1	2,86	3,46	3,15	1,95	2,49	2,98						
2	40,78	41,80	43,55	17,68	16,90	45,34						
3	59,88	59,99	64,14	31,95	32,15	63,00						
4	64,89	66,03	86,76	39,10	40,00	88,12						
5	75,89	72,86	91,12	44,13	45,88	89,41						
6	79,24	80,66	90,50	44,26	46,25	89,78						
7	84,89	86,00	91,46	49,79	51,01	89,77						
8	89,45	87,98	97,13	59,17	59,88	97,01						
9	87,19	88,10	98,66	69,26	68,97	97,10						
10	89,76	87,47	99,10	80,42	81,49	96,34						
11	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00						
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00						

Хромоскала для PAZ-044**



Хромоскала для PAZ-045**



* the percentage of pH-indicator staining of the medium relative to the positive control

** red line means the growth of microorganisms in the well

Figure 3. Summarised results of the primary screening for MIC of the leading compounds in combination with amoxicillin against *Acinetobacter baumannii*

As seen from Figure 3, the minimum inhibitory concentration of the composition against *Acinetobacter baumannii* is lower than of amoxicillin. Table 2 shows that PAZ-045 was more effective than PAZ-044 in this experiment. Only a small proportion of the tested compounds (about 0.8 wt%) in the composition significantly enhances the antibacterial effect of amoxicillin against *Acinetobacter baumannii*. Comparing the MIC of amoxicillin and the composition, it is 1.5 times higher with PAZ-044 and 4.5 times higher with PAZ-045.

Table 2 – Results of MIC calculations for the leading compounds in combination with amoxicillin

Antibiotic drug	n	MIC, µg/µl	Concentration of amoxicillin, µg/µl
PAZ-044 + amoxicillin	4	0.00033	0.0417
PAZ-045 + amoxicillin	10	0.00011	0.0139
Amoxicillin	3	–	0.0625

Conclusion. According to the results of the study, the new synthetic antibacterial substances based on sulfonamides can enhance the antibacterial effect of other antibiotics. In particular, they significantly enhanced the effect of the composition «amoxicillin + studied leading compound» (when comparing the MIC of amoxicillin and the composition). Thus, it can be assumed that including of the ethyl-2(methylethyl)-3-oxopropanoate fragment in the sulfonamide molecule increases its antibacterial properties.

The ESKAPE reference microorganism museums and antibiotic susceptibility databases compiled in this work will assist in future experiments to determine the antibacterial activity of the proposed antibacterial drugs.

The studies conducted in this research represent a breakthrough for reducing the therapeutic doses of antibacterial drugs when used with sulfonamides, since in some compositions, the antibacterial compounds can exhibit synergistic properties. The usage of such compositions will make it possible to combat the antibiotic resistance of some ESKAPE strains through the synergistic antibacterial properties shown in this study.

REFERENCES

1. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis / T. Mestrovic [at al.] // The Lancet Public Health. 2022. Vol. 7(11). P. e897–e913. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(22\)00225-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00225-0)
2. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals / Ibrahim S. [at al.] // Molecular Biology Reports. 2021. Vol. 48(10). P. 6987–6998. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06690-6>
3. Mechanisms of Antimicrobial Resistance (AMR) and Alternative Approaches to Overcome AMR / M. Chew-Li [at al.] // Current Drug Discovery Technologies. 2019. Vol. 16(4). P. 430–447. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570163816666190304122219>
4. Certificate of state registration of the database No. 2021621695 Russian Federation. Baza dannyh rezistentnyh k antibiotikam fenotipov bakterij gruppy ESKAPE : № 2021621569 : stated 28.07.2021 : published 10.08.2021 / L. A. Kraeva, E. V. Rogacheva, E. V. Misnik, E. A. Shiling ; applicant Saint-Petersburg Pasteur Institute. (in Russ)
5. Certificate of state registration of the database No. 2021622085 Russian Federation. Baza dannyh chuvstvitel'nyh k antibiotikam fenotipov bakterij gruppy ESKAPE : № 2021621613 : stated 28.07.2021 : published 05.10.2021 / L. A. Kraeva, E. V. Rogacheva, E. V. Misnik, E. A. Shiling ; applicant Saint-Petersburg Pasteur Institute. (in Russ)
6. Breakpoint tables of interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0 // The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Available at: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints (Accessed: 27.02.2023)

SUMMARY

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ В ОТНОШЕНИИ *ACINETOBACTER BAUMANNII*

Шилинг Е.А., маг. 1 года обучения

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

Научный руководитель: **Рогачёва Е.В.**, м.н.с. лаб. мед. бак. (ORCID: 0000-0002-3843-0685)

Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, Российская Федерация

E-mail: shiling.evgenij@spcru.ru

В статье представлено исследование 45 соединений на основе сульфаниламидов, 2 из которых показали эффективные антибактериальные свойства в отношении 10 чувствительных к антибиотикам штаммов *Acinetobacter baumannii*. Соединения-лидеры при их совместном использовании в составе композиции с амоксициллином усилили его антибактериальные свойства в 1,5–4,5 раза (при сравнении минимальных ингибирующих концентраций амоксициллина и композиции). Результаты проведенных экспериментов представляют собой задел для снижения терапевтических доз антибактериальных препаратов при их использовании с сульфаниламидами за счет синергизма свойств, продемонстрированного в отношении *Acinetobacter baumannii*. В перспективе эта разработка позволит бороться с антибиотикорезистентностью бактерий группы ESKAPE с множественной лекарственной устойчивостью.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, антибиотикочувствительность, множественная лекарственная устойчивость, МЛУ, ESKAPE, *Acinetobacter baumannii*, сульфаниламиды, антибактериальная активность, синтетические антибиотики, амоксициллин, минимальная подавляющая концентрация, метод серийных разведений.

ЛИТЕРАТУРА

1. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis / T. Mestrovic [at al.] // *The Lancet Public Health*. 2022. Vol. 7(11). P. e897–e913. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(22\)00225-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00225-0)
2. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals / S. Ibrahim [at al.] // *Molecular Biology Reports*. 2021. Vol. 48(10). P. 6987–6998. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06690-6>
3. Mechanisms of Antimicrobial Resistance (AMR) and Alternative Approaches to Overcome AMR / M. Chew-Li [at al.] // *Current Drug Discovery Technologies*. 2019. Vol. 16(4). P. 430–447. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570163816666190304122219>
4. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621695 Российская Федерация. База данных резистентных к антибиотикам фенотипов бактерий группы ESKAPE : № 2021621569 : заявл. 28.07.2021 : опубл. 10.08.2021 / Л. А. Краева, Е. В. Рогачева, Е. В. Мисник, Е. А. Шилинг ; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.
5. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021622085 Российская Федерация. База данных чувствительных к антибиотикам фенотипов бактерий группы ESKAPE : № 2021621613 : заявл. 28.07.2021 : опубл. 05.10.2021 / Л. А. Краева, Е. В. Рогачева, Е. В. Мисник, Е. А. Шилинг ; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.
6. Breakpoint tables of interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0 // The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. URL: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints (дата обращения: 27.02.2023)

Секция Среднее профессиональное образование: исследования в области фармации

7 апреля 2023 года прошло заседание тематической секции «Среднее профессиональное образование: исследования в области фармации» в рамках XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего».

На базе фармацевтического техникума ФГБОУ ВО СПХФУ был проведен первый этап конкурса. Студенты представили свои работы, в которых раскрыли перспективные темы и направления в области фармации. По результатам конкурса во второй этап прошли самые сильные и актуальные работы, представляющие практический интерес в данной области.

Также на заседании секции участвовали студенты из других образовательных учреждений: ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ медико-фармацевтический колледж, ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения РФ.

На заседании секции было заслушано восемь докладов. Жюри отметили хорошую степень подготовленности докладчиков, а также их заинтересованность в данном направлении, творческое мышление и подход, темы представленных работ были глубоко и качественно раскрыты, отличались научной новизной, и актуальностью. Доклады соответствовали заявленным темам и отлично оформленные презентации помогали кратко и информативно раскрыть цели и задачи исследования. Все доклады сопровождалось большим количеством вопросов со стороны слушателей, что говорит о заинтересованности к представленным темам. Отмечена высокая заинтересованность руководителей при подготовке обучающихся к научной конференции.

По результатам заседания были определены призеры секции:

1 место:

Охричук Анастасия, обучающаяся 1 курса ФГБОУ ВО СПХФУ Министерства здравоохранения РФ фармацевтический техникум. Тема доклада «Сравнение сайтов фармацевтических компаний».

2 место:

Мамедова Алина, обучающаяся 1 курса ФГБОУ ВО СПХФУ Министерства здравоохранения РФ фармацевтический техникум. Тема доклада «Разработка методики определения викасола методом визуального колориметрирования».

3 место:

Рогожина Софья Александровна, Даурбекова Мадина Муратовна, обучающиеся 2 и 3 курса ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ медико-фармацевтический колледж. Тема доклада «Определение стабильности и сохранности препаратов».

Награждение победителя состоялось на пленарном заседании, которое прошло в рамках открытия выставки IPHEB 11 апреля 2023 года.

Модератор секции

Шульц Алена Викторовна,

преподаватель биологии ФГБОУ ВО СПХФУ Фармацевтический техникум



ЗОЖ – ОНО ВАМ НАДО?**Балыбердина В.В.**, студ. 2 курса, **Ситникова П.А.**, студ. 2 курса фармацевтического техникумаРуководители: **Бельгова Л.А.**, преподаватель фармакологии,**Кудрина В.А.**, кандидат биологических наук, преподаватель фармакологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: varvara.balyberdina@spbfarmt.ru

Необходимость формирования здорового образа жизни представляется значимым, в условиях широкого распространения ожирения, возникшего из-за большого количества быстрой еды или полуфабрикатов. Поэтому так важно осознавать присутствие скрытого сахара в пище, развивать правильные пищевые привычки и соблюдать мероприятия по противодействию и профилактике ожирения.

Ключевые слова: *здоровый образ жизни, быстрая еда, пищевые привычки, ожирение, быстрые углеводы, избыточная масса тела.*

Наша работа направлена на изучение возможных факторов, приводящих к формированию неправильного пищевого поведения у студентов, а также факторов риска, способных привести к дальнейшему ожирению.

На сегодняшний день проблема ожирения стоит довольно остро. Она настолько серьезна, что Всемирная организация здравоохранения (далее ВОЗ) сочла возможным возвести в «ран» неинфекционной эпидемии XXI в. (соответствующее решение было принято еще в 1997 г.). В России на данные 2023 года людей с ожирением было примерно 23,1 %, это составило 145 872 256 граждан. Поэтому, мы считаем, что наша работа будет полезна и востребована студентами и их близкими для и приобщения к здоровому образу жизни.

Цель работы: Экспериментальное обоснование необходимости формирования здорового образа жизни.

Задачи исследования:

1. Провести анкетирование и обработку полученной информации
2. Провести экспериментальные исследования и обработать информацию
3. Дать рекомендации по здоровому питанию, отражающие полученные результаты

Материалы и методы. К методам, которые мы использовали в данной работе, можно отнести анкетирование, эксперимент, проведенный с помощью студентов фармацевтического техникума ФГБОУ ВО СПХФУ математическая обработка данных, систематизация и анализ. Они способствуют полноценному и качественному изучению выбранной нами темы, затрагивающей здоровье человека.

Здоровье человека (по определению ВОЗ) – это состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов. По данным ВОЗ, уровень здоровья населения на 20% зависит от наследственности, на 20% – от социальных условий, на 10% – от условий здравоохранения, на 50 % – от образа жизни[5].

Само по себе ожирение – результат формирования чрезмерных жировых отложений, которые могут наносить вред здоровью. У взрослых людей ожирению соответствует Индекс Массы Тела (далее ИМТ.) больший или равный 30. Узнать ИМТ можно самостоятельно, но, так же, он выясняется при ежегодной диспансеризации, во время анкетирования у терапевта. Индекс показывает отношение веса человека к его росту. Исходя из известных данных о подобном физическом состоянии, мы не можем не отметить, что ожирение приводит не только к снижению общей продолжительности жизни, но и к инвалидизации человека, в том числе молодой возрастной группы, из-за частого развития тяжелых полиморбидных состояний.

Повышенный ИМТ является одним из основных факторов риска таких неинфекционных заболеваний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, нарушения опорно-двигательной системы, некоторые онкологические заболевания (в частности рака эндометрия, молочной железы, яичника, предстательной железы, печени, желчного пузыря, почки и толстой кишки). Помимо этого ожирение стало бичом современной массовой культуры, приводя к расстройствам ментального характера, о которых мы поговорим позже. Сейчас предлагаем рассмотреть причины [1].

Самым банальным является рост потребления продуктов с высокой энергетической плотностью и высоким содержанием жира, а также снижение физической активности, изменениями в способах передвижения и возрастающей урбанизацией.

Ярким примером представляется употребление хорошо всем известного фаст-фуда. В Японии было проведено исследование среди 2136 учеников 7-го класса (12–13 лет) в период с 2004 по 2009 г. Результаты показали, что отклонения в соотношении между талией и ростом у подростков было связано с быстрым питанием [4].

К социальным обоснованиям можно отнести стигматизацию – навешивание социальных ярлыков. Существующая в обществе явная дискриминация по весу представляет собой очевидную общественную проблему, с которой сталкиваются люди с лишним весом. Они зачастую воспринимаются окружающими как менее симпатичные, ленивые, слабохарактерные. Распространение стандартов красоты в сторону худых и спортивных людей, так же поставило клеймо даже на тех, у кого полнота в пределах допустимой нормы. Стигматизация проявляется и в поиске работы: люди с ожирением воспринимаются менее интеллектуальными и в перспективе менее успешными в карьерном отношении. Считается, что

у толстых кандидатов «хуже выражены деловые и личные компетенции», раз они не могут «привести себя в порядок» [2]. Нельзя и не вспомнить буллинг, которому подвергаются дети в учебных заведениях.

Все это является стрессогенным фактором, который, как само собой разумеющиеся – заедается. Другим немаловажным фактором является вышеупомянутая урбанизация. То, что городское население гиподинамично – факт общеизвестный. Малоподвижны и студенты.

Нынешние студенты вполне взрослые и дееспособные люди, которые, не смотря на то, что они понимают опасность гиперактивной еды, продолжают ее есть. Чтобы понять причину актуальности фаст-фуда среди студентов нашего техникума, мы провели экспериментальные исследования и анкетирование.

Материалы и методы. Основой работы является не только экспериментальный опыт, но и анкетирование, которое было проведено в первую очередь. Уместность его обосновывается тем, что у каждого человека формируются представления о его здоровье на основе собственных ощущений. Важно выявить, насколько соответствуют представления студентов о пище с понятием правильного образа жизни. Анкетирование проводилось: 24.01.2023 г. Количество опрошенных – 103 человека возрастом от 18 до 21/22 лет.

Стоит отметить, что в данной работе не рассматривается ожирение вследствие гормонального нарушения или ожирение вызванное нейролептиками. Сейчас мы ведем речь исключительно про питание и образ жизни, а также о подходе студентов к осознанному выбору пищи.

Вопросы анкеты:

1. Предпочитают ли студенты «быструю еду»?

Ответы:

- a. Практически ежедневно;
- b. Покупаю время от времени;
- c. Изредка покупаю, когда нужно быстро перекусить;
- d. Никогда не покупаю.

2. Что привлекает вас в такой еде?

Ответы:

- a. Вкус блюд;
- b. Быстрота приготовления;
- c. Невысокие цены; Качество продукции;
- d. Близость к месту учёбы;
- e. Возможность взять блюдо с собой;
- f. Все вышеперечисленное;
- g. Ничего не привлекает.

Кроме анкетирования нами проведены два эксперимента, в основе которых дана субъективная оценка испытуемыми представленных продуктов питания, а также выявлен интервал появления сладкого вкуса во рту от белого хлеба. Данный прием – это легкий в своем исполнении тест, направленный на выявление чувствительности человека к сахару. Ход работы представлен в видео материалах.

В испытании участвовало 9 студентов. Первый опыт был направлен на оценивание калорийности продуктов, и их сравнение с эталоном – кусочком сахара. Для этого использовался Сахар-рафинад «Русский» спрессованный небольшими кусочками. Быстрорастворимый. Масса одного кубика – 5,5 г. Каждый кубик, которого содержал 20-21 ккал. Добровольцам были представлены 9 продуктов питания. Сначала участники эксперимента раскладывали кусочки сахара, количество которых, по их мнению, соответствовало содержанию глюкозы в продуктах. Продукты были выбраны независимыми экспертами-педагогами, в соответствии с теми, которые студенты чаще всего употребляют в техникуме.

Во время второго эксперимента студентам были даны одинаковые кусочки белого хлеба и они регистрировали в секундах время появления сладкого вкуса. За 2-2,5 часа до эксперимента студенты последний раз принимали пищу.

Результаты и обсуждения. На основе результатов анкетирования нами было выстроено две диаграммы, представленные ниже. Совокупность ответов на первый вопрос были занесены в круговую диаграмму на рисунке 1.



Рисунок 1. Заинтересованность студентов в готовой еде

Из диаграммы 1 видно, что практически половина студентов употребляет фаст-фуд, и нет студентов, которые вообще не пробовали его. Таким образом, можно утверждать, что вся возрастная группа так или иначе, в том или ином

виде употребляла и знакома с концепцией фаст-фуда, которые способны заглушить чувство голода между парами или не готовить дома, после учебы/работы.

Продолжая рассматривать итоги анкеты, стоит упомянуть и о втором вопросе, который мы затрагивали. А именно причину возникновения интереса к данному виду питания. Данные были отражены в диаграмме на рисунке 2 – Привлекательность готовой пищи.

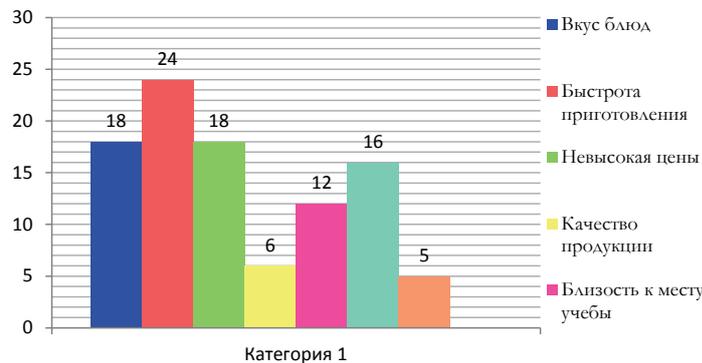


Рисунок 2. Привлекательность готовой пищи

Результаты анкетирования показали: низкое качество готовой продукции осознается студентами, но их выбор сознателен и объясняется быстротой приготовления и занятостью студентов. Невысокая стоимость и вкус блюд делят второе место в данном опросе. Это неудивительно, ведь для фаст-фуда характерны яркие специи, подсластители, высокая калорийность. Да и если не вдаваться в подробности, намного проще и кажется дешевле купить замороженные полуфабрикаты или уже готовую еду в зоне питания, торговом центре, вокзале. 16 студентов ответили про возможность взять блюдо с собой на вынос. Это удобно. Готовый продукт запакован в свою одноразовую упаковку, порционно, а значит, не нужно беспокоиться о контейнере и термосе внутри студенческой сумки. 12 анкетированных отметили, что места с готовой едой близки к учебному заведению.

Далее мы сравнивали калорийность продуктов и сахара. Полученные данные были представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Субъективная оценка содержания сахара в продуктах

Позиция	Содержание ккал в 100 гр продукта	Кусочки сахара. Студенты	Реальное содержание кусочков сахара
Доширак 70,0 гр	440	2	12,7
Чипсы Laus 80,0 гр	520	3	11,8
Снеки «Кириешки» 40,0 гр	470	4	12,8
Напиток «Драйв» 500 мл	29	10	6,7
Напиток «Tornado Energy» 450 мл	43	10	8,8
Гренки Чесночные 120 гр	457	4	8,2
Сок «Фруктмотив» 500 мл	35	12	8,0
Сок яблоко-абрикос 200 мл	45	3	4,0
Молочный коктейль, Молочная речка 200 мл	60	6	5,5

Можно утверждать, что испытуемые были склонны оценивать позиции не по вкусу, а по их характеристике «сладкое – значит много сахара, соленое – значит мало сахара». Таким образом, когда люди едят, они не думают о скрытом сахаре из-за сложного состава и собственных ожиданий от пищи.

Во втором опыте мы исследовали индивидуальное реагирование добровольцев на углеводы. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Скорость появления сладкого вкуса

Время, с	Студент								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	40	48	38	38	38	28	32	44	45

Из таблицы видно, что среднее значение появления сладкого вкуса – 39 секунд. Быстрое появление сладкого вкуса у студента под номером 6 указывает на интенсивную выработку амилазы, которая начинает переваривание углеводов, содержащихся в хлебе, в ротовой полости. Быстрое расщепление способствует интенсивному всасыванию глюкозы в кровь, появления которой приводит к выделению инсулина, что, в свою очередь, влечет к кратковременному насыщению, следовательно – необходимости еще повторного приема пищи.

Подводя итоги экспериментов, можно утверждать, что вовсе не реклама стоит за высоким спросом на подобный рацион питания, а лишь нехватка времени и сил, а также насыщенный вкус, который достигается скрытыми сахарами и усилителями вкуса, к которому многие уже привыкли и индивидуальная реакция на углеводы.

Но если со вкусом все понятно, то, что насчет рациона? Почему же его никак не изменить

Перед заключением нам стоит отметить, что в нашей стране активно ведется профилактика ожирения. Она осуществляется на двух уровнях – индивидуальном и государственном [3].

Индивидуальный уровень предполагает реализацию таких мер, как:

1. совершенствование рациона питания: ограничение потребления жиров, быстрых углеводов, увеличение потребления овощей, фруктов и зерновых продуктов, снижение потребления сахаров;
2. формирование приверженности здоровому образу жизни: повышение физической активности, следование рациональному режиму (распорядку) дня.

Государственный уровень профилактики ожирения предполагает следующее:

1. использование социальной рекламы здорового образа жизни;
2. развитие спортивно-физкультурной инфраструктуры и обеспечение доступности ее объектов (спортивных сооружений) для всех слоев населения;
3. развитие городской инфраструктуры таким образом, чтобы она поощряла физическую активность населения
4. снижение налогов на производство и продажу фруктово-овощной продукции;
5. повышение налогов на высококалорийные продукты.

Заключение. Рост населения с ожирением требует принятия мер для его сдерживания. Учитывая, что ожирение в 95–99% случаев носит экзогенно-конституциональный характер, т.е. обусловлено влиянием факторов внешней среды при наследственной предрасположенности к набору веса, поддержка здорового образа жизни и бережного отношения необходимы как никогда.

Ценность работы заключается в практическом использовании полученных данных, поэтому в конце мы подготовили памятку, с учетом того, что студенты ведут преимущественно сидячий образ жизни:

1. Потреблять необходимую суточную норму ккал, погрешность дневного питания может быть +/- 100/50 ккал. Для выбранной нами возрастной группы, нормы: мужчины – это 2300-2500 ккал, а для девушек 1900-2100 ккал. Соблюдать суточную норму потребления белков/жиров/углеводов в соотношении 30%/30%/40%.
2. Ежедневно необходимо съедать около 400 г некрахмальных овощей (то есть, за исключением картофеля и кукурузы), порядка 250 г картофеля и 280 г фруктов.
3. Свести к минимуму употребление полуфабрикатов, колбасной продукции
4. Не стремиться переест и забить желудок – есть исключительно до сытости.
5. 10-15% насыщенных жиров от ежедневного потребления калорий вполне могут вписываться в рамки здорового рациона, т.е. примерно 200 – 300 г.
6. В идеале заканчивать последний прием пищи надо за 3–4 часа до сна. Но если пришлось припоздниться, то без вреда можно съесть на выбор небольшой кусок твердого сыра, одно-два яйца или тушеные овощи. Такая пища легче усваивается, не нагружает организм».
7. Взрослым от 18 лет до 50 лет рекомендуется в общей сложности не менее 60 минут умеренной физической активности в день.
8. Исключить вредные привычки.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

- 76.00.00 Медицина и здравоохранение
76.33: Гигиена и эпидемиология
76.33.35: Гигиена Питания

ЛИТЕРАТУРА

1. Лескова И. В., Ершова Е. В., Никитина Е.А., Красниковский В. Я., Ершова Ю. А., Адамская А. В. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем. Ожирение и метаболизм. 2019. Т. 16. N 1. С. 20-26.: <https://doi.org/10.14341/omet9988>
2. Кравченко С. А. Социальная и культурная динамика еды: приобретения и уязвимости // Социологические исследования. 2015. N 1. С. 85-94
3. Старостина Е. Г. Расстройства приема пищи: клинико-эпидемиологические аспекты и связь с ожирением. Врач. 2005. N 2. С. 34
4. Тажигаев Ш. С., Балгимбеков Ш. А., Кайнарбаева М. С. Здоровое питание – основа профилактики избыточной массы тела и ожирения. Модуль 1. Алматы: Казахская Академия питания, 2012. С. 32
5. Social determinants of health [cited 2023 Jan 12]. Available at: https://www.who.int/health-topics/social-determinants-of-health#tab=tab_2

SUMMARY

HEALTHY LIFESTYLE – DO YOU NEED IT?

Balyberdina V.V., 2nd year student, Sitnikova P.A., 2nd year student, Pharmaceutical College

Supervisors: Belgova L.D., teacher of pharmacology, Kudrina V.L., candidate of biological sciences, teacher of pharmacology
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: varvara.balyberdina@spbfarmt.ru

The need to form a healthy lifestyle seems significant in the context of widespread obesity, which has arisen due to the large amount of fast food or convenience foods. That is why it is so important to be aware of the presence of hidden sugar in food, to develop proper eating habits and to follow measures to combat and prevent obesity.

Keywords: *Healthy lifestyle, fast food, eating habits, obesity, fast carbohydrates, overweight.*

REFERENCES

1. Leskova I. V., Ershova E. V., Nikitina E. A., Krasnikovskiy V. Y., Ershova Yu. A., Adamskaya L. V. Obesity in Russia: modern view in the light of a social problems // Obesity and metabolism. 2019. Vol. 16. N 1. P. 20-26. doi.org/10.14341/omet9988 (In Russ)
2. Kravtchenko S A. Social and cultural dynamics of food: gains and vulnerabilities. Sociologičeskie issledovaniâ. 2015. N 1. P. 85-94. (In Russ)
3. Starostina E.G. Eating disorders: clinical and epidemiological aspects and association with obesity. Doctor. 2005. N 2. P. 34 (In Russ).
4. Tazhibayev Sh. S, Balgimbekov Sh. A, Kainarbayeva M. S. Zdorovoe pitaniye – osnova profilaktiki izbytochnoi massy tela i ozhireniya. Modul' 1. Almaty: Kazakh Academy of Nutrition, 2012. P. 32. (In Russ)
5. Social determinants of health [cited 2023 Jan 12]. Available at: https://www.who.int/health-topics/social-determinants-of-health#tab=tab_2

УДК 61:615.1

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

Галина Э.Э., студ. 2 года фармацевтического техникума

Руководитель: Нисневич М.Р., преподаватель дисциплины «Управление и экономика фармации»

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: elina.galina@spbfarmt.ru

Нынешнее время характеризуется экономическими ограничениями. Вопросы безопасности нашей страны приобретают особую актуальность и значимость. Фармацевтическая промышленность является одной из ключевых отраслей, напрямую определяющей качество жизни и здоровья населения.

Реализация стратегии импортозамещения в отечественной промышленности становится ключевой задачей в свете введенных экономических ограничений против России. Фармацевтическая технология является одной из важных отраслей, следовательно, задача повышения ее безопасности и конкурентоспособности стоит особенно остро.

Ключевые слова: *импортозамещение, фармацевтическая промышленность, конкурентоспособность, инновации, стратегические приоритеты, дженерики, лекарственные средства.*

Импортозамещение лекарств – это разработка новейших российских лекарственных средств и производство дженериков. Для России импортозамещение является важным шагом на пути к независимости от импорта в рамках программы предоставления населению нужных лекарственных средств.

Большая часть отечественных препаратов производилась и сейчас производится из импортного сырья – субстанций, которые труднодоступны или вовсе недоступны в РФ. Главным поставщиком сырья для фарминдустрии выступает Китай, который доминирует на мировом рынке по производству субстанций, чему способствуют низкие цены. Китай производит более 120 субстанций, а цены на них в среднем в 50 раз ниже, чем у европейских поставщиков. Но хотелось, чтобы был полный цикл производства лекарственных средств в РФ, начиная с синтеза субстанций.

В зависимости от китайских производителей оказалась не только лишь Россия, а также Индия, и Америка в том числе. По сведениям на 2020 год, вплоть до 85% сырья и промежуточных продуктов для производства фармацевтических активных ингредиентов индийской промышленности, в том числе дженериков, зависит от Китая, в первую очередь из-за дешевых продуктов. Долгие годы эта схема благополучно работала, однако в 2017–2018-х годах в Китае начали бороться за усовершенствование природоохранной ситуации, что спровоцировало глобальное ликвидирование химических, а также фармацевтических производств. В то же время в Индии закрылась доля фабрик. Как результат, общедоступность субстанций, а также интермедиатов на мировом рынке снизилась, а цены возросли.

Неудивительно, но и такие подобные страны, которые обладают развитой фармацевтической промышленностью, как Германия, Израиль и Франция, производят меньше 40% препаратов в режиме полного цикла.

Государственная программа Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности». В государственную программу Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» внесены изменения (постановление Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2021 г. № 2544) в части стратегических приоритетов, в соответствии с которыми определены ключевые приоритеты, цели и задачи государственной политики в сфере реализации государственной программы.

Увеличение способности конкурировать российской продукции в фармацевтической, а также медицинской промышленности и реализации ее возможного экспортного потенциала на сегодняшний период значительно обуславливается инновационным и технологичным потенциалом как производственных предприятий, так и научных организаций. Развитие сфер медицинской и фармацевтической промышленности подразумевает реализацию инвестиционных проектов, развитие научной, производственной и технологической кооперации, а также в смежных отраслях промышленности.

В области реализации государственной программы в качестве ключевых определены следующие приоритеты развития:

- импортонезависимость в критических нишах в целях обеспечения лекарственной безопасности Российской Федерации;
- предоставление требуемого увеличения роста производственных мощностей фармацевтической и медицинской промышленности для достижения цели государственной программы в том числе с помощью адресного финансирования объектов капитального строительства за счет средств федерального бюджета;
- создание и усовершенствование условий для разработки с целью исследования инновационных лекарственных препаратов и медицинских изделий.

В соответствии с Постановлением Правительства № 552 от 31.03.2022, в стране повысились различные гранты на создание отечественных аналогов комплектующих, какие ранее поставлялись только из-за рубежа. Список регулярно дополняется – Госдума принимает все новые законопроекты, стимулирующие темпы развития внутреннего рынка.

Малоприятным событием стали массовые нарушения логистики, а также закрытия китайских

заводов в период пандемии COVID-19. Наибольшие трудности вызвало несоблюдение поставок крупнотоннажных химических реагентов, что повергло к увеличению цен на фармацевтическую продукцию по всему миру.

Так, для большинства стран импортозамещение – значимо, так как обеспечение людей необходимыми лекарствами, особенно во время кризисных ситуаций, вызывает нарушение логистики сырья и субстанций. Импортонезависимость предполагает не только лишь производство готовых лекарственных средств, но и необходимые исходные вещества, а также промежуточных реагентов для получения фармацевтических субстанций. Значение замещения окончательного продукта на отечественный, который синтезируется из импортного сырья, близок к нулю, так как такой подход не снижает зависимость от иностранных поставщиков и возможных сбоях поставок.

Чем можно заменить лекарственное средство?

Для цели создания импортозамещающих аналогов медикаментов имеются 2 пути: условно «простой» – производство дженериков и относительно сложный – создание новейших препаратов с такой же или более высокой эффективностью, нежели, чем у известных. Однако для того, чтобы один лекарственный препарат возможно было использовать взамен другого, он обязан отвечать ряду жестких требований.

В России заменяемость лекарств определяется согласно следующим характеристикам: эквивалентность (для биоаналогов – сопоставимость) качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций; эквивалентность лекарственной формы; идентичность способа введения и применения; отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности; соответствие производителя требованиям международного стандарта GMP. Данные характеристики устанавливает комиссия экспертов, сопоставляя нормативную документацию на лекарственные препараты, отчеты о проделанных изучениях, исследованиях терапевтической либо биоэквивалентности.

Биоэквивалентность, или фармакокинетическая эквивалентность – это сходство фармакокинетических параметров препарата по отношению к референтному (оригинальному) лекарственному средству. Биоэквивалентность определяют *in vivo* экспериментально.

Терапевтическая эквивалентность – проявление исследуемым препаратом аналогичной безопасности и эффективности по отношению оригинальному лекарственному средству. Проверяется в клинических испытаниях.

Стандарт GMP (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика) — признанная во всем мире система обеспечения качества, включающая нормы, правила и указания в отношении производства лекарственных средств, активных ингредиентов, продуктов питания, пищевых добавок и т. д.

Дженерики – один из самых спорных сфер в мировой медицине и фармакологии. Очевидными плюсами подобных препаратов считаются их финансовая общедоступность, так как дженерики могут стоить в десять раз дешевле оригинального препарата, и возможность производиться в любой точке мира. С помощью производства дженериков во многих странах, в том числе и в России, решается задача импортонезависимости. Если рассматривать дженерики только с экономической стороны, то в таком случае препараты максимально выгодны и интересны для пациентов. Согласно этим причинам использование дженериков зачастую поддерживается органами здравоохранения.

Можно ли назвать производство, а также импортозамещение лекарств-дженериков это одно и тоже?

Дженерики нацелены на максимально точное дублирование известного брендового препарата, что отражается в официальном названии – «воспроизведенный лекарственный препарат». Дженерик может изготавливаться в той же стране, где из-

начально был выпущен первоначальный оригинальный препарат, так вовсе не относясь к импортозамещению. Но дженерик способен выступать «заместителем» импортного оригинала или другого, уже доступного на рынке дженерика иностранного производства. Еще один тезис, который необходимо иметь в виду в контексте импортозамещения, – это псевдодженерик.

Псевдодженерик – лекарственное, выпущенное компанией-производителем, идентичное оригинальному брендовому препарату, часто выпускаемое до истечения срока действия патента.

Больше 80% отечественных лекарств производят из импортного сырья. Следовательно, только 20% являются отечественными, с полным циклом производства в России. Подобная ситуация определена тем, что в РФ многие реагенты не производятся вообще, а часть российских химикатов обладают низким качеством и негодны для фармацевтического синтеза без дорогостоящей очистки. А также влияет строгое регулирование оборота прекурсоров, в перечень включены ценные, широко применяемые реагенты и растворители. Следовательно, многие небольшие предприятия просто воздерживаются от изготовления субстанций, научно-технологический процесс получения которых содержит применение прекурсоров, для того чтобы избежать лишней отчетности и серьезных санкций за малейшие нарушения. Импортозависимость в фармации требует взаимодействия с химической отраслью. В рамках форума БИОТЕХМЕД 2021, который прошел в октябре в Геленджике, один из аспектов был посвящен импортозамещению в фармацевтической отрасли России. И не случайно принять участие в ней помимо фармпроизводителей были приглашены представители химической отрасли – спикеры сессии немало заявляли о том, что главные трудности фармацевтического бизнеса в плане выхода на полный цикл изготовления лекарств объединены с неимением в стране нужной инфраструктуры взаимодействия вместе с химической промышленностью. Директор департамента развития фармацевтической и медицинской промышленности Дмитрий Галкин сообщил то, что летом 2021 года приказом министерства промышленности и торговли был утвержден план импортозамещения по фармации вплоть до 2024 года, который должен стать первым шагом к реализации задач по списку стратегически значимых лекарственных средств. Пандемия коронавирусной инфекции очень поменяла обстановку в всемирном фармацевтическом рынке, разрушив многолетнее сотрудничество с китайскими и индийскими производителями фармацевтических субстанций, требуемых с целью изготовления лекарств. Правительство РФ поставило задачу перед Минздравом и его главными внештатными специалистами составить список стратегически значимых лекарственных средств, которые необходимо полностью производить на территории России и всегда иметь их запас.

Импортозамещение, выпуск и производство высококачественных дженериков, – процесс медленный и сложный, однако, со временем происходит: в 2020 году отечественных препаратов стало 43,7% в денежном выражении, в том числе 13% локализованных (произведенных на территории России иностранными компаниями), также 68,9% – согласно по данным упаковкам. Изготовление доступных дженериков даст возможность лечиться тем людям, которые не имели возможность позволить себе покупку дорогих брендовых лекарств. Помимо этого, продажа дженериков увеличивает прибыль отечественных фармкомпаний, часть которой может направляться на разработку инновационных лекарств, их клинические исследования и выведение на рынок. Но проблема с доступом к высококачественным препаратам в РФ остается нерешенной. С одной стороны, благодаря производству дженериков, регулированию цен на ЖНВЛП формально увеличивается общедоступность недорогих лекарств, с другой – пациентам стало труднее покупать эффективные препараты иностранного производства, которые в некоторых случаях оказываются незаменимыми с клинической точки зрения.

Другая нерешенная проблема – дефицит отечественного сырья для фармпроизводства, от простых до сложных интермедиатов и субстанций, кроме того излишнее контролирование оборота прекурсоров, отвращающий небольшие предприятия от их использования в технологических процессах. В импортозамещении необходимо равновесие интересов фарминдустрии и пациентов, как в плане стоимости на препараты, так и по доступности иностранных препаратов для нуждающихся в них. Российские бренды в числе крупнейших фармкомпаний, производящих лекарственные препараты в России, пока немного, но есть те, которые уже участвуют в проекте по импортозамещению: ООО ФК «ОЗОН», АО «Фармстандарт», АО «Валента Фарм», ЗАО «Эвалар». Они готовы составлять конкуренцию вместе с западными аналогами согласно качеству и эффективности. Во время пандемии компании показали наибольшую гибкость, а также своевременность в реагировании на стремительно меняющиеся ситуации, увеличивая лекарственный портфель. Пациенты должны иметь право выбора между дженериками и оригинальными препаратами, вне зависимости от страны производства, ориентируясь в первую очередь на реакцию организма и эффективность. Для достижения данной цели фармпроизводителями используются такие факторы:

1. совершенствования техники и технологий;
2. улучшение организации производства;
3. рациональное размещение производительных сил;
4. специализация и ритмичность производства;
5. улучшение качества работы, технической, коммерческой, маркетинговой, финансово-экономической и др. служб предприятия;
6. формирование товарного ассортимента;
7. повышение производительности оборудования, путем своевременного технического перевооружения или реконструкции действующего оборудования;
8. своевременного повышения квалификации сотрудников.

Исходя из всего выше сказанного можно сделать анализ за последние 5 лет, и посмотреть какие изменения произошли на фармацевтическом рынке.

В целом за 2018 год доля отечественных препаратов составила 29,2% в стоимостном и 59,0% в натуральном выражении. Объем реализации отечественных лекарств вырос более заметно, чем продажи импортных лекарств: +6,2% в ру-

блях и +5,3% в упаковках. Как результат, удельный вес российских препаратов в структуре аптечных продаж продолжает увеличиваться, причем рост доли происходил как в стоимостном объеме, так и в натуральном эквиваленте.

За период с января по октябрь 2019 года доля импортных лекарственных препаратов на рынке продаж России составила 64,44 %, а доля продаж отечественных лекарственных препаратов – 35,56%, что на 7% больше относительно аналогичного периода прошлого года.

В 2020 году в общем объеме фармрынка России доля отечественных препаратов составляет 61,2%. В Минпромторге отметили, что из жизненно важных лекарств (ЖНВЛП) по полному циклу у нас могут производить половину (404 позиции из 808). А доля импортируемых субстанций оценивается на уровне 80% от общего объема необходимого сырья, идет активная работа по созданию импортозамещающих заводов.

В 2021 году доля отечественных лекарств в общем объеме продаж составила также 61,2% в упаковках и 35,1% в рублях. Всего за год в России продали 5,2 млрд упаковок как российских, так и импортных лекарств на общую сумму 1,9 трлн рублей. Это на 6% меньше, чем 19 в позапрошлом году, в количестве проданных упаковок, но на 12,3% больше в деньгах.

По данным аналитиков, емкость российского фармрынка за 2022 года выросла на 13%, по отношению к тому же 2021 году. Это больше, чем в 2020 году, когда прирост за первые девять месяцев составил менее 12%. Что касается прироста розничного фармрынка в рублевом выражении, то за небольшой период в нем наблюдался огромный скачок, связанный с излишним мартовским всплеском продаж, когда люди скупали лекарства про запас. Затем он пошел на спад, (почти на 2% ниже, чем в 2021 году, когда прирост был около 10%). За 9 месяцев совокупная динамика составляет 0%, отмечают аналитики. Факторами такого спада аналитики назвали появление «омикрон»-штамма коронавируса, опасения из-за санкций недружественных стран, ценовой фактор и подъем заболеваемости коронавирусом.

Можно сделать вывод о том, что импортозамещение нам необходимо, так как на сегодняшний день межведомственная комиссия, созданная Минздравом для определения дефектурных позиций уже в список, включила 97 позиций, этот список может увеличиваться. Чтобы не допустить увеличения данного списка, нужно вплотную заняться импортозамещением лек препаратов и созданием его полного цикла.

Заключение. Таким образом, основные предприятия фармацевтической промышленности постоянно развиваются, несмотря на непостоянность макроэкономики, по этой причине отрасль устойчива к негативным влияниям внешней среды. Эта отличительная черта создает российские компании инвестиционно-привлекательными, дает возможность осуществлять проекты страны как на федеральном, так и на региональном уровнях. Нужна комплексная совокупность мер государственной поддержки, ориентированный на формирование подходящей благоприятной институциональной среды развития фармацевтической отрасли. Основная значимость должна относиться к механизмам контроля качества лекарственных средств, эффективные законодательные меры инновационного перевооружения производства, реализации лекарственных средств на отечественных и мировых рынках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности»: утверждена постановлением Правительства от 28 декабря 2017 года N 1673 // Правительство России. URL: <http://government.ru/rugovclassifier/843/events/> (Дата обращения: 22.02.2022).

2. Комаров А. Импортозамещение в фарме требует взаимодействия с химической отраслью // Фарммедпром. URL: <https://pharmmedprom.ru/articles/importozameschenie-v-farme-vozmozhno-tolko-pri-sotrudnichestve-s-himicheskoi-otraslyu/> (Дата обращения: 22.02.2022).

3. Постановление Правительства РФ от 1 апреля 2022 г. N 552 «Об утверждении особенностей обращения, включая особенности государственной регистрации, медицинских изделий в случае их дефектуры или риска возникновения дефектуры в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера» // ГАРАНТ.РУ. URL: <https://base.garant.ru/403820386/> (Дата обращения: 22.02.2022).

4. Российский фармрынок начал расти быстрее за счет отечественных, а не импортных лекарств // Фарммедпром. URL: <https://pharmmedprom.ru/news/rossiiskii-farmrinok-nachal-rasti-bistree-za-schet-lokalizovannih-a-ne-importnih-lekarstv/> (Дата обращения: 22.02.2022).

5. Чкунов И. Дженерики, импортозамещение лекарств и жизненно важные препараты. Может ли российская фармацевтика создавать качественные аналоги иностранных средств и для чего это нужно // НОЖ. URL: <https://knife.media/import-substitution/> (дата обращения: 22.02.2022).

SUMMARY

PROBLEMS AND PROSPECTS OF IMPORT SUBSTITUTION IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Galina E.E., 2nd student, Pharmaceutical College

Supervisor: **Nisnevich M.R.**, lecturer of the discipline «Management and Economics of Pharmacy»

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: elina.galina@spbfarmt.ru

The current time is characterized by economic constraints. The security issues of our country are becoming particularly relevant and important. The pharmaceutical industry is one of the key industries that directly determines the quality of life and health of the population.

The implementation of the import substitution strategy in the domestic industry is becoming a key task in the light of the imposed economic restrictions against Russia. Pharmaceutical technology is one of the most important industries, therefore, the task of improving its safety and competitiveness is particularly acute.

Keywords: *import substitution, pharmaceutical industry, competitiveness, innovation, strategic priorities, generics, medicines.*

REFERENCES

1. Gosudarstvennaya programma «Razvitie farmacevticheskoy i medicinskoj promy`shlennosti» : Postanovlenie Pravitel'stva ot 28 dekabrya 2017 goda N 1673 // Pravitel'stvo Rossii. Available at: <http://government.ru/rugovclassifier/843/events/> (Accessed: 22.02.2022). (in Russ).
2. Komarov A. Importozameshchenie v farme trebuetsya vzaimodejstviya s ximicheskoy otrasl'yu. // Farmmedprom. Available at: <https://pharmmedprom.ru/articles/importozameshchenie-v-farme-vozmozhno-tolko-pri-sotrudnichestve-s-himicheskoi-otraslyu/> (Accessed: 22.02.2022). (in Russ).
3. Postanovleniye pravitel'stva RF ot 1 aprelya 2022 g. N 552 «Ob osobennostyakh primeneniya, vklyuchaya osobennosti gosudarstvennoy registratsii, krupnykh izdeliy v sluchaye ikh defektov ili riska vozniknoveniya defektov v svyazi s vvedeniyem v otnosheniye Rossiyskoj Federatsii ogranichitel'nykh mer kommercheskogo kharaktera» // Garant.ru. Available at: <https://base.garant.ru/403820386/> (Accessed: 22.02.2022). (in Russ).
4. Rossijskij farmry`nok nachal rasti by'stree za schet otechestvenny`x, a ne importny`x lekarstv // Farmmedprom. Available at: <https://pharmmedprom.ru/news/rossijskii-farmrynok-nachal-rasti-bistree-za-schet-lokalizovannih-a-ne-importnih-lekarstv/> (Accessed: 22.02.2022). (in Russ).
5. Chikunov I. Generics, import substitution of medicines and vital drugs. 2022. – Available at: <https://knife.media/import-substitution/> (Accessed: 22.02.2022). (in Russ).

УДК 61:615.1

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ИНФОРМАЦИИ В СМИ НА ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЕЖЬ

Громова А.А., студ. 1 курса фармацевтического техникума

Руководитель: Теровская М.И., преподаватель

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alexandra.gromova@spbfarmt.ru

Проведено исследование на выявление степени влияния средств массовой информации (СМИ) на подростков. Эмпирическую базу исследования составили материалы анкетного опроса учащихся 1 курса группы КО фармацевтического техникума. В опросе приняли участие 82 человека в возрасте от 15 до 19 лет. Опрос показал, что в СМИ респонденты в основном ищут развлекательный контент, их мало интересуют вопросы политики, истории, культуры. 15 % респондентов никогда не анализируют полученную из СМИ информацию. По результатам исследования можно сделать вывод, что влияние информации в СМИ может быть как позитивным, так и негативным. Для противодействия негативной информации в средствах массовой информации подросткам необходимо развивать критическое мышление. Это позволит им не попасть под влияние некачественного и вводящего в заблуждение контента.

Ключевые слова: *средства массовой информации, правовое регулирование СМИ, интернет, защита информации, подросток, критическое мышление.*

В настоящее время огромно влияние СМИ на население, особенно на подростков. Коммерческая основа средств массовой информации приводит к подаче большого количества информации, содержащей агрессию, насилие, безнравственность, рекламу, откровенную ложь. Подростку, в силу возраста, бывает трудно разобраться в этом море информации и не попасть под ее влияние, а ограничить подачу информации различной возрастной аудитории, практически, невозможно.

Цель исследования: выяснить степень влияния средств массовой информации на современных подростков, на примере студентов 1 курса фармацевтического техникума.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- 1) раскрыть понятие «средства массовой информации»;
- 2) провести социологическое исследование среди студентов; фармацевтического техникума;
- 3) проанализировать полученные данные;
- 4) определить уровень влияния средств массовой информации на современных подростков.

Средства массовой информации (СМИ) – совокупность органов публичной передачи информации с помощью технических средств. Правовое регулирование СМИ осуществляет Закон РФ N 2124-1 «О средствах массовой информации». В настоящее время действует редакция от 29 декабря 2022 года. Этот Закон является базовым в сфере правового регулирования отношений, возникающих по поводу организации деятельности средств массовой информации, их отношений с гражданами и организациями, порядка распространения массовой информации.

Согласно данному закону к средством массовой информации относятся как периодические печатные издания, радио-, теле- и видеопрограммы, кинохроникальные программы, так и иные формы распространения массовой информации [1].

Начало 21 века характеризуется широчайшим распространением интернета, превращением его в главную площадку для общения, СМИ. Если печатные издания выпускаются периодически (раз в день, неделю, месяц), интернет-издания независимо от жанра обновляются по мере появления нового материала.

Материалы и методы. Эмпирическую базу исследования составили материалы анкетного опроса учащихся 1 курса групп КО. Было опрошено 82 человека в возрасте от 15 до 19 лет, что в наше время составляет подростковый возраст [2].

Результаты и обсуждение

В результате исследования было выявлено, что большинство опрошенных студентов считает, что важнейшей функцией СМИ является информационная функция, но при этом 84 % подвергают сомнению полученную из СМИ информацию.

77 чел. или 74,8 % опрошиваемых в основном получают информацию из интернета, что неудивительно так как современные студенты, начиная с детского возраста, находятся рядом с гаджетами, но только 44 % из них считают, что интернет предоставляет самую достоверную информацию.



Рисунок 1. Какую функцию СМИ Вы считаете наиболее важной

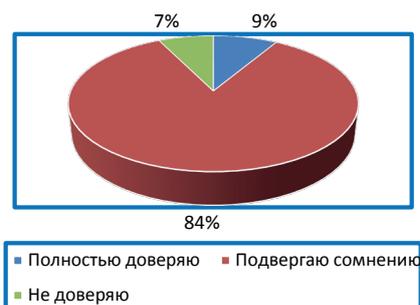


Рисунок 2. Насколько Вы доверяете информации, полученной из СМИ?

Только 5,8 % опрошиваемых получают информацию еще и из печатных источников и радио.

Телевидение (ТВ) также набрало достаточно низкий процент как источник информации (19,4 %), это связано в большей степени с тем, что на данный момент ТВ выполняет больше развлекательную функцию, нежели познавательную.

37 % опрошенных совсем не смотрят ТВ, остальные, в основном, смотрят развлекательные каналы. Это СТС, ТНТ, ТВ-3, МузТВ, где телеведущие иногда ведут себя развязано, прибегая к использованию сленга, жаргонизмов, просторечий, черного юмора или даже нецензурных выражений. Правда, 1 человек смотрит канал Россия 24. Но не нашлось поклонников у таких каналов, как Культура, National Geographic, Моя Планета и других познавательных телеканалов. Это говорит о масштабах распространения массовой культуры в обществе и низкой познавательной активности респондентов.

Исходя из результатов опроса, можно утверждать, что в целом, влияние ТВ подростки воспринимают оптимистично. 32 чел считают, что современное ТВ влияет на них позитивно. 18 чел убеждены в ровно противоположном. И 32 чел затруднились ответить, скорее всего они придерживаются нейтральной позиции. Но именно те телеканалы, которые смотрят студенты, показывают негативные образцы поведения в обществе и имеют негативное влияние на подростков. Это и часто развязанное поведение ведущих, и не всегда их грамотная речь с использованием сленга, просторечий, жаргонизма.

Как уже говорилось ранее, большинство опрошенных студентов получают новости из интернета и половина наших респондентов проводят в интернете, как видно из диаграммы, более 4х часов. Проверка новостей, сообщений в социальных сетях становится привычкой. Многие подростки выходят из Сети, только если в реальности происходит что-то интересное.

Но свободный вход в виртуальный мир навязывает свои эталоны жизни, красоты, успеха. А подростки не сразу понимают, что интернет не комфортная среда, а среда достаточно агрессивная.



Рисунок 3. Как Вы можете в целом оценить влияние ТВ на подростков?

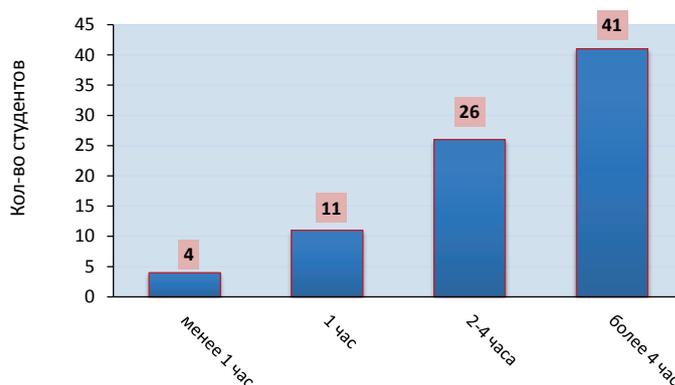


Рисунок 4. Сколько времени Вы проводите в Интернете?

На рисунке 5 представлена диаграмма, отражающая, какая информация, передаваемая каналами СМИ, наиболее интересна студентам.

На вопрос «Какая информация наиболее часто становится предметом обсуждения среди Ваших сверстников?» Большинство опрошенных указали, что, в основном, они обсуждают развлечения. Но в то же время респонденты указывали, что СМИ недостаточно освещают такие темы, как взаимодействие полов, экология, психология, искусство, патриотизм.

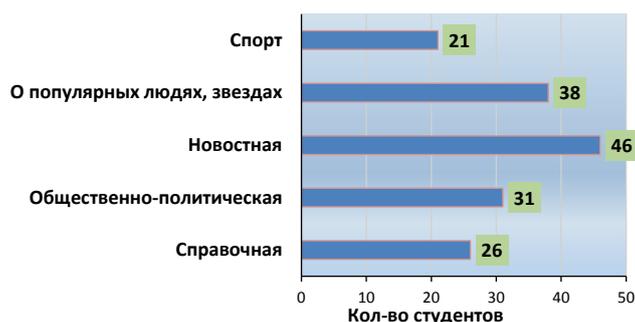


Рисунок 5. Какая информация, передаваемая каналами СМИ, Вам наиболее интересна?

15 % респондентов никогда не анализируют информацию, полученную из СМИ, что говорит об отсутствии у них критического мышления. Очень радует, что 85 % опрошиваемых всегда или часто размышляют над полученной информацией.

В настоящее время практически на всех каналах транслируются сериалы, фильмы, и даже мультфильмы, в которых присутствует насилие. Правда, исследования ученых не доказали существование связи между экранном насилием и агрессивным поведением в настоящей жизни. Но мы глубоко убеждены, что насилие на экране может порождать насилие в жизни.

К счастью, абсолютное большинство опрошенных студентов техникума не привлекают сцены насилия на экране и в интернете. Больше половины опрошенных испытывают негативные чувства после просмотра фильмов, телепередач со сценами насилия.

1 февраля 2021 года, вступили в силу поправки к закону «Об информации, информационных технологиях и о защите информации», которые обязывают СМИ и, в частности социальные сети, удалять сообщения с нецензурными выражениями [3]. Имеется инструмент – Медиаалогия – для оперативного мониторинга социальных сетей и СМИ. По данным Медиаалогии подобных публикаций, в интернете не становится меньше [4].

На вопрос «Какие Вы испытываете чувства, когда слышите с экрана ненормативную лексику?» больше половины опрошенных считает, что в каких-то случаях это возможно и, к сожалению, только 21 % указало, что это абсолютно не приемлемо в СМИ.

По результатам анкетирования можно сделать вывод, что большинство респондентов, как им кажется, не испытывают серьезного влияния со стороны средств массовой информации, однако являются очень сильно зависимыми от них.

Заключение. Студенты уверены, что СМИ могут оказывать влияние на подростков, так как у подростков отсутствует жизненный опыт и умение анализировать получаемую информацию.

Это влияние может быть, как негативным, так и позитивным, например, приобретение новых знаний, коммуникации, расширение кругозора. Для противодействия негативной информации в СМИ подросткам необходимо развивать критическое мышление, что позволит им не попасть под влияние некачественного и вводящего в заблуждение контента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российская Федерация. Закон РФ от 27.12.1991 N 2124-1 (ред. от 29.12.2022) «О средствах массовой информации» // КонсультантПлюс : сайт. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_1511/ (Дата обращения 01.02.2023). Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.
2. Щербакова Е. Возрастные границы отрочества и юности не жестки // Демоскоп Weekly. URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2012/0509/barom01.php> (Дата обращения: 10.02.2023).
3. Российская Федерация. Законы. Об информации, информационных технологиях и о защите информации : Федер. закон N 149-ФЗ : принят Государственной Думой 8 июля 2006 г. : одобрен Советом Федерации 14 июля 2006 г. : (ред. от 29.12.2022). // КонсультантПлюс : сайт. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61798/ (дата обращения: 01.02.2023). Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.
4. Ефимович Е. В соцсетях стало больше мата после его запрета // РБК. Технологии и медиа. URL: https://www.rbc.ru/technology_and_media/05/02/2021/601bd5dd9a79470b25b108a2 (Дата обращения 01.02.2023).

SUMMARY

STUDY OF THE IMPACT OF INFORMATION IN THE MEDIA ON ADOLESCENTS AND YOUTH

Gromova A.D., 1st year student, Pharmaceutical College

Supervisor: **Terovskaya M.I.**, educator

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: alexandra.gromova@spbfarmt.ru

A study was conducted to determine the degree of media influence on adolescents. The empirical basis of the study consisted of the materials of a questionnaire survey of students of the 1st year groups of KO pharmaceutical technical school. The survey involved 82 people aged 15 to 19 years. The survey showed that respondents are mainly looking for entertainment content in the media, they are little interested in politics, history, culture. 15 % of respondents never analyze the information received from the media. According to the results of the study, we can conclude that the influence of information in the media can be both positive and negative. To counteract negative information in the media, teenagers need to develop critical thinking. This will allow them to avoid being influenced by low-quality and misleading content.

Keywords: *mass media, legal regulation of mass media, Internet, protection of information, teenager, critical thinking.*

REFERENCES

1. On mass media: the Law of RF from 27.12.1991 N 2124-1 (rev. from 29.12.2022) // ConsultantPlus. Available at: <http://www.consultant.ru/> (Accessed 01.02.2023). (in Russ)
2. Shcherbakova E. Vozrastnye granitsy otrochestva i yunosti ne zhestki // Demoskop Weekly. Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2012/0509/barom01.php> (Accessed: 10.02.2023). (in Russ)
3. About information, information technologies and information protection: Federal law from 27.07.2006 N 149-ФЗ (ed. from 29.12.2022) // ConsultantPlus. Available at: <http://www.consultant.ru/> (Accessed 01.02.2023). (in Russ)
4. Efimovich E. V sotssetyakh stalo bol'she mata posle ego zapreta // RBC. Tekhnologii i media. Available at: https://www.rbc.ru/technology_and_media/05/02/2021/601bd5dd9a79470b25b108a2 (Accessed: 01.02.2023). (in Russ)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И СОХРАННОСТИ ПРЕПАРАТОВ

Даурбекова М.М., студ. 2 курса, Рогожина С.А., студ. 3 курса

Руководитель: **Зубкова Л.Н.**, преподаватель

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Медико-фармацевтический колледж
305029, г. Курск, ул. Карла Маркса, д.69, Российская Федерация
E-mail: mdaurbekova7@gmail.com

Исследовали влияние размера частиц серебра на стабильность и сроки годности препаратов серебра.

Полученные результаты подтвердили что размеры частиц серебра являются одним из факторов на его сохранность.

Ключевые слова: *агрегационная устойчивость, коллоидный раствор, минерализация, стабильность лекарственных средств, наночастицы серебра, дезинфекция.*

О полезных свойствах серебра было известно много веков назад. Его использовали для различных целей дезинфекции, обеззараживание воды и пищи, в лечебных целях

Для медицины большой интерес представляют коллоидные растворы серебра: колларгол и протаргол, хотя с момента их получения прошло более ста лет. Их важным достоинством является то, что они доступны по цене любому пациенту, не вызывают привыкания, а уникальное свойство ионов серебра, содержащихся в растворе протаргола обеспечивает эффективное антисептическое действие. Но у него наблюдается существенный недостаток, который заключается в маленьком сроке годности и малой стабильности растворов. [1].

Учёные долго работали в поисках способа продления сроков годности препаратов серебра и они были получены с использованием новых технологий. Это наносеребро и кластерное серебро. Такие растворы серебра обладают более высоким бактерицидным действием, что хорошо в применении для лечения ран, обмываний, полосканий, капель в нос. Их главным отличием от классических препаратов коллоидного серебра колларгола и протаргола является агрегатная устойчивость и стабильность водных растворов.

Спустя определённое время было выявлено, что срок годности и стабильность растворов зависит от размера частиц серебра. Благодаря этому открытию был создан препарат Витаргол Форте (Протаргол), внесенный, в «Книгу рекорда России», как самый мелкодисперсный протеннат серебра [4].

Цель исследования: Изучить лекарственные средства, содержащие серебро и определить влияние размера частиц серебра на их сроки годности.

Задачи исследования:

- изучить нормативную документацию, регламентирующую качество лекарственных средств;
- определить размер частиц серебра в препаратах методом электронной микроскопии;
- показать влияние размера частиц серебра на сроки годности препаратов

Протаргол – защищенный коллоид, содержащий в своем составе от 7,8% до 8,3% серебра и продукты гидролиза альбумина. Протаргол легкий, аморфный порошок коричневого цвета, без запаха, чуть горьковатого, слегка вяжущего вкуса.

Легко растворим в воде. При растворении в ней образует щелочные, отрицательно – заряженные золи, обладающие относительной устойчивостью. В малых концентрациях коллоидная взвесь оказывает бактериостатическое действие, а в более высоких бактерицидное.

Протаргол выпускается в виде 1% и 2% водного коллоидного раствора для местного применения в офтальмологии и урологии, но в основном для лечения насморка [1].

Ввиду нестабильно развивающегося иммунитета и частых перемен климата, у детей, проживающих в наших широтах насморк на фоне простудных заболеваний появляется несколько раз в году. При отсутствии правильного лечения, вирусный ринит часто переходит в бактериальную форму, а у детей старше пяти лет может осложниться гайморитом поэтому в детской практики врачи часто назначают препараты серебра, а именно протаргол для лечения ринита. Поэтому объекты нашего исследования служили:

1. Капли Витаргол форте 2% – 15 мл., изготовитель ООО НПУ «Элюсан», Россия, г. Омск, серия 29031
2. Раствор протаргола 2% – 10 мл., ООО изготовитель «Курская фармация», филиал аптека № 122, г. Курск

Анализ был проведен согласно требованиям приказа № 751-н и ГФ XIV издания. Образцы приобретены в аптеках г. Курска, имеющих соответствующие лицензии, что является гарантией их качества.

На первом этапе нашего исследования провели реакции подлинности на протаргол [2]. Так как в лекарственных препаратах серебро находится в виде коллоидного соединения «серебро+белок», то определить его с помощью обычных качественных реакций невозможно. Для этого предварительно коллоидное соединение разрушили, проведя минерализацию азотной кислотой. А затем провели реакцию на катион серебра с раствором соляной кислотой.

На белок провели реакцию с раствором меди сульфата в щелочной среде.

Оба объекта выдержали испытания по данному показателю.

Применение коллоидных растворов серебра в медицине актуально. Однако у них наблюдается существенный недостаток, который заключается в малом сроке хранения и малой стабильности растворов. Ученые установили что на

стабильность и сохранность коллоидных растворов серебра влияет минимальное содержание примеси, современная технология получения препаратов, меньший размер частиц серебра. Следовательно размер частиц серебра будет оказывать влияние на сохранность и стабильность состояния протаргола.

Размеры частиц – это контролируемое индивидуальное измерение индивидуальной частицы, которую можно определить различными способами.

На втором этапе исследования определили размер частиц наносеребра в растворе Витаргола Форте и классического Протаргола с использованием метода электронной микроскопии, при увеличении $\times 4$ и $\times 10$ [3].

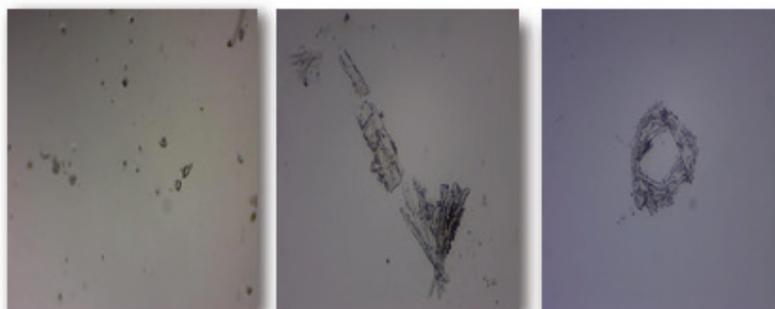
Увеличение $\times 4$ Увеличение $\times 10$

Рисунок 1. Размер частиц серебра в препарате Витаргола Форте при увеличении на $\times 4$, $\times 10$

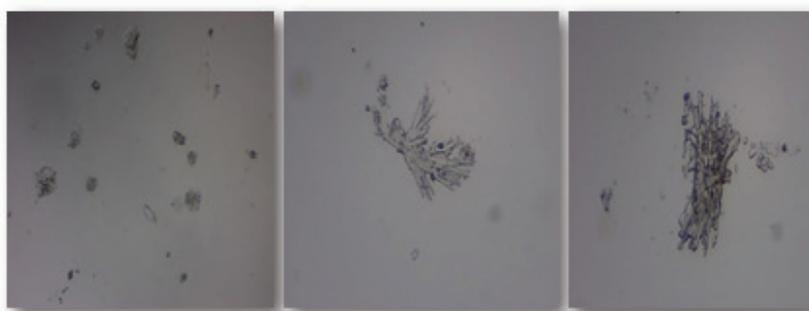
Увеличение $\times 4$ Увеличение $\times 10$

Рисунок 2. Размер частиц серебра в препарате Протаргол при увеличении на $\times 4$

При рассмотрении под микроскопом видно, что средний размер частиц серебра Витаргола Форте в 1,5-2 раза меньше, чем у стандартного классического Протаргола, приготовленного в аптечных условиях. Следовательно, можно сказать что Протаргол является наиболее грубодисперсным классическим препаратом серебра.

Результаты исследования по определению размера частиц серебра представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты определения размера частиц серебра»

Препарат	Размер, нм
Капли Витаргол Форте 2%-15 мл ООО НПЦ «Элюсан», Россия г. Омск	6,8 нм \pm 3,1
Раствор Протаргола 2% – 10 мл, ООО «Курская Фармация» филиал-аптека №122, г. Курск	14,9 нм \pm 10,1

Результаты исследований показали, что среднестатистический размер частиц серебра в 1,5 – 2 раза меньше, чем у классического Протаргола. Это ведет к увеличению суммарной площади поверхности всех частиц серебра т.е. к увеличению суммы площади взаимодействия серебра с бактериями, что полностью сказывается на активности препарата. Уменьшение размера означает, что средняя масса отдельных частиц серебра в препарате уменьшается не менее, чем в 4-8 раз.

Это повышает агрегационную устойчивость препарата. В целом это обуславливает более высокую активность и стабильность Витаргола Форте по сравнению с Протарголом и способствующую увеличению срока годности.

Согласно инструкции, срок годности Витаргола Форте 36 месяцев с даты изготовления, не зависимо от того, когда вскрывался флакон, а классического раствора протаргола всего 10 суток.

Данный препарат во много раз устойчивее обычного Протаргола, благодаря своим наночастицам и минимальному количеству примесей. Электронно-лучевой синтез помог обеспечить более прочное взаимодействия серебра с протеином. Вследствие этому данный препарат может храниться 3 года.

Таким образом можно назвать три основные причины, которые обуславливают повышенную стабильность и сохранность препарата:

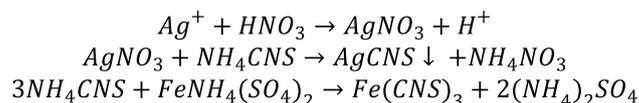
- меньший размер частиц серебра;

- минимальное содержание примесей;
- современная технология получения препарата.

Чтобы подтвердить зависимость срока годности препаратов протаргола от размера частиц серебра было решено продолжить исследование.

Содержание Протаргола в обоих препаратах определяли методом Фольгарда (роданометрия), прямым титрованием. Так как серебро в Протарголе находится в неионогенном состоянии, то для проведения исследования необходимо разрушить коллоидные соединения. Для этого провели минерализацию испытуемых растворов азотной кислотой, а затем определили содержание протаргола по следующей методике: [2]

1 мл лекарственной формы помещаем в колбу для титрования, добавляем 20 капель раствора азотной кислоты и 10 капель индикатора железо-аммонийных квасцов. После обесцветивания раствора протаргола титруем 0,1 Н рабочим раствором аммония роданида до розового окрашивания.



Содержание протаргола в лекарственных формах рассчитывали по следующей формуле:

$$X_{гр} = \frac{V \cdot K_n \cdot T \cdot V_{общ}}{q}$$

где V – объем рабочего раствора, пошедшего на титрование;

K_n – коэффициент поправки;

q – навеска лекарственной формы;

T – титр рабочего раствора по определяемому веществу;

$V_{общ}$ – общий объем.

Количественное определение проводилась в несколько этапов, через определенные промежутки времени при правильном хранении лекарственных форм, согласно инструкции (в темном, защищенном от света месте).

Так как, срок годности классического Протаргола составляет всего десять дней, первые титрования проводили каждые три дня, а затем оставшийся Витаргол Форте через каждые десять дней в течение трёх месяцев. Результаты данного этапа представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты исследования растворов протаргола по показателю «Количественное определение»

№ п/п	Объекты исследования	Динамика содержания действующего вещества, гр												Согласно НД	Выводы	
		3 день	6 день	9 день	12 день	22 день	32 день	42 день	52 день	62 день	72 день	82 день	92 день			
1	Раствор Протаргола 2% – 10 мл,	0,21	0,21	0,18	0,16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[0,18 – 0,22]	«Удовлетворяет» Приказу № 751-н
2	Капли Витаргол Форте 2%-15 мл	0,279	0,279	0,279	0,279	0,279	0,279	0,279	0,279	0,279	0,279	0,279	0,279	0,279	[0,276-0,324]	Соответствует ФС

Из таблицы видно, что по истечении срока годности фактическое содержание действующего вещества у классического Протаргола снизилось от 0,21 до 0,16 (согласно Приказа 75–н)[0,18–0,22]). Вследствие этого, наблюдается снижение фармакологического действия, поэтому применение препарата в дальнейшем не целесообразно.

Содержание протаргола в каплях Витаргол Форте в течение всего срока исследования оставалось стабильным 0,19 (согласно ФС [0,18–0,22]).

Заключение. Полученные результаты подтверждают, что размер частиц серебра является одним из факторов, влияющих на срок годности препаратов протаргола, чем меньше размер частиц, тем больше срок годности.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов А. Ю. Фармацевтическая химия: учебник для вузов / под ред. Т. В. Плетневой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 817 с.

2. ОФС.1.7.2.0030.15 «Количественное определение хлоридов методом обратного осадительного титрования в иммунобиологических лекарственных препаратах» // Государственная фармакопея РФ. XIII изд. Том II. 2015. URL: <http://pharmacopeia.ru/ofs-1-7-2-0030-15-kolichestvennoe-opredelenie-hloridov-metodom-obratnogo-osaditelnogo-titrovaniya-v-immunobiologicheskikh-lekarstvennyh-preparatah/> (дата обращения: 02.02.2023).

3. ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия» // Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Том II. 2018. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-1-0009-15-opticheskaya-mikroskopiya/> (дата обращения: 02.02.2023).
4. Витаргол Форте : офиц. сайт. URL: <http://vitargol.ru> (дата обращения: 10.02.2023).

SUMMARY

DETERMINATION OF STABILITY AND SAFETY OF DRUGS

Daurbekova M.M., student 2nd course, **Rogozhina S.A.**, student 3rd course

Supervisor: **Zubkova L.N.**, teacher

Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Medical and Pharmaceutical College

69 Karl Marx str., Kursk, 305029, Russian Federation

E-mail: mdaurbekova7@gmail.com

The effect of silver particle size on the stability and shelf life of silver preparations was investigated.

The obtained results confirmed that the size of silver particles is one of the factors for its safety.

Keywords: *aggregation stability, colloidal solution, mineralization, stability of drugs, silver nanoparticles, disinfection.*

REFERENCES

1. Abramov A. Yu. Pharmaceutical chemistry: textbook for universities / edited by T.V. Pletneva. Moscow: GEOTAR-Media. 2017. 817 p. (In Rus)
2. OFS.1.7.2.0030.15 «Kolichestvennoe opredelenie khloridov metodom obratnogo osaditel'nogo titrovaniya v immunobiologicheskikh lekarstvennykh preparatakh» // Gosudarstvennaya farmakopeya RF. XIII ed. 2015. Available at: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-2-0030-15-kolichestvennoe-opredelenie-hloridov-metodom-obratnogo-osaditel'nogo-titrovaniya-v-immunobiologicheskikh-lekarstvennykh-preparatakh/> (Accessed: 02.02.2023). (in Russ)
3. OFS.1.2.1.0009.15 «Opticheskaya mikroskopiya» // Gosudarstvennaya farmakopeya RF. XIV ed. 2018. Available at: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-1-0009-15-opticheskaya-mikroskopiya/> (Accessed: 02.02.2023). (in Russ)
4. Vitargola Forte : official website. Available at: <http://vitargol.ru> (Accessed: 01.02.2023). (in Russ)

УДК 61:615.4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЦВЕТКАХ БЕССМЕРТНИКА ПЕСЧАНОГО, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Лягина Т.О., студ. 3 курса фармацевтического отделения, **Бабкина А.В.**, студ. 3 курса фармацевтического отделения

Руководитель: **Трофимова И.Н.**, преподаватель

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России

Медико-фармацевтический колледж

305029, г. Курск, ул. Карла Маркса 69, Российская Федерация

E-mail: int2906@mail.ru

Целью работы было определение влияния климатических факторов на накопление дубильных веществ в лекарственном растительном сырье цветков бессмертника песчаного. В аптечной сети приобрели сырье травы бессмертника, производителей разных климатических условий. Определение выполнялось качественным и количественным перманганатометрическим методом. Результаты исследований показали, что лекарственное растительное сырье цветков бессмертника песчаного, собранное в г. Анапа, Краснодарского края, содержит больше дубильных веществ, чем в других, взятых для анализа образцах, производителей: АО «Иван -Чай» Россия, г. Москва г. Москва; Алтайский край, г. Барнаул; АО «Красногорсклексредства» «Фарма Цвет», Московская область, г. Красногорск (4); г. Курск, сбор населения.

Ключевые слова: *бессмертник песчаный, климатические условия, лекарственное растительное сырье, дубильные вещества.*

Бессмертник обыкновенный – степное растение и чаще встречается на сухих песчаных почвах. Его можно встретить почти по всей Европейской части, реже в северных областях. В природе его заросли в больших количествах растут около песчаных водных источниках, дубовых и молодых сосновых лесах, где так же песчаная почва, сухих пастбищах, окраинах полей. При культивировании растения предпочтительны почвы среднего и легкого механического состава, малогумусного, слабо выщелоченном среднесуглинистом и песчаном черноземе, при чем, в грунте не должна застаиваться вода.

Бессмертник песчаный (*Helichrysum arenarium*) – содержит в себе много чудесных свойств, которые приносят большую пользу для организма человека. Такое необычное название «Бессмертник» трава получила за то, что даже после того, как растение сорвали, его цветочные корзиночки и листья вокруг остаются как живые, не теряют свой цвет, не вянут, не тускнеют. Отсюда и второе название растения – «Сухоцвет».

Цветки бессмертника песчаного широко применяются в медицине, а поэтому пользуются спросом в аптеках. Цветки содержат: витамины (С, А и К), различные органические кислоты, сахара, микро- и макро-элементы, минеральные соли (марганца, железа, калия, кальция), горечи, флавоноиды, эфирное масло [1], каротин, смолы, кумарины, а также дубильные вещества. Извлечение из цветков – оказывает лечебное действие на организм, а именно, нормализует работу внутренних органов и всего организма в целом. Помогает снять физическую усталость и напряженность, замедляет развитие онкологических заболеваний, влияет на процесс свертывания крови. Делает сон крепким, что способствует хорошему ночному отдыху организма, общему спокойствию. Выводит токсины и шлаки, что предотвращает появление новых тяжелых болезней. Нормализует ритм сокращения сердечной мышцы. Улучшает работу сердечно-сосудистой системы, укрепляя стенки сосудов. Оказывает: кровоостанавливающее, противовоспалительное, обеззараживающее, противобактериальное, противовирусное, противомикробное, противоаллергическое и мочегонное действие. Повышает работоспособность иммунитета; способствует усвоению информации и повышению умственных возможностей, обостряет внимательность, улучшает работу головного мозга, снижает мозговую усталость; является хорошим вспомогательным средством для сжигания и уменьшения жира в организме; является эффективным глистогонным. Основное, общепринятое применение трава бессмертника – желчегонное. Увеличивает концентрацию в желчи желчных кислот, что улучшает работу печени и желчевыводящих путей. Укрепляет работоспособность желчного пузыря, способствуя оттоку желчи. Изменяет вязкость и химический состав желчи, что способствует её быстрому оттоку; стимулируют выделение желудочного сока, который способствует полноценному перевариванию пищи. Активизирует работу поджелудочной железы. Расширяет кровеносные сосуды в кишечнике, что помогает его нормальной деятельности и упрощает процесс дефекации. Настои из цветков бессмертника нормализуют уровень холестерина и глюкозы в крови, в результате улучшается эластичность и тонус стенок кровеносных сосудов, предотвращают образование атеросклеротических бляшек, при простудных заболеваниях, снижают кашель, нормализуют менструальный цикл и гормональный фон. В народной медицине бессмертник использовали при дисфункции яичников, при климаксе, воспалениях мочевого пузыря, болях в суставах. Цветки бессмертника песчаного оказывают лечебное действие и на мужскую мочеполовую сферу при: простатите, ухудшении либидо, потенции [2,3,4,5].

И это не полный список лечебных эффектов, которые цветки бессмертника оказывают на организм человека. Неоспоримо, что бессмертник – очень полезная и необходимая в применении для здоровья человека трава. Но так как химические составляющие этого растения имеют свойство накапливаться в организме и могут вызвать нежелательные последствия, принимать его следует с осторожностью и при согласовании с лечащим врачом-специалистом. Цветки бессмертника противопоказаны при гастрите желудка в период обострения; желчнокаменной болезни; индивидуальной непереносимости; при панкреатите острой формы; язве желудка и двенадцатиперстной кишки. Бессмертник увеличивает образование тромбоцитов, поэтому нельзя при тромбозе, принимать лучше после еды, так как при повышенной кислотности может быть изжога. При некоторых разновидностях желтухи нельзя принимать настои и чай с бессмертником. Нельзя при беременности, так как его химический состав может токсично сказаться на плоде.

Таким образом, имея такой спектр медицинского действия, цветки бессмертника песчаного широко применяются в медицине, поэтому, выбранная нами тема является актуальной.

На накопление биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье влияет много факторов: климатические условия (состав почвы, влага, температурный режим, продолжительность дня и ночи), время сбора, соблюдение правил сушки и другие.

Цель. Определить содержание дубильных веществ в лекарственном растительном сырье цветков бессмертника песчаного, произрастающих в различных климатических условиях.

В связи с поставленной целью решались задачи:

1. В аптеках приобрести сырье бессмертника песчаного, производителей разных климатических условий.
2. Определить количество дубильных веществ в закупленных образцах цветков бессмертника песчаного.

Материалы и методы. Материалом для исследования является лекарственное растительное сырье цветков бессмертника песчаного, собранного в различных климатических зонах. При проведении анализа использованы методы: качественный, количественный перманганатометрический.

Результаты и обсуждение. Для исследования в аптечных учреждениях приобретено сырье цветков бессмертника песчаного разных производителей: АО «Иван-Чай» Россия, г. Москва (1); ФИТОФАРМ ООО, Краснодарский край, г. Анапа (2); Алтайский край, г. Барнаул (3); Московская область, г. Красногорск (4); г. Курск, сбор населения (5).

Для проведения исследования на аналитических весах взвесили пять измельченных образцов цветков бессмертника песчаного по 1.0 г, поместили в колбу на 100 мл, отмерили по 100 мл воды, подогрели до кипения, залили в колбы сырье. На плитке с закрытой спиралью, кипятили в течение 30 мин. Настой охладили до комнатной температуры, полученные извлечения процедили через вату в другие колбы.

Извлечение из пяти образцов бессмертника песчаного, качественно проверяли на содержание дубильных веществ с помощью реактива калия дихромата. В каждом образце выпали осадки, что подтверждает содержание дубильных веществ в исследуемых образцах.

Количественное определение в цветках бессмертника песчаного на содержание дубильных веществ в пересчете на танин, выполняли перманганатометрическим методом. Мерной пипеткой отмеряли по 5 мл полученного настоя, добавляли по 100мл воды и титровали при постоянном перемешивании перманганатом калия до золотисто-желтого окрашивания. Титрование каждого образца проводили 5 раз.

Расчет проводили по формуле:

$$X = V \times 0.0008314 \times 100 \times 100 \times 100 / m \times 5 \times (100 - W)$$

V – объем калия перманганата (0,02 норм/л, пошедшего на титрование (миллилитры);
0,0008314 – количество дубильных веществ на 1 мл 0,02 N раствора калия перманганата;
m – навеска сырья, взятая на аналитических весах;
W – потеря массы при высушивании сырья, табличная величина = 14%;
100 – полученный объем настоя и объем колбы;
5 – объем извлечения, взятый для титрования;
X – процентное содержание дубильных веществ.

Расчеты:

$$X_1 = 5,29\%;$$

$$X_2 = 6,89\%;$$

$$X_3 = 4,36\%;$$

$$X_4 = 5,48\%;$$

$$X_5 = 5,48\%.$$

Результаты определений свели в таблицу 1.

Таблица 1 – Результаты титрования методом перманганатометрии образцы лекарственного растительного сырья цветков бессмертника песчаного

Образцы сырья	Навеска, взятая на АВ	Кол-во мл р-ра КМnO ₄ , пошедшего на титрование	Содержание танина в %
1	1,0599	2,9	5,29
2	1,0103	3,6	6,89
3	1,0201	2,3	4,36
4	1,0581	3	5,48
5	1,0590	3	5,48

Дубильные вещества накапливаются во всех частях растений. Нами проводились исследования по их содержанию в коре дуба, почках березы, другом растительном сырье, произрастающем в разных климатических условиях. Установлено, что накопление дубильных веществ в разных частях растений и произрастающее в различных климатических условиях происходит по-разному.

Например, в лекарственном растительном сырье коры дуба, почек березы, то есть, сырья, собранного с деревьев, произрастающих в Центральной части России обнаружено больше дубильных веществ. По результатам исследования, проведенного с лекарственным растительным сырьем цветков бессмертника песчаного, видно, что больше накапливается дубильных веществ в южных районах, в частности Краснодарский край, г. Анапа.

Заключение. Из проведенного исследования сделан вывод: большее количество дубильных веществ в лекарственном растительном сырье цветков бессмертника песчаного накапливается в образцах, собранных в Краснодарском крае, г. Анапа, где более песчаные каменистые почвы, что благоприятно для произрастания растения бессмертника песчаного. Меньше, но близко по содержанию в образцах, собранных в Московской и Курской областях. Меньше всего содержание дубильных веществ содержится в сырье, собранном в Алтайском крае, г. Барнаул, где хороший чернозем.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.31 Фармакогнозия

ЛИТЕРАТУРА

1. Алякин А. А. Химический состав эфирных масел *Artemisia absinthium* L. и *Artemisia vulgaris* L. произрастающих на территории Красноярского края // Химия растительного сырья. 2011. N 3. С. 123-127.
2. Грязнов М.Ю. Изучение коллекционного материала *Tanacetum vulgare* L. различного географического происхождения // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2013. № 5. С. 21-24.
3. Зайцева Е. Н., Куркина А. В., Куркин В. А., Правдивцева О. Е., Дубищев А. В. Сравнительное изучение диуретической активности водных извлечений лекарственных растений, содержащих флавоноиды // Фармация 2013. N 7. С. 33-35.
4. Куркина А. В. Флавоноиды цветков *Tanacetum vulgare* // Химия природных соединений. 2011. N2. С. 256-257.
5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство Asteraceae (Compositae) / Г.М. Балабас; под ред. П.Д. Соколова. Санкт-Петербург: Наука, 1993. С. 190-192.

SUMMARY

DETERMINATION OF TANNINS IN SAND IMMORTELLE FLOWERS GROWING IN VARIOUS CLIMATIC CONDITIONS

Lyagina T.O., student 3 courses of the pharmaceutical department,

Babkina A.V., student 3 courses of the pharmaceutical department

Supervisor: **Trofimova I.N.**, teacher

Kursk State Medical University

Medical and Pharmaceutical College

Kursk, Karl Marx str. 69, Russian Federation

E-mail: int2906@mail.ru

The aim of the work was to determine the influence of climatic factors on the accumulation of tannins in medicinal plant raw materials of sand immortelle flowers. The pharmacy chain purchased the raw materials of immortelle grass, producers of different climatic conditions. The determination was carried out by qualitative and quantitative permanganometric method. The results of the research showed that medicinal plant raw materials of the flowers of the sand immortelle, collected in Anapa, Krasnodar Krai, contains more tannins than in other samples taken for analysis, manufacturers: JSC «Ivan -Tea» Russia, Moscow, Moscow; Altai Krai, Barnaul; JSC «Krasnogorsklexredstva» «Pharma Tsvet», Moscow region, Krasnogorsk (4); Kursk, collection of the population.

Keywords: *sand immortelle, climatic conditions, medicinal plant raw materials, tannins.*

REFERENCES

1. Alyakin A. A. Chemical composition of *Artemisia absinthium* L. and *Artemisia vulgaris* L. essential oils growing on the territory of the Krasnoyarsk Territory // Chemistry of plant raw materials. 2011. Vol. 3. P. 123-127. (In Russ)
2. Gryaznov M.Yu. Izuchenie kollektsionnogo materiala *Tanacetum vulgare* L. razlichnogo geograficheskogo proiskhozhdeniya // Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii. 2013. Vol. 5. P. 21-24. (In Russ)
3. Zaitseva E. N., Kurkina A. V., Kurkin V. A., Pravdivtseva O. E., Dubishchev A. V. Comparative study of diuretic activity of aqueous extracts of medicinal plants containing flavonoids // Pharmacy. 2013. Vol. 7. P. 33-35. (In Russ)
4. Kurkina A.V. Flavonoids of *Tanacetum vulgare* flowers // Chemistry of natural compounds. 2011. Vol. 2. P. 256-257. (In Russ)
5. Plant resources of the USSR: Flowering plants, their chemical composition, use; Asteraceae family (Compositae) / G. M. Balabas; ed. by P. D. Sokolov. Saint-Petersburg: Nauka, 1993. P. 190-192. (In Russ)

УДК 615.074

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИКАСОЛА МЕТОДОМ ВИЗУАЛЬНОГО КОЛОРИМЕТРИРОВАНИЯ

Мамедова А.Р., студ. 1 курса фармацевтического техникума

Руководитель: **Степанова Е.В.**, канд. геогр. наук, преподаватель

(ORCID: 0000-0003-1882-4385, Web of Science ResearcherID: Y-6281-2019),

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alina.mamedova@spbfarmit.ru

Получена шкала для визуального колориметрического определения концентрации викасола. Полученная шкала может быть использована для проведения предварительного полуколичественного экспресс-анализа препарата. Установлен предел обнаружения викасола по его реакции со щелочью при визуальном колориметрировании.

Ключевые слова: *витамин К, витамин К₃, менадион, 2-метил-1,4-нафталендион натрий сульфат, менадиона натрия бисульфит, викасол, методика определения викасола.*

Одной из наиболее важных защитных систем организма является свертывающая система крови, предохраняющая организм от потери крови при повреждениях кровеносных сосудов различной этиологии. При заболеваниях, сопровождающихся пониженной свертываемостью крови, для профилактики кровотечений при подготовке к плановым хирургическим операциям, с целью профилактики кровотечений после ранений или хирургических вмешательств, а также в послеоперационном периоде при угрозе кровотечения, применяют препараты-гемостатики, или коагулянты. Выделяют коагулянты прямого и непрямого действия; к коагулянтам непрямого действия относятся препараты витамина К и его производных.

Целью данного исследования было изучение свойств витамина К и разработка экспресс-методики его определения. Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи:**

1. анализ научной литературы и систематизация информации о формах витамина К и их свойствах;
2. получение шкалы для визуального колориметрического определения синтетического аналога витамина К;
3. определение предела обнаружения викасола при его анализе по реакции со щелочью.

Витамин К, называемый также антигеморрагическим витамином, необходим для синтеза белков, обеспечивающих нормальный уровень коагуляции крови, в том числе – протромбина (рис. 1). Недостаток витамина К в организме приводит к снижению уровня протромбина, что может повлечь за собой развитие геморрагических явлений.

Химически витамин К является производным 2-метил-1,4-нафтохинона. В природе найдены только две разновидности витамина К – витамин К₁ (филлохинон) и витамин К₂ (менахинон), различающиеся длиной и степенью ненасыщенности алифатической боковой цепи в положении 3 нафтохинонового кольца (рис. 2). Витамин К₁ содержится преимущественно в зеленых частях растений; особенно им богаты листья люцерны, петрушки, шпината, цветная капуста, брокколи, зеленые томаты, авокадо. Витамин К₂ представлен несколькими витамерами, которые сокращенно обозначают МК-х, где х – число, указывающее на количество изопреновых звеньев в боковой цепи. Наиболее распространены менахинон-4 (МК-4) и менахинон-7 (МК-7). Витамин К₂ является продуктом жизнедеятельности бактерий и синтезируется микрофлорой кишечника человека, а также содержится в продуктах животного происхождения, в основном – в свиной печени; в яйцах, молоке и молочных продуктах его содержание ничтожно мало.

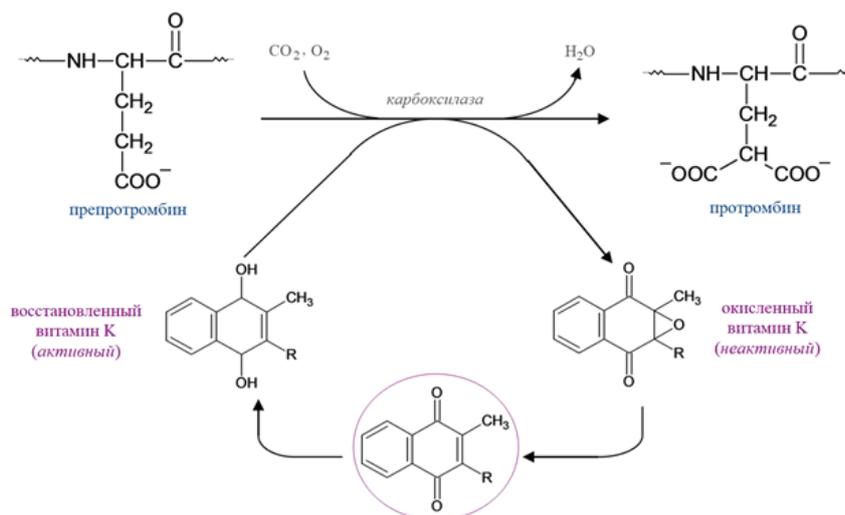


Рисунок 1. Действие витамина К на примере синтеза протромбина

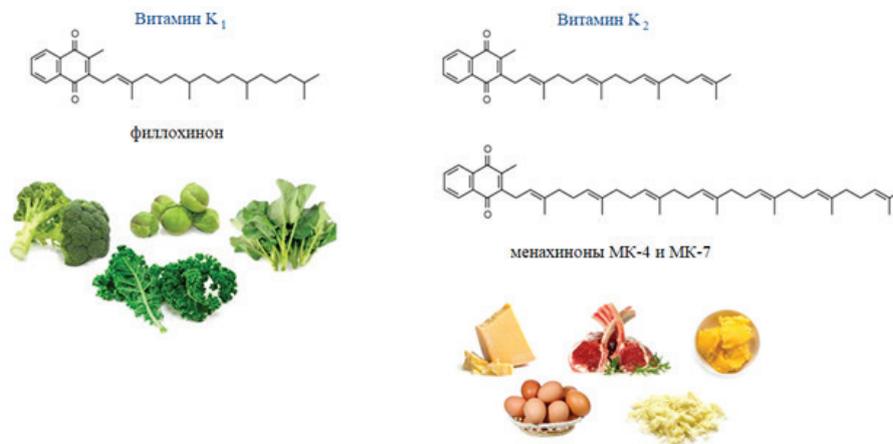


Рисунок 2. Природные витамины К и их источники

Синтетическим аналогом витамина К является 2-метил-1,4-нафтохинон (менадион). Несмотря на то, что менадион представляет собой предшественник витамина К, то есть обладает лишь провитаминной активностью, его называют витамином К₃.

В медицинской практике менадион применяется в форме его производного – 2-метил-1,4-нафталендиона натрия сульфоната; международное непатентованное название – менадиона натрия бисульфит, торговое название – викасол. В то время как природные формы витамина К липофильны, викасол хорошо растворим в воде, что позволяет применять препарат в том числе и парентеральным путем. Викасол выпускается в форме раствора для внутримышечного введения в дозировке 10 мг/мл объемом 1 и 2 мл, а также в форме таблеток с содержанием активного вещества 15 мг, в упаковках по 10, 20, 30, 40 и 60 таблеток.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования был выбран викасол в форме растворов для инъекций следующих производителей: ООО «Велфарм» (Россия), ОАО Дальхимфарм (Россия) и ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко.

В основу методики была положена реакция препарата со щелочью. Исследуемый препарат лабилен в растворах щелочей; при добавлении щелочи 2-метил-1,4-нафталендион натрия сульфонат дает кристаллический осадок 2-метил-1,4-нафтохинона. Эту реакцию используют для подтверждения подлинности викасола. Данные относительно чувстви-

тельности реакции викасола со щелочью отсутствуют. Для количественного определения викасола используют цериметрический метод с предварительным восстановлением 2-метил-1,4-нафтохинона в 2-метил-1,4-нафтогидрохинон.

Методика проведения реакции со щелочью была модифицирована нами таким образом, чтобы можно было получить серию окрашенных растворов, интенсивность окраски которых зависит от содержания викасола в исследуемом препарате. Для этого к 1 мл раствора викасола добавлялся раствор щелочи до pH 10-11, с контролем по универсальному индикатору. Наблюдалось выпадение осадка, при малых концентрациях викасола раствор становился мутным. Образовавшийся осадок растворяли в 2 мл этанола и наблюдали появление окраски раствора в зависимости от концентрации викасола; окончательно окраска раствора устанавливается в течение 10 минут. Для удобства визуального колориметрирования к обработанной пробе добавляли 2 мл дистиллированной воды. Каждая последующая проба готовилась методом двукратного разведения.

Результаты и обсуждение. В результате обработки проб исследуемого препарата с содержанием действующего вещества в диапазоне от 10 мг/мл до 0,0098 мг/мл были получены серии растворов с разной интенсивностью окраски (рис. 3-4, таблица).



Рисунок 3. Окраска полученных растворов в зависимости от концентрации викасола в пробе

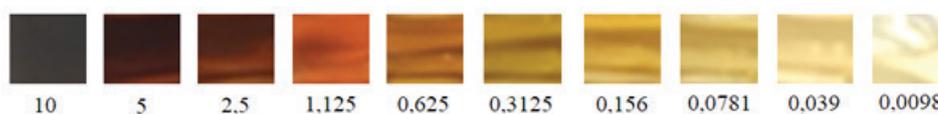


Рисунок 4. Шкала для визуального колориметрирования «Окраска раствора – содержание викасола, мг/мл»

Окраска полученных эталонных растворов остается стабильной в течение длительного времени (рис. 5).

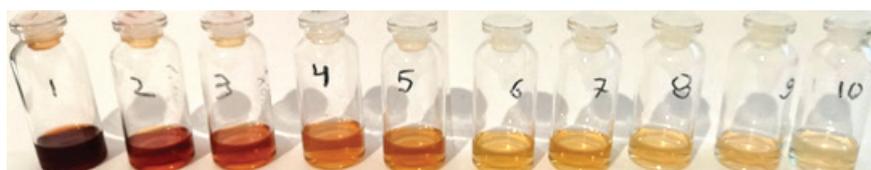


Рисунок 5. Окраска растворов через 4 недели после их приготовления

Экспериментальным путем было установлено, что минимальной концентрацией викасола в пробе, допускающей визуальное колориметрирование, является концентрация 0,0098 мг/мл. При дальнейшем разбавлении пробы различия в интенсивности окраски отчетливо не определяются.

Таблица – Содержание викасола в препарате, соответствующее пунктам шкалы для визуального колориметрирования

№ п/п	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Концентрация викасола, мг/мл	10	5	2,5	1,25	0,625	0,3125	0,156	0,0781	0,039	0,0098
Концентрация викасола, %	1	0,5	0,25	0,125	0,0625	0,03125	0,0156	0,00781	0,0039	0,00098

Заключение. В результате проделанной работы была получена шкала для визуального колориметрического определения концентрации викасола. Полученная шкала может быть использована для проведения предварительного количественного экспресс-анализа препарата, поскольку обработка одной пробы занимает не более 15 минут, анализ не требует сложного аппаратного оформления и наличия дорогостоящих или труднодоступных реактивов, а окраска приготовленных эталонных растворов сохраняется неизменной в течение длительного времени. Опытным путем были установлены оптимальные для проведения анализа значения pH. Был установлен предел обнаружения викасола по его реакции со щелочью при визуальном колориметрировании.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

31.23.23 Витамины. Коферменты

76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

1. Березовский В. М. Химия витаминов. Изд. 2-е. Москва: Пищевая промышленность, 1973. 632 с.
2. Ряженев В. В. Фармакология. Москва: Медицина, 1984. 352 с.
3. Уайт А., Хендлер Ф. Основы биохимии: В 3-х т. Т. 3. Москва: Мир, 1981. 726 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF VIKASOL ESTIMATION METHOD BY VISUAL COLORIMETRIZATION

Mamedova A.R., 1st year student of the Pharmacy Technical School
 Academic advisor: **Stepanova E.V.**, Candidate of Geographical Sciences, Lecturer
 (ORCID: 0000-0003-1882-4385, Web of Science ResearcherID: Y-6281-2019)
 Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
 14 Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: alina.mamedova@spbfarmt.ru

A scale for visual colorimetric concentration estimation of vicasol has been obtained. The developed scale can be used for preliminary semi-quantitative express-analysis of the sample. The limits of estimation of vicasol concentration by its reaction with alkali in visual colorimetric determination have been established.

Keywords: *vitamin K, vitamin K₃, menadione, 2-methyl-1,4-naphthalenedione sodium sulfonate, menadione sodium bisulfite, vicasol, vicasol estimation method.*

REFERENCES

1. Berezovskii V. M. Khimiya vitaminov. Izd. 2-e. Moscow: Pishchevaya promyshlennost', 1973. 632 p. (In Russ)
2. Ryazhenov V. V. Farmakologiya. Moscow: Meditsina, 1984. 352 p. (In Russ)
3. White A., Handler F. Principles of Biochemistry: in 2 vol. Vol. 1. Moscow: Mir. 1981. 726 p. (in Russ)

УДК 61:615.1

СРАВНЕНИЕ САЙТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ

Охримчук А.Д., студ. 1 курса фармацевтического техникума
 Руководитель: **Теровская М.И.**, преподаватель
 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
E-mail: anastasiya.ohrimchuk@spbfarmt.ru

В исследовательской работе было проведено сравнение сайтов, содержащих фармацевтическую информацию, по удобству их использования как специалистами фармацевтического и медицинского профиля, так и обычными пользователями. На основании проведенного исследования были выявлены достоинства и недостатки некоторых существующих сайтов. После сравнительного анализа был сделан вывод, что в настоящее время не существует «идеального» сайта. Можно рекомендовать разработчикам сайтов-агрегаторов фармацевтической направленности объединить достоинства и исключить недостатки существующих, чтобы сайт был в полной мере удобен пользователям.

Ключевые слова: *интернет-аптека, фармацевтическая информация, правовое регулирование интернет-аптек, поиск и заказ лекарственных средств, критерии оценки сайтов.*

В настоящее время формирование единого информационного пространства необходимо не только специалистам фармацевтического профиля, но и потребителям лекарственных средств.

Поэтому на сегодняшний день **актуальными** являются вопросы оценки сайтов, содержащих фармацевтическую информацию для населения.

Целью работы является выявление сайтов наиболее полно отражающих фармацевтическую информацию потребителям лекарственных средств.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

- 1) изучить теоретический материал по проблеме использования интернет-аптек в Российской Федерации;
- 2) изучить правовые документы, регламентирующие дистанционную продажу лекарственных препаратов;
- 3) познакомиться с поиском лекарственных препаратов на сайтах интернет-аптек и агрегаторов;
- 4) проанализировать сайты фармацевтических компаний.

В настоящее время потребители лекарственных средств могут использовать интернет в следующих целях:

- поиск препарата в аптеках города, если по какой-то причине его нет в ближайших аптеках;
- поиск аптеки, в которой можно купить препарат по наименьшей цене;
- заказ препарата с дальнейшим выкупом в аптеке;
- заказ препарата на сайте интернет-аптеки с последующей его доставкой.

Рассмотрим, насколько удобно потребителям взаимодействовать онлайн с аптечными организациями.

Порядок осуществления дистанционной торговли лекарственными препаратами и их доставки регулируется Федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и постановлением Правительства РФ № 69 [1, 2], которым Правительство утвердило правила дистанционной продажи и доставки лекарств. По данному законодательству

продавать и доставлять нельзя рецептурные, наркотические и психотропные препараты, а также спиртосодержащие лекарства с долей спирта свыше 25 %!

В настоящее время депутаты внесли поправки в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Приказ Минздрава от 01.02.2023 № 36н, в котором опубликован утверждённый перечень рецептурных препаратов, вступает в силу 1 марта 2023 года [3]. Список препаратов, разрешённых к реализации дистанционным способом, разместился на 70 листах. В том числе такие, которые должны продаваться строго по рецепту: антибиотики, гормональные средства, лекарства для лечения ВИЧ и т.д. С 1 марта 2023 года жители 3 регионов: Москвы, Подмосковья и Белгородской области смогут дистанционно покупать рецептурные лекарства. На этот эксперимент отводится три года. Но все так же нельзя продавать и доставлять нельзя наркотические и психотропные препараты, а также спиртосодержащие лекарства с долей спирта свыше 25 %.

Материалы и методы. Страховые компании «Росгосстрах жизнь» и «Росгосстрах» провели опрос для выяснения, сколько ежегодно россияне тратят на лекарства [4].

В опросе приняли участие 1 502 респондента в возрасте старше 18 лет из всех федеральных округов страны.

Результаты и обсуждение. Более половины опрошенных россиян (55%) в течение года тратят на лекарства до 10 тыс. руб.

Четверть респондентов тратят на лекарства в пределах 10-30 тыс. руб. в год. О более крупных расходах рассказал каждый пятый респондент.

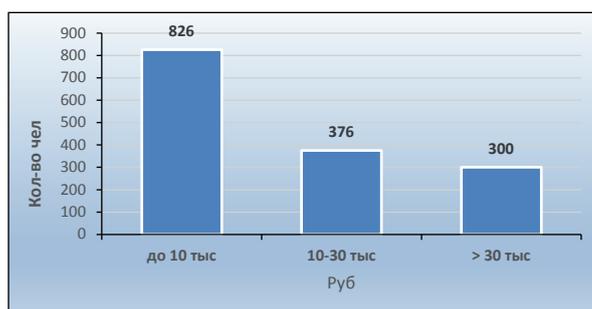


Рисунок 1. Ежегодные затраты россиян на лекарства. Исследования компаний «Росгосстрах жизнь» и «Росгосстрах»

Большие затраты на приобретение лекарственных препаратов делает актуальным удобный поиск в интернете более дешевых лекарств.

С другой стороны, наблюдается рост онлайн-продаж лекарственных препаратов. По результатам исследований Яндекс Маркета и международного института маркетинговых и социальных исследований ГФК-РУСЬ продажа лекарственных препаратов и БАДов в 2022 году заняла 8 месте среди всех типов покупок [5].

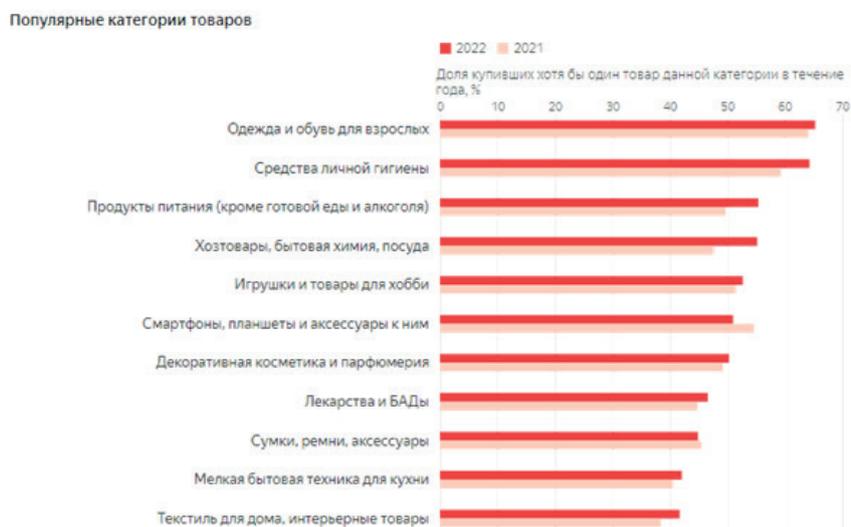


Рисунок 2. Результаты исследования Яндекс Маркета и ГФК-РУСЬ

Медиахолдинг Rambler&Co и СБЕР ЕАПТЕКА провели опрос среди 3500 респондентов в крупных городах России и выяснили, что почти каждый второй респондент (46 %) готов полностью перейти на онлайн-заказы лекарственных средств. А 88 % сказали, что именно интернет-аптеки помогли им получить нужное лекарство в трудный момент [6].

Одна из главных составляющих успешной онлайн-торговли – это комфортный процесс заказа. По данным опроса холдинга «Ромир» от онлайн-покупки покупателей останавливает неудобный поиск – этот критерий называли 59 % опрошенных [7].

Мы провели оценку сайтов по следующим критериям:

- информативность (содержание);
- удобство (навигации);
- дизайн (привлекательность).

Было проведено исследование по поиску лекарственных препаратов на сайтах интернет-аптек Мелодия здоровья, Планета здоровья, Ригла, Апрель, агрегаторах, Ютека, ЦА (Цены в аптеках), ЭКМИ – справочной службы о наличии лекарств в Санкт-Петербурге и Ленинградской области.

Агрегаторы – сайты, которые собирают и объединяют информацию из разных источников. Это позволяет сравнивать цены на разных ресурсах, находить редкие лекарства. Аптечные агрегаторы могут предоставлять информацию по препаратам, дозировкам и аналогам.

Исследуемые сайты имеют спокойный ненавязчивый дизайн, не отвлекающий от основной цели посещения сайта. Все без исключения исследуемые сайты содержат полную информацию о скидках, товарах дня, специальных предложениях. Кроме строки поиска, предусмотрен переход на информацию о доставке и возврате препаратов, контакты.

В работе мы сравнили сайты по удобству поиска информации. Так большое значение для поиска имеет наличие кнопки поиска на стандартном месте – в конце поискового поля. Некоторые онлайн-аптеки предлагают пользователям запускать поиск по нажатию Enter, но для возрастных покупателей, как нам кажется, лучше использовать контрастную кнопку с четкой надписью «Найти». В качестве визуальной подсказки можно использовать иконку лупы, но его лучше кнопку Найти не заменять.

Среди исследуемых сайтов только «Планета здоровья» использует поиск по кнопке и добавила в качестве визуальной подсказки иконку лупы.

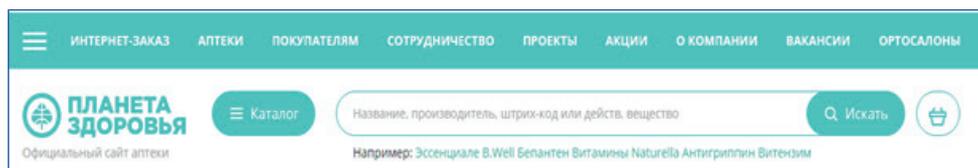


Рисунок 3. Поисковая строка интернет-аптеки «Планета здоровья»

На сайте интернет-аптеки «Мелодия здоровья» кнопки **Пуск** нет, можно использовать клавишу **Enter**, но это не обязательно, так как при вводе названия препарата, начиная с 3-го символа появляется список препаратов, в названии которых входят введенные буквы, начиная с 5 буквы появляется список близких по названию препаратов и аналогов. Этот процесс называется Саджестом.

Идеально, если подсказка появляется не раньше, чем после введения трёх символов. Иначе предлагаемые варианты оказываются менее точными. Подсказки в аптеке «Апрель» появляются после введения 1 буквы, усложняя поиск.

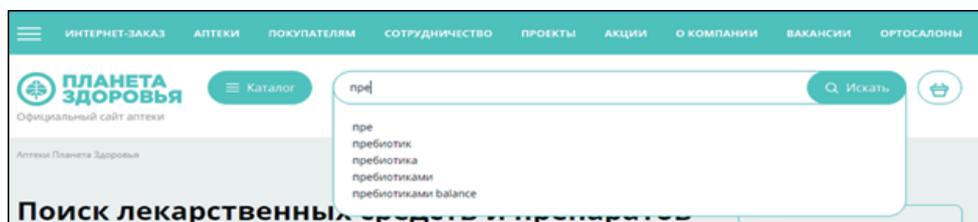


Рисунок 4. В строке поиска интернет-аптеки «Планете здоровья» для отображения подсказки требуется ввести 3 символа

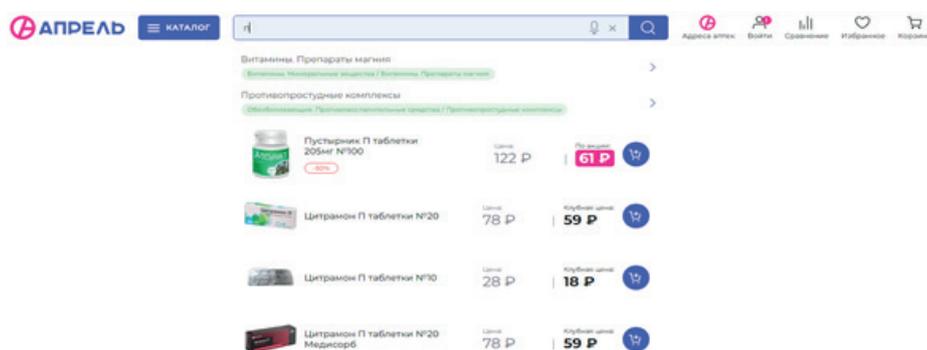


Рисунок 5. Подсказки в аптеке «Апрель» появляются после введения 1 буквы, усложняя поиск

Внутри поискового поля желательна подсказка пользователю о том, какие запросы они могут вводить. Такой текст-подсказка называется плейсхолдером. Текст плейсхолдера должен быть четким и давать пользователю полное представление о возможных типах запросов.

Текст плейсхолдера на сайтах ЦА (Цены в аптеке), ЭКМИ, Ютека, Мелодия здоровья общий и не позволяет понять возможностей поиска, тогда как на сайтах интернет-аптек Ригла и Планета здоровья плейсхолдер подсказывает пользователям возможные запросы для поиска.

Так в поле поиска аптеки Планета здоровья значится Действующее вещество. Мы проверили, все оказалось верным. Такой поиск имеет большое значение, например, для врачей.

На сайте Ютека в строке поиска действующее вещество не указано, но, как показал эксперимент, поиск все равно осуществляется. Отсутствие текста-подсказки по данному параметру может ввести в заблуждение пользователей.

Совершить ошибку при вводе названия препарата возможно, так как врачи часто пишут неразборчиво, название может быть длинным и сложным. Поисковая система должна быть готова к таким запросам, предлагая верные результаты и помогая пользователю в поиске нужного средства.

Мы протестировали сайты аптек на возможность распознавания запроса, введенного с ошибками. Было введено с ошибкой наименование поливитаминный комплекс «Супрадин».

На сайтах Планета здоровья, Ютека, Ригла запрос, введенный с ошибкой, распознается и происходит поиск нужного препарата. На сайтах Мелодия здоровья, ЭКМИ, «Цены в аптеке» этого не происходит.

В качестве эксперимента было опрошено 12 респондентов в возрасте 50+. Мы хотели узнать, пользуются ли респонденты услугами интернет-аптек и какие сайты они предпочитают. 9 человек, из опрошенных, используют сайт ЭКМИ для сравнения цен в аптеках. Респонденты считают достоинством сайта быстрый поиск наименьшей цены на препарат в аптеках своего района.

К недостаткам они относят следующее:

- в аптеке может отсутствовать препарат, заявленный на сайте;
- по адресу, который предлагает сайт, может отсутствовать аптека;
- цена, указанная на сайте, не соответствует цене препарата в аптеке;
- препарат, наименование которого введено с ошибкой, не ищется системой.

Заключение. В заключении хочется отметить, что появление и увеличение количества интернет-аптек – это свершившийся факт, за этими аптеками – будущее. Их безусловное достоинство в том, что фармацевтическая информация становится доступной в любое время дня и ночи. Из проведенного исследования видно, что сайты интернет аптек по каким-то параметрам похожи, а в чем-то различаются. Мы бы отдали предпочтение сайту интернет-аптеки Планета здоровья, но на этом сайте можно осуществлять поиск лекарственных средств только в пределах своей сети. Можно было бы рекомендовать разработчикам сайтов фармацевтической направленности создать универсальный сайт, объединяющий достоинства и исключающий недостатки существующих сайтов, что значительно повысило бы удобство пользователям при поиске фармацевтической информации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон № 61-ФЗ [принят Государственной Думой 24 марта 2010 г. ; одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 г. : в ред. от 19.12.2022] // Собрание законодательства РФ, 2010, № 16, ст 1815; 2022, № 4, ст 7268.
2. Постановление Правительства РФ от 16 мая 2020 г. № 697 «Об утверждении правил выдачи разрешения на осуществление розничной торговли лекарственными препаратами для медицинского применения дистанционным способом, осуществления такой торговли и доставки указанных лекарственных препаратов гражданам и внесении изменений в некоторые акты Правительства РФ по вопросу розничной торговли лекарственными препаратами для медицинского применения дистанционным способом» // Официальный интернет-портал правовой информации. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (Дата обращения 01.02.2023)
3. Приказ Министерства здравоохранения от 01.02.2023 № 36н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов и фармакотерапевтических групп лекарственных препаратов, разрешенных к реализации в рамках эксперимента по осуществлению розничной торговли лекарственными препаратами для медицинского применения, отпускаемыми по рецепту на лекарственный препарат, дистанционным способом» // Официальный интернет-портал правовой информации. URL : <http://www.pravo.gov.ru> (Дата обращения 20.02.2023)
4. Росгосстрах: россияне тратят на лекарства не больше 10 тыс. р. в год. – АСН. – 12.08.2022. URL: <https://www.asn-news.ru/news/80483> (Дата обращения 16.02.2022)
5. Развитие онлайн-торговли в России. 2022. Исследование Яндекса. URL: <https://yandex.ru/company/researches/2022/ecomdash> – (Дата обращения 12.02.2023)
6. Исследование Rambler&CO и Сбер ЕАптеки: Большинство россиян готовы заказать лекарства в онлайн аптеке вместо посещения офлайн аптеки. URL: <https://rambler-co.ru/news/> (Дата обращения 12.02.2023)
7. Romir. Аналитика. URL: <https://romir.ru/studies> (Дата обращения 12.02.2023)

SUMMARY

COMPARISON OF PHARMACEUTICAL COMPANY SITES

Ohrimchuk A.D., 1st year student of the technical college

Supervisor: **Terovskaya M.I.**, educator

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

E-mail: anastasiya.ohrimchuk@spbfarmt.ru

In the research paper a comparison of sites containing pharmaceutical information on the convenience of their use by both pharmaceutical and medical professionals and ordinary users was carried out. Based on the study the advantages and disadvantages of some existing sites were identified. After a comparative analysis, it was concluded that at present there is no «perfect» site. We

can recommend the developers of pharmaceutical sites of aggregators and marketplaces to combine the advantages and eliminate the disadvantages of existing ones, so that the site would be fully user-friendly.

Keywords: *Internet pharmacy, pharmaceutical information, legal regulation of Internet pharmacies, search and order medicines, site evaluation criteria.*

REFERENCES

1. On Circulation of Medicines: Federal Law No. 61-FZ [adopted by the State Duma on March 24, 2010. The Federal Law No. 61-FZ [adopted by the State Duma on March 24, 2010]; approved by the Federation Council on March 31, 2010. In edition of 19.12.2022] // *Sobranie zakonodatelstva RF*, 2010, № 16, p. 1815; 2022, № 4, p. 7268. (in Russ)
2. Decree of the Government of the Russian Federation No. 697 of May 16, 2020 «On Approval of the Rules for Issuance of Permission to Conduct Retail Trade in Medicinal Products for Medical Use by Distance-Through, Conduct of Such Trade and Delivery of Such Medicinal Products to Citizens and Introduction of Amendments to Some Acts of the Government of the Russian Federation Regarding Retail Trade in Medicinal Products for Medical Use by Distance-Through». // Official Internet portal of legal information. Available at: <http://www.pravo.gov.ru> (Accessed 01.02.2023) (in Russ)
3. Order of the Ministry of Health of 01.02.2023 № 36n «On approval of the list of drugs and pharmacotherapeutic groups of drugs allowed for sale in the experiment on the implementation of retail sales of medicinal products for medical use, dispensed by prescription, remotely». // Official Internet portal of legal information. Available at: <http://www.pravo.gov.ru> (Accessed 20.02.2023) (in Russ)
4. Rosgosstrakh: Russians spend no more than 10 thousand rubles per year on medicines. – ASN. – 12.08.2022. Available at: <https://www.asn-news.ru/news/80483> (Accessed 16.02.2022) (in Russ)
5. Development of online commerce in Russia. 2022. Yandex research. Available at: <https://yandex.ru/company/researches/2022/ecomdash> (Accessed 12.02.2023)
6. Research Rambler&CO and Sber EAPTeki: The majority of Russians are willing to order drugs online pharmacy instead of visiting an offline pharmacy. Available at: <https://rambler-co.ru/news/> (Accessed 12.02.2023) (in Russ)
7. Romir. Analytics. Available at: <https://romir.ru/studies> (Accessed 12.02.2023) (in Russ)

УДК 61:615.1

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ НИКОТИНА НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Соколова А.А., студ. 5 курса (ORCID: 0000-0002-5116-8458),

Фомичев Е.А., студ. 4 курса (ORCID: 0000-0003-1837-4337),

Пустынников В.Э., студ. 4 курса (ORCID: 0000-0001-9561-5320)

Руководитель: **Князева Ю.С.**, к.ф.н., доцент (ORCID: 0000-0002-9571-2793)

Волгоградский государственный медицинский университет
400066, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, Российская Федерация

E-mail: sokolovaaa.volgmed@gmail.com

В статье представлены результаты проведенного контент-анализа официальных источников и публикаций, касающихся исследований рынка табачных изделий и способов доставки никотина, показателей безопасности электронных систем доставки и величины их спроса.

Ключевые слова: *электронные системы доставки никотина, электронные сигареты, никотин, никотиновая зависимость.*

Электронные системы доставки никотина, или электронные сигареты, каждый день приближаются к позиции «лидера» на рынке табачных изделий, вследствие высокой популярности и заинтересованности людей в неизведанном и «безопасном». С момента введения электронных сигарет маркетинговые компании ввели и закрепили убеждение о безопасности данной альтернативы традиционным сигаретам и даже возможности отказаться от курения полноценно.

Цель. Привлечь внимание к действительному воздействию электронных систем доставки никотина на организм человека.

Материалы и методы. Контент-анализ доступных публикаций из официальных источников информации, касающихся исследований рынка табачных изделий и способов доставки никотина, показателей безопасности электронных систем доставки и величины их спроса.

Результаты и обсуждение. Современные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), базирующиеся на фундаментальных достижениях науки и практики, создали высокую доказательную базу для выбора стратегий фармакотерапии [1]. Однако не менее важным звеном в терапии ССЗ являются немедикаментозные методы поддержки, в том числе здоровый образ жизни и отказ от вредных привычек. Существует множество причин употребления табака, основными из которых считаются: возникающий эффект расслабления и спокойствия, отвлечение от проблем, влияние других людей, стремление влиться в новые компании, интерес к новому и неизвестному. Таким образом, главной причиной использования систем доставки никотина является стремление решить свои внутренние, психологические проблемы [2]. В современном мире стремительно повышается не только уровень здорового образа жизни, но и понимание

необходимости в отказе от вредных привычек, что способствует масштабному переходу курящих людей с традиционных сигарет на электронные. Связанно это с историей возникновения электронных сигарет. Изначально они разрабатывались как потенциальные медицинские изделия, облегчающие отказ от курения, но очень быстро инициатива была перехвачена табачными компаниями, которые стали выводить на рынок и продвигать альтернативно традиционным табачным изделиям [3].

К положительным особенностям электронных сигарет можно отнести то, что их пар менее токсичен в сравнении с классическими сигаретами, так как в его состав не входят продукты горения. Однако, в состав жидкости для электронных сигарет неизменно входят никотин, увлажнители (пропиленгликоль и/или глицерин) и ароматизаторы. Установлено, что в ходе термического разложения полиолов – пропиленгликоля и глицерина – образуются токсичные для человеческого организма соединения. Например, побочными продуктами разложения глицерина могут быть ацетальдегид и аллиловый спирт. При попадании в организм ацетальдегид ковалентно связывается с белками и ферментами печени, вызывая нарушение ее функций. Ацетальдегид также способен связываться с глутатионом, стимулируя перекисное окисление липидов, что оказывает канцерогенное действие (высокий риск развития злокачественных образований) [4].

В процессе контакта металлических компонентов электронного устройства с жидкостью при сильном нагреве в аэрозоль также попадают частицы тяжелых металлов: никель, свинец, медь, хром – токсичных для организма человека [5].

В состав вдыхаемых аэрозолей, как было упомянуто ранее, входят ароматизирующие добавки. Использование этих веществ способствует маскировке неприятного вкуса и дополнительным фактором развития зависимости от использования сигарет. Более того увеличивается риск привлечения людей, ранее не связанных с употреблением никотина, за счет приобретения приятных органолептических качеств [6].

Никотиновая зависимость может, как формироваться у людей, впервые использующих электронные сигареты, так и закрепляться у тех, кто ранее курил классические сигареты. Жидкости для электронных систем доставки никотина имеют в своем составе природный или синтетический алкалоид, вызывающий зависимость – никотин, который также входит в состав традиционных сигарет. Особое значение в формировании никотиновой зависимости имеет дофамин, высвобождаемый при стимуляции центральных никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (рис. 1.) [7]

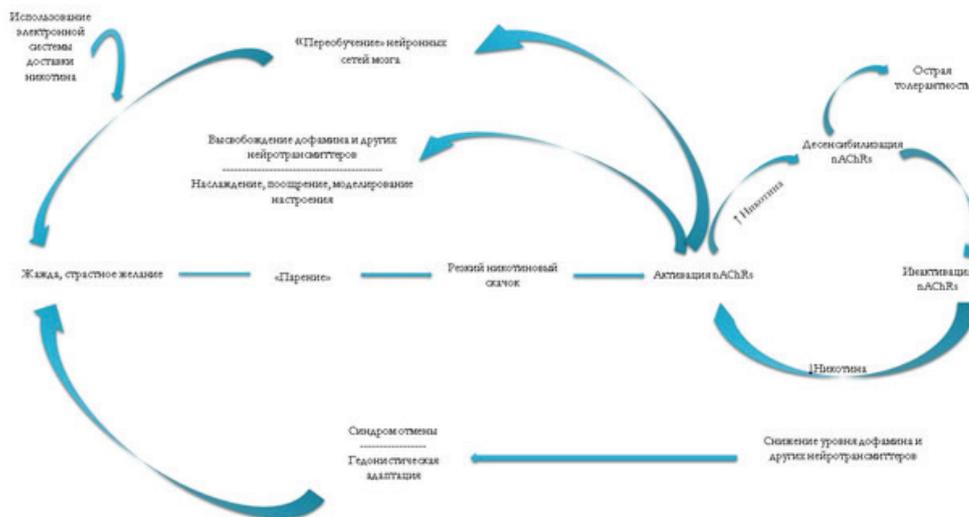


Рисунок 1. Схема формирования никотиновой зависимости

Важно отметить, что в развитии никотиновой зависимости играет существенную роль длительность разового употребления электронной системы доставки никотина. Традиционные сигареты могут быть выкурены в количестве 1-2 сигарет (в среднем на выкуривание тратится 5-6 минут) [8]. Потребители электронных сигарет могут «парить» в течение нескольких часов, что способствует поддержанию высокой концентрации никотина в крови, более длительному времени его выведения и, как следствие, оказывает более продолжительное воздействие на организм.

В настоящее время данные различных исследований указывают на схожие с классическими сигаретами и специфические последствия употребления электронных систем доставки никотина. На данном этапе практически невозможно сказать об отдаленных последствиях применения электронных сигарет, в связи с отсутствием долгосрочных наблюдений за их воздействием на организм человека. Однако, вероятность воздействия хронического использования электронных устройств на сердце легкие, мозг (в контексте формирования никотиновой зависимости) высока.

Во время использования электронных сигарет, благодаря выдыхаемому пользователем аэрозолю, частицы различных химических веществ сначала попадают в дыхательные пути, затем всасываются в кровоток, где вступают в контакт с эндотелиальными клетками сосудов, циркулируя и достигая других систем органов, включая сердце. Известно, что химический состав аэрозолей электронных сигарет отличается от состава табачного дыма, вследствие чего использование электронных устройств имеет отличные эффекты от эффектов традиционных табачных изделий. Примером этого выступает появление не только ранее известных легочных патологий (липидная пневмония, гиперчувствительный пнев-

монит, и т.д.), но и распространение среди пользователей электронных средств доставки никотина новой болезни под названием EVALI (от англ. E-cigarette, or Vaping, product use Associated Lung Injury), прежде не наблюдаемой при обычном употреблении табака. Случаи заболевания известны как минимум с 2012 года [9]. Но наибольшее распространение болезнь получила во время вспышки в США в 2019-2020 годах, когда число госпитализированных превысило 2,5 тысячи человек. Было зафиксировано 68 смертей [10]. Одновременно со вспышкой заболевания EVALI в США подобные случаи были выявлены в других странах, но не получили широкого распространения. Агентство Bloomberg сообщало о минимум 15 инцидентах в других странах мира, включая Гуам, Японию и Великобританию. В Канаде первый случай EVALI выявлен в сентябре 2019 года у жителя Квебека. К августу 2020-го в Агентство общественного здравоохранения Канады поступила информация о 20 пострадавших от «болезни вейперов», о смертельных исходах не сообщалось [11]. В России первый случай EVALI зафиксирован в московской детской больнице летом 2021 года.

Основными симптомами EVALI являются одышка, боли в груди, кашель, кровохарканье и лихорадка. К желудочно-кишечным симптомам относят тошноту, рвоту, боли в животе. Также отмечается тахикардия, тахипноэ, и гипоксемия. Степень дыхательной недостаточности разнообразна, причем до трети случаев требуют интубации и искусственной вентиляции легких [12].

Причинами высокой легочной токсичности являются различные факторы. Исследования *In vitro* продемонстрировали дозозависимое снижение жизнеспособности нормальных клеток бронхиального эпителия человека после воздействия паров электронных сигарет. Предположительно существует дозозависимое повреждение ДНК, истощение запасов глутатиона и увеличение проницаемости клеточной мембраны. Гистологические исследования показали, что когда буккальные клетки подвергаются воздействию жидкого базового компонента электронных сигарет, наблюдаются заметные клеточные изменения, включая апоптоз, дискератоз и атрофию эпителия [13]

Использование электронных сигарет также может влиять на сердечно-сосудистую систему, включая влияние на окислительные процессы, повреждение и дисфункцию эндотелия, усиленное тромбообразование, хроническое воспаление, гемодинамические нарушения, неблагоприятное влияние на липиды крови, снижение доставки кислорода эритроцитам, аритмогенез [14].

Эффект, оказываемый на сердечно-сосудистую систему происходит тем же путем: частицы различных химических веществ с выдыхаемым аэрозолем попадают в дыхательные пути, затем всасываются в кровоток, где вступают в контакт с эндотелиальными клетками сосудов, циркулируя и достигая других систем органов, включая сердце. Было проведено множество исследований острого воздействия употребления электронных сигарет на физиологию сердца, включая частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД), но степень воздействия варьируется в разных исследованиях [15].

Предполагается, что связано это с аэрозольным составом, выдыхаемым пользователем, а также используемым устройством. При использовании современных устройств в организм может поступать большее количество никотина и других токсичных соединений.

Механизмы, приводящие к сердечно-сосудистым заболеваниям и смертности у курильщиков, являются многофакторными и до конца не изучены. Необходимо более длительное исследование.

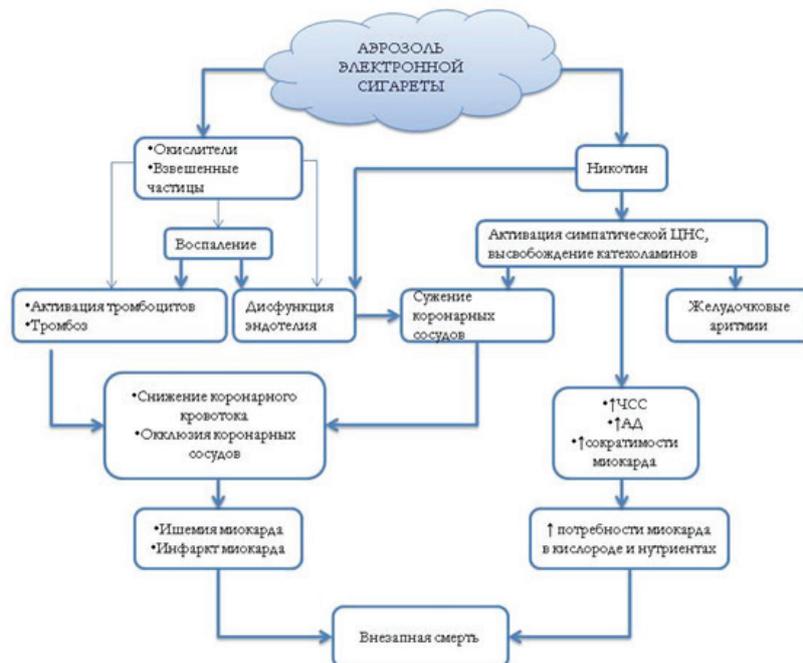


Рисунок 2. Схема сердечно-сосудистой токсичности электронных сигарет

Выделенными линиями обозначены доказанные механизмы. Тонкими линиями обозначены предполагаемые, но еще не исследованные механизмы.

Заключение. Таким образом, как электронные сигареты, так и все другие формы потребления никотина пагубно воздействуют на организм человека, являясь ведущим фактором риска большого числа патологий сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем. В настоящее время не существует безопасного способа доставки никотина в организм человека.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение

76.31.00 Фармакология

ЛИТЕРАТУРА

1. Тюренков И. Н., Князева Ю. С., Ганичева Л. М., Кайшева Н. Ш. Проблемы лекарственного обеспечения населения гипохолестеринемическими лекарственными препаратами на примере Волгоградской области // Фармация и фармакология. 2020. Т. 8. N 1. С. 65-73.
2. Hsu G., Sun J. Y., Zhu S.-H. Evolution of Electronic Cigarette Brands From 2013-2014 to 2016-2017: Analysis of Brand Websites // J Med Internet Res. 2018. Vol. 20(3). P. e80 doi: 10.2196/jmir.8550
3. Rolandsson M. [et al.] Effects of snuff on the oral health status of adolescent males: a comparative study // Oral Health Prev Dent. 2005. Vol. 3(2). P. 77–85.
4. Mohamad Sleiman, Jennifer M. Logue, V. Nahuel Montesinos, Marion L. Russell, Marta I. Litter [et. al.] Emissions from Electronic Cigarettes: Key Parameters Affecting the Release of Harmful Chemicals // Environ. Sci. Technol. 2016. Vol. 50. P. 9644-9651.
5. Князева Ю. С., Куркин Д. В., Хворостова А. С. Отношение потребителей к вкусу лекарственных препаратов и возможности его коррекции // Ремеддум. 2022. Т. 26. N 2. С. 113-116.
6. Winnicka L, Shenoy M A. EVALI and the Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes: A Review // J Gen Intern Med. 2020. Vol. 35(7). P. 2130-2135.
7. Dani J. A., De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction // Pharmacol. Biochem. Behav. 2001. Vol. 70. P. 439–446.
8. Benowitz N. L., Henningfield J. E. Reducing the nicotine content to make cigarettes less addictive // Tob Control. 2013. Vol. 22 (1). P. i14–i17.
9. Smith M. L., Gotway M.B., Crotty Alexander L. E., Hariri L. P. Vaping-related lung injury // Virchows Arch. 2021. Vol. 478(1). P. 81-88.
10. Thivanka Muthumalage, Joseph H. Lucas, Qixin Wang, Thomas Lamb, Matthew D. McGraw, Irfan Rahman. Pulmonary Toxicity and Inflammatory Response of Vape Cartridges Containing Medium-Chain Triglycerides Oil and Vitamin E Acetate: Implications in the Pathogenesis of EVALI // Toxics. 2020. Vol. 8(3). P. 46. doi: 10.3390/toxics8030046
11. Vaping-associated lung illness. Government of Canada (2020).
12. The EVALI outbreak and vaping in the COVID-19 era // Lancet Respir Med. 2020. Vol. 8(9). P. 831. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30360-X
13. Tsai M., Byun M.K., Shin J., Crotty Alexander L. E Effects of e-cigarettes and vaping devices on cardiac and pulmonary physiology // J Physiol. 2020. Vol. 598(22). P. 5039-5062. doi: 10.1113/JP279754.
14. Neczypor E. W, Mears M. J., Ghosh A., Sassano M. F., Gumina R. J., Wold L. E., Tarran R. E-Cigarettes and Cardiopulmonary Health: Review for Clinicians // Circulation. 2022. Vol. 145(3). P. 219-232.
15. Münzel T., Hahad O., Kuntic M., Keaney J. F., Deanfield J. E., Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes // Eur Heart J. 2020. Vol. 41(41). P. 4057-4070. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa460.

SUMMARY

THE EFFECT OF ELECTRONIC NICOTINE DELIVERY SYSTEMS ON THE HUMAN BODY

Sokolova A.A., 5th year student (ORCID: 0000-0002-5116-8458),

Fomichev E.A., 4th year student (ORCID: 0000-0003-1837-4337),

Pustynnikov V.E., 4th year student (ORCID: 0000-0001-9561-5320)

Supervisor: **Knyazeva Yu.S.**, Ph.C., Docent (ORCID: 0000-0002-9571-2793)

Volgograd State Medical University

400066, Volgograd, Fallen Fighters Square, 1, Russian Federation

E-mail: sokolovaaa.volgmed@gmail.com

The article presents the results of a content analysis of official sources and publications related to research on the tobacco products market and nicotine delivery methods, safety indicators of electronic delivery systems and the magnitude of their demand.

Keywords: *electronic nicotine delivery systems, electronic cigarettes, nicotine, nicotine addiction.*

REFERENCES

1. Tyurenkov I. N., Knyazeva Yu. S., Ganicheva L. M., Kaisheva N. S. Problems of drug provision of the population with hypolipidemic drugs on the example of the Volgograd region // Pharmacy and Pharmacology. 2020. Vol. 8(1). P. 65-73. (in Russ).
2. Hsu G., Sun J. Y., Zhu S.-H. Evolution of Electronic Cigarette Brands From 2013-2014 to 2016-2017: Analysis of Brand Websites // J Med Internet Res. 2018. Vol. 20(3). P. e80 doi: 10.2196/jmir.8550
3. Rolandsson M. [et al.] Effects of snuff on the oral health status of adolescent males: a comparative study // Oral Health Prev Dent. 2005. Vol. 3(2). P. 77–85.
4. Mohamad Sleiman, Jennifer M. Logue, V. Nahuel Montesinos, Marion L. Russell, Marta I. Litter [et. al.] Emissions from Electronic Cigarettes: Key Parameters Affecting the Release of Harmful Chemicals // Environ. Sci. Technol. 2016. Vol. 50. P. 9644-9651.
5. Knyazeva Yu. S., Kurkin D. V., Hvorostova A. S. Consumers' attitude to the taste of medicines and the possibility of its correction // Remedium. 2022. Vol. 26. N 2. P. 113-116 (in Russ).
6. Winnicka L, Shenoy M A. EVALI and the Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes: A Review // J Gen Intern Med. 2020. Vol. 35(7). P. 2130-2135.
7. Dani J. A., De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction // Pharmacol. Biochem. Behav. 2001. Vol. 70. P. 439–446.
8. Benowitz N. L., Henningfield J. E. Reducing the nicotine content to make cigarettes less addictive // Tob Control. 2013. Vol. 22 (1). P. i14–i17.
9. Smith M. L., Gotway M.B., Crotty Alexander L. E., Hariri L. P. Vaping-related lung injury // Virchows Arch. 2021. Vol. 478(1). P. 81-88.
10. Thivanka Muthumalage, Joseph H. Lucas, Qixin Wang, Thomas Lamb, Matthew D. McGraw, Irfan Rahman. Pulmonary Toxicity and Inflammatory Response of Vape Cartridges Containing Medium-Chain Triglycerides Oil and Vitamin E Acetate: Implications in the Pathogenesis of EVALI // Toxics. 2020. Vol. 8(3). P. 46. doi: 10.3390/toxics8030046
11. Vaping-associated lung illness. Government of Canada (2020).
12. The EVALI outbreak and vaping in the COVID-19 era // Lancet Respir Med. 2020. Vol. 8(9). P. 831. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30360-X
13. Tsai M., Byun M.K., Shin J., Crotty Alexander L. E Effects of e-cigarettes and vaping devices on cardiac and pulmonary physiology // J Physiol. 2020. Vol. 598(22). P. 5039-5062. doi: 10.1113/JP279754.
14. Neczypor E. W, Mears M. J., Ghosh A., Sassano M. F., Gumina R. J., Wold L. E., Tarran R. E-Cigarettes and Cardiopulmonary Health: Review for Clinicians // Circulation. 2022. Vol. 145(3). P. 219-232.
15. Münzel T., Hahad O., Kuntic M., Keaney J. F., Deanfield J. E., Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes // Eur Heart J. 2020. Vol. 41(41). P. 4057-4070. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa460.

УДК 615.322

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СУММЫ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
В МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ОБРАЗЦАХ ЧАЯ С ДОБАВКАМИ
И ИХ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ**

Трапезникова А.С., студ. 3 курса

Руководитель: **Кондратова Ю.А.**, к. фарм. н.,
заведующий фармацевтическим отделением медико-фармацевтического колледжа

Курский государственный медицинский университет
305041, Курск, ул. Карла Маркса, д.3, Российская Федерация

E-mail: lina.trapeznikova190436@mail.ru

В статье представлены результаты по количественному определению суммы фенольных соединений в многокомпонентных образцах чая, реализуемых через торговые сети г. Курска. Установлено, что наибольшее содержание суммы фенольных соединений колеблется от $6,96 \pm 0,27\%$ (образец №3 производитель Абхазия) до $15,96 \pm 0,27\%$ (образец №4 производителя Gutenberg). Экспериментально доказано влияние времени заваривания чая на извлечения суммы фенольных соединений. Определена антиокислительная активность изучаемых образцов чая. Наибольшей антиокислительной активностью обладает образец № 1, которая составляет $52,07 \pm 2,54$ мг/г в пересчете на цинарозид и $30,27 \pm 1,50$ мг/г в пересчете на кверцетин.

Ключевые слова: фенольные соединения, спектрофотометрия, извлечение, антиокислительная активность, иван-чай с чабрецом, чай черный с чабрецом и мятой, абхазский чай с чабрецом и мелиссой, чай черный с чабрецом.

Чай китайский ценный диетический продукт, который имеет давние мировые традиции использования. Чайный напиток употребляют в качестве тонизирующего центральную нервную систему, повышающего умственную и физическую работоспособность при усталости, как возбуждающее сердечную деятельность и дыхание средство. Чай нашел свое применение при отравлениях, как универсальное противоядие, при спазмах сосудов головного мозга, снимая боль;

обладает вяжущим и мочегонным, противомикробным, антиоксидантным действием. Экстракт чая улучшают трофику кожи, его добавляют в тоники и кремы для лица [3]. Такое фармакологическое разнообразие чайного напитка обусловлено содержанием комплекса биологически активных веществ. В состав черного чая входят алкалоиды (кофеин 2-4%, теофиллин, теобромин, ксантин, гипоксантин, изатин), полифенольные соединения: дубильные вещества 10-12% (галлокатехингаллат, эпикатехингаллат, эпигаллокатехин, эпикатехин, свободная галловая кислота), катехины, флавоноиды (кверцетин, кемпферол, нарингенин), углеводы: пектин, сахар, клетчатка, белки, свободные аминокислоты, эфирное масло, органические кислоты: щавелевая, янтарная, галловая, кумаровая, хлорогеновая, витамины: С, В₁, В₂, РР, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, К₁, Е, кумарины: умбеллиферон-7-глюкозид, минеральные вещества: калий, кальций, железо, магний, йод, кремний, фтор, фосфор, медь, марганец[3].

Расширить терапевтические свойства и усилить фармакологическую активность чая можно при добавлении к нему лекарственного растительного сырья. В последнее время через торговые сети все больше реализуются таких чаев, приобретая которые, мы не всегда задумываемся о качестве лекарственных растений, входящих в их состав, о содержании в них действующих веществ несмотря на то, что это уже не просто чайный напиток, а своего рода лекарственная форма с тем или иным фармакологическим действием.

Цель. Определение суммы фенольных соединений в многокомпонентных образцах чая, реализуемых через торговые сети г. Курска и их антиокислительной активности.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования нами были выбраны различные образцы чая с добавками лекарственных растений, реализуемые через торговые сети г. Курска. Образец № 1 – Иван чай с чабрецом. Состав, указанный на упаковке: чай черный листовой, чабрец, кипрей узколистный. Изготовитель: ООО «МАЙ», 141191, Россия, г. Фрязино Московской обл., ул. Озерная, д.1а. Образец №2 – Чай черный с чабрецом и мятой. Состав, указанный на упаковке: цейлонский черный среднелистовой чай, мята, чабрец. Изготовитель: ООО «МАЙ», 141191, Россия, г. Фрязино Московской обл., ул. Озерная, д.1а. Образец № 3 – Абхазский чай с чабрецом и мелиссой. Состав: чай черный, мелисса, чабрец. Изготовитель: Абхазия. Образец №4 – Чай черный с чабрецом. Состав: чай черный, чабрец. Изготовитель: Gutenberg, Москва, Волоколамское ш., д.73. Образцы чая №1, №2 – приобретены через торговую сеть «ЕВРОПА» в заводской упаковке, образцы №3, №4 – в чайной лавке торговой сети МегаГРИНН в расфасованном виде.

Содержание суммы фенольных соединений определяли методом прямой спектрофотометрии, расчет вели по удельному показателю поглощения галловой кислоты. Для количественного определения брали точные навески образцов чая измельченного до размера частиц 1 мм в количестве 0,5 г, которые помещали в плоскодонные термостойкие колбы объемом 100 мл. К отвешенным образцам приливали 50 мл воды очищенной, колбы с содержимым взвешивали на технических весах с погрешностью $\pm 0,01$ и подсоединяли к обратному холодильнику. Экстракцию вели при нагревании на водяной бане в течение 45 минут, далее проводили охлаждения полученного экстракта. Охлажденную колбу с содержимым взвешивали и восполняли первоначальную массу водой очищенной при необходимости. Полученное извлечение фильтровали, первые 10 мл фильтрата отбрасывали (раствор А). Для спектрофотометрирования отмеривали 0,3-0,5 мл раствора А, помещали в мерную колбу на 25 мл и водой очищенной доводили объем до метки (раствор А₁). Полученный раствор А₁ спектрофотометрировали на спектрофотометре СФ-2000в диапазоне длин волн 250-360нм в кювете с толщиной слоя 10 мм [1].

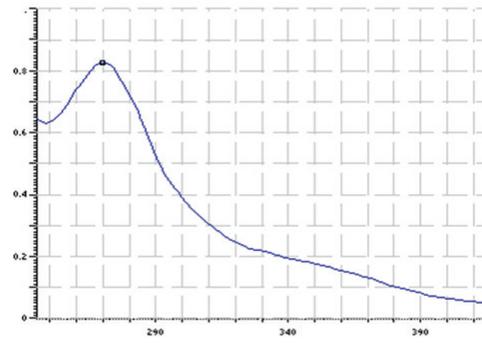
Для определения суммы фенольных соединений в чайном напитке, готовили водное извлечение. Брали навеску 2 г на аналитических весах, помещали в заварочный чайник, заливали 250 мл кипятка и настаивали 5, 10, 15 минут, охлаждали до комнатной температуры. Для спектрофотометрирования готовили раствор Б аналогично приготовлению раствора А₁, далее проводили определение, соблюдая условия спектрофотометрирования при определении суммы фенольных соединений.

Определение антиокислительной активности проводили титриметрическим методом, основанным на взаимодействии между калия перманганатом и веществами восстанавливающего характера, содержащимися в растительном сырье. Водное извлечение готовили в соотношении 1:10, в течении 15 минут нагревали на кипящей водяной бане, 45 минут охлаждали. В химический стаканчик объемом 50 мл приливали 8 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды очищенной, 1 мл раствора кислоты серной 20%, 1 мл раствора калия перманганата 0,05Н. Реакционную смесь перемешивали и титровали из микробюретки (объемом 1 мл с ценой деления 0,01 мл) полученными извлечениями, до исчезновения розовой окраски. Далее проводили расчет показателя антиокислительной активности, которому соответствует концентрация биологически активных веществ восстанавливающего характера в пересчете на кверцетин, цинарозид[2].

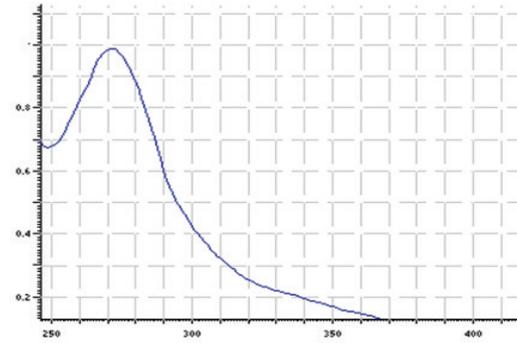
Результаты и обсуждение. В ходе наших исследований установлено, что содержание суммы фенольных соединений в образце чая №1 составило $8,73 \pm 0,11\%$, в образце чая №2 – $10,73 \pm 0,16\%$, в образце чая №3 – $6,96 \pm 0,27\%$, в образце чая №4 – $15,96 \pm 0,27\%$ (рис. 1).

Наибольшее содержание суммы фенольных соединений отмечено в образце №4 производителя Gutenberg $15,96 \pm 0,27\%$, а низкое содержание суммы фенольных соединений в образце №3 производитель Абхазия $6,96 \pm 0,27\%$. Низкое содержание суммы фенольных соединений, может зависеть и от срока годности чая, которое установить не представляет возможности, т.к. данный образец чая реализуется в фасованном виде.

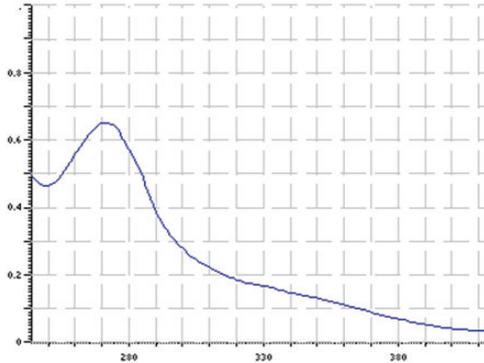
Также нами было экспериментально доказано, как влияет время заваривания чая, на извлечения суммы фенольных соединений в чайный напиток. Содержания суммы фенольных соединений определяли в водном извлечении Б методом прямой спектрофотометрии, через 5, 10, 15 минут настаивания. На основании полученных данных было установлено, что для получения чайного напитка с высоким содержанием суммы фенольных соединений достаточно 15 минут настаивания (рис. 2).



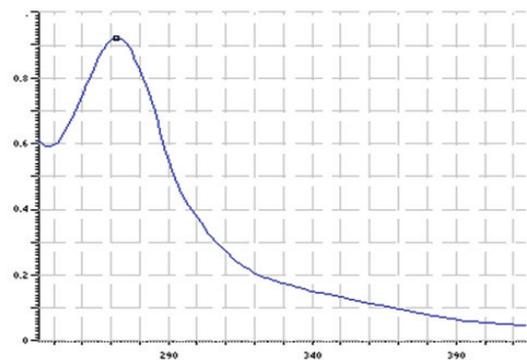
Образец №1



Образец №2



Образец №3



Образец №4

Рисунок 1. Спектр поглощения суммы фенольных соединений образцов чая

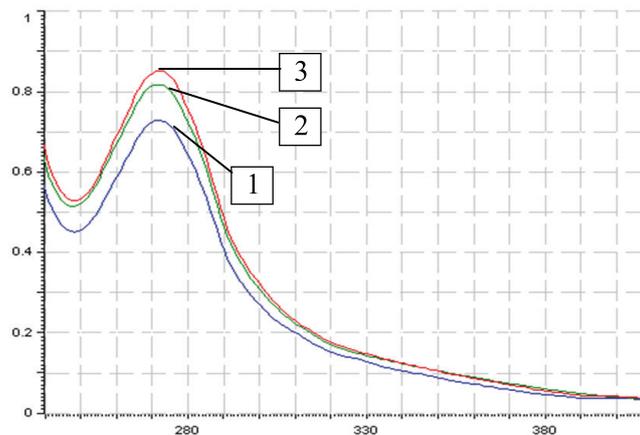


Рисунок 2. Влияние времени экстракции на содержание суммы фенольных соединений в чайном напитке:
 1 – время настаивания 5 минут; 2 – время настаивания 10 минут; 3 – время настаивания 15 минут

При проведении сравнительной антиокислительной активности разных образцов чая установлено, что все исследуемые извлечения, полученные из чая, обладают таковой активностью. Наибольшей антиокислительной активностью обладает образец № 1, которая составляет $52,07 \pm 2,54$ мг/г в пересчете на цинарозид и $30,27 \pm 1,50$ мг/г в пересчете на кверцетин (рис. 3). Наименьшей антиокислительной активностью обладает образец чая №3, которая составляет $18,13 \pm 0,78$ мг/г в пересчете на цинарозид и $10,82 \pm 0,32$ мг/г в пересчете на кверцетин.

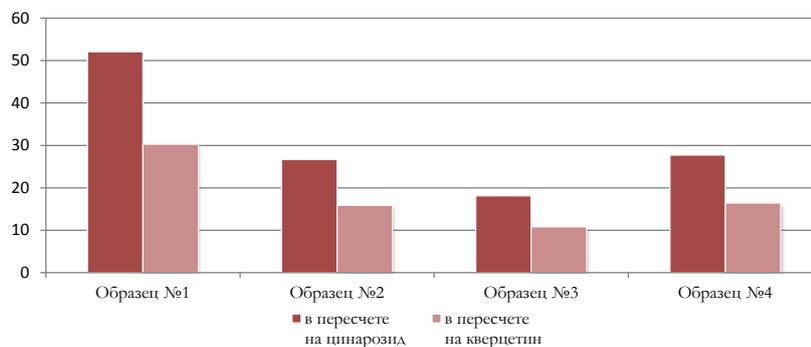


Рисунок 3. Антиокислительная активность, мг/г

Заключение. В ходе наших исследований количественно определено содержание суммы фенольных соединений, наибольшее содержание которых отмечено в образце чая №4 производителя Gutenberg ($15,96 \pm 0,27\%$). Доказана антиокислительная активность разных образцов чая установлено, что наибольшей антиокислительной активностью обладает образец № 1 ($52,07 \pm 2,54$ мг/г в пересчете на цинарозид и $30,27 \pm 1,50$ мг/г в пересчете на кверцетин). Усовершенствован способ заваривания чая, с учетом максимального извлечения действующих веществ.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.00.00 Медицина и здравоохранение
76.31.31 Фармакогнозия
76.31.35 Фармхимия

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева В. Ю., Калинин Г. И., Ли В. В. Разработка и валидация методики количественного определения суммы фенолоксилов в надземной части зизифоры клиноподиовидной (*Ziziphora clinopodioides* Lam // Химия растительного сырья. 2019. N 3. С. 161-168. DOI 10.14258/jcprm.2019034683.
2. Кондратова Ю.А., Бубенчикова В.Н. Изучение антиоксидантной активности травы шалфея поникающего (*Salvia nutans* L.) // V научно-практическая конференция «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине». Москва: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2017. С. 120-123
3. Полезные свойства пищевых растений / Т. А. Киселева, и др. Москва, 2007. 533 с.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE CONTENT OF THE TOTAL PHENOLIC COMPOUNDS IN MULTICOMPONENT SAMPLES OF TEA WITH ADDITIVES AND THEIR ANTIOXIDANT ACTIVITY

Trapeznikova A.S., 3rd year student

Supervisor: **Kondratova J.A.**, Candidate of Pharmaceutical Science,
Head of the Pharmaceutical Division of the College of Medicine and Pharmacy
Kursk State Medical University

305041, Kursk, Karl Marx str., 3, Russian Federation

E-mail: lina.trapeznikova190436@mail.ru

The article presents the results of the quantitative determination of the amount of phenolic compounds in multicomponent tea samples sold through the trading networks of the city of Kursk. It has been established that the highest content of the sum of phenolic compounds ranges from $6.96 \pm 0.27\%$ (sample № 3 manufacturer Abkhazia) to $15.96 \pm 0.27\%$ (sample № 4 manufacturer Gutenberg). The effect of tea brewing time on the extraction of the amount of phenolic compounds has been experimentally proven. The antioxidant activity of the studied tea samples was determined. Sample No. 1 has the highest antioxidant activity, which is 52.07 ± 2.54 mg/g in terms of cynaroside and 30.27 ± 1.50 mg/g in terms of quercetin.

Keywords: *phenolic compounds, spectrophotometry, extraction, antioxidant activity, Ivan tea with thyme, Black tea with thyme and mint, Abkhazian tea with thyme and lemon balm, Black tea with thyme.*

REFERENCES

1. Andreeva V. Ju., Kalinkina G. I., Li V. V. Razrabotka i validacija metodiki kolichestvennogo opredelenija summy fenolokislota v nadzemnoj chasti zizifory klinopodievidnoj (*Ziziphora clinopodioides* Lam // Himija rastitel'nogo syr'ja. 2019. N 3. P. 161-168. DOI 10.14258/jcprm.2019034683 (in Russ)
2. Kondratova Ju. A., Bubenchikova V. N. Izuchenie antioksidantnoj aktivnosti travy shalfeja ponikajushhego (*Salvia nutans* L.) // V nauchno-prakticheskaja konferencija «Sovremennye aspekty ispol'zovanija rastitel'nogo syr'ja i syr'ja prirodno go proishozhdenija v medicine». Moscow: Izd-vo Pervogo MG MU im. I. M. Sechenova, 2017. P. 120-123. (in Russ)
3. Poleznye svojstva pishhevyyh rastenij/T.L. Kiseleva, et al. Moscow, 2007. 533 p. (in Russ)

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

А		В	
Абдрахманов А.И.	1154	Вагина Е.М.	100
Авлиякулыева А.М.	671	Вакулина А.С.	716
Агаев М.М.	247	Валеева М.Е.	1073
Агапова Ю.В.	682	Василенко М.Д.	1267
Адамова А.А.	163	Венедиктова Н.В.	720
Акамова А.В.	383	Веселова С.Р.	724
Акимова Е.С.	3	Викман П.С.	183, 186, 294, 356
Акимов Н.О.	686	Вилисова М.А.	1003
Александров М.А.	166	Вишняков Е.В.	289, 340
Алексеева А.А.	385	Волкова А.С.	1012
Алексеева А.К.	179	Воробьев М.А.	1015
Алексеева Ю.С.	59, 103	Воронов А.В.	1020
Алешечкина Ю.А.	388		
Алиев А.Р.	967	Г	
Андрюшков П.А.	971	Габдулхакова А.Ф.	205
Анисимова У.А.	976	Галина Э.Э.	1436
Анисимов С.О.	6	Галкина Д.А.	271, 282
Антохова И.А.	980, 1126	Герасимова О.К.	1024
Аракелян А.Д.	984	Германова У.В.	3
Аршипова Н.О.	987	Головацкая К.Ю.	652
Арчакова О.А.	171	Гордеева Д.С.	1028
Асанова С.Ю.	1279	Готлиб Р.А.	729
Атлашева Д.А.	392	Грицок Е.А.	175
Ахмадышина А.И.	906	Гришина А.Ю.	76
Ахуньянова К.Р.	992	Громова А.Д.	1440
		Груздева А.А.	264
		Гусинская Е.А.	414
		Гутий Т.А.	81
Б		Д	
Бабенко Д.И.	366	Даурбекова М.М.	1033, 1444
Бабкина А.В.	1447	Дахно П.Г.	8
Бабурин Д.В.	1157	Демина Е.В.	298
Байбикова А.Н.	689	Демихова А.О.	294
Балабанов М.С.	397	Джута М.В.	733
Балыбердина В.В.	1432	Дзидзоева М.И.	418
Баранова В.И.	402	Динеева А.Ю.	508
Барвинская М.Б.	692	Дресвянникова А.А.	737
Барыкина А.А.	63	Другова Е.Д.	743
Беговаткина И.Н.	996	Друян Л.М.	179
Белимова У.Д.	1168	Дряхлова Е.А.	85
Беличенко Т.А.	999	Дубовицкая О.В.	12
Белятдинова Е.К.	68		
Блинова О.Ю.	1003	Е	
Богатырева К.П.	696	Егорова К.Ю.	421
Богомолова Е.А.	1006	Ежова А.О.	89
Болховитина Е.А.	701	Елизарова М.С.	427
Бондарчук А.И.	706	Ерлин Г.В.	183
Борискина М.А.	405	Ермолаева А.А.	747
Борисов И.Д.	820	Ермолов В.К.	751
Бочкова Т.П.	409	Ермуханбетова А.Д.	431
Бронских Е.Д.	709	Ершова А.А.	186
Бубенчикова К.Р.	72	Есикова А.Д.	435
Буданова Г.Ю.	1003	Ефимов А.В.	1037
Бурякова Д.С.	1279	Ефимова В.В.	1042
Бутенко А.А.	823		
Бутин А.А.	712		
Бутомо Т.В.	1008		

Ефимов С.В.	14	Колосова О.С.	795
Ефремова А.О.	1045	Колябина Е.С.	209
Ефремова У.А.	189, 327	Комова С.И.	149, 213
Ж		Кондратьева А.Е.	1079
Жигалина А.А.	136, 317	Конева И.А.	363
Жижимов Г.Э.	1049	Конева Н.А.	496
Жукова А.А.	755	Конина М.Д.	205
Жуляева Ю.А.	701	Корнилова А.Д.	1082
Журавлев Д.А.	437	Костеева А.	498
З		Коченко Д.В.	992, 1042
Заварина Е.Ю.	93	Красненкова Е.А.	1086
Зайретдинова Д.Р.	759	Красова Е.К.	93
Закирова К.Р.	763	Красовицкая И.А.	801, 823
Зарифи К.О.	1052	Кривоногов И.В.	502
Заяц Е.С.	441	Крипак Е.М.	219
Зеленина Д.Д.	1056	Крутько Я.С.	808
Зеленцова Е.В.	767	Кузнецова П.В.	504
Зеликова Д.Д.	445	Кузнецова П.С.	20
Зенкова А.К.	771	Кузьменко Т.А.	1089
Злобина А.А.	1061	Кузьмина Е.С.	314
И		Кузьмина Ю.С.	106, 225
Иванова И.Д.	449	Кулеева Ю.Ю.	231
Иванова С.В.	335	Кустин Р.П.	6, 40
Иванов П.А.	775	Купшир В.И.	100
Игнатенко М.А.	1067	Л	
Ильичева Е.С.	454	Лапшова О.А.	508
Инкин А.Д.	193	Лапина В.И.	1092
К		Лебедев А.А.	234
Казакова Е.В.	457	Лебедев А.К.	258
Казымова И.В.	198	Левченко А.Г.	8
Каленчиц А.Д.	461	Левшукова П.О.	22
Каликина И.Ю.	380	Лиджикова А.С.	515, 519, 523
Канюкова А.И.	201	Лисовский Д.С.	25
Капранова Е.Д.	1212	Литовский И.Н.	1209
Карасева Е.В.	467	Лихачёв И.В.	737
Касымов И.Д.	1073	Луцева Н.Р.	811
Катилова К.А.	471	Лягина Т.О.	1447
Кашина Т.А.	820	Ляхова К.Б.	16
Каширина Л.С.	475	М	
Кибирев М.А.	205	Магдиев С.Х.	55
Кимасова В.А.	481	Майстренко М.А.	530
Киндт Д.Н.	130	Макарова Д.Ю.	1095
Киндякова Е.К.	671	Маклакова А.А.	534
Киреева А.А.	485	Максимова В.Ю.	816
Киршикова К.Е.	489	Максимова О.А.	589
Киселёва А.Н.	16	Малашенко Е.В.	27, 541
Кислов Г.Л.	149	Малков С.Д.	1052
Коба А.Д.	820	Малыгина К.С.	544
Ковалева М.А.	485	Малышева К.О.	820
Ковальчук А.А.	492	Малявко Д.А.	237
Кованева А.В.	780	Мамедова А.Р.	1450
Ковансков В.Е.	97, 100	Мамонов М.А.	241
Ковтун М.М.	788	Марков А.А.	247
Кожушная А.В.	839	Марченко Е.А.	1099
Козлов К.А.	792	Матузок Т.М.	119
Колегов Д.А.	1236	Матюхова М.В.	823
Колыкова А.Р.	103	Матюшенкова Е.А.	548, 1102
		Медведева С.С.	1105
		Мельникова Ю.Д.	103

Мещерякова Ю.Н.	252	Полякова Ю.Ю.	597
Миляева А.С.	1110	Попков Н.С.	855
Минеев А.А.	258	Попов И.К.	860
Минейчева П.И.	552	Пошина Д.Н.	767
Мироненков А.И.	826	Приходько В.А.	119
Миронова А.А.	1112	Пронин Н.А.	298
Миронова И.С.	1116	Процок А.П.	1154
Мистерова А.-А.В.	828	Пряников И.Д.	863
Михайлова П.А.	260	Пустынников В.Э.	1457
Молчанова К.В.	175	Пучик М.М.	124, 156
Моргацкая О.В.	264	Пыпа Ю.В.	6, 40
Москвина О.А.	832	Пышинский А.В.	302
Мотыгулина Л.И.	557		
Муравина М.И.	560	Р	
Мурсалова Е.А.	268	Раевский В.М.	1267
Мусинская М.А.	927	Ракульцева О.А.	27
Мышкина О.А.	836	Ранняя С.Р.	601
Мяндина Т.А.	32	Раудониките Э.А.	953
		Речкалов Г.В.	980, 1157
Н		Рогожина С.А.	1033, 1444
Нагорнов И.А.	271, 282	Роденков Е.М.	868
Назаренко Т.О.	1120	Руди Р.В.	872
Намятова К.В.	112	Русакова А.В.	878
Неведюк К.С.	274		
Невоструева Д.Ю.	1123	С	
Некрасова Д.А.	279	Савинкова А.А.	606
Некрасова Е.В.	851	Савченкова А.С.	126
Нечаев М.В.	1126	Сагайдак А.В.	130
		Сагайдакова А.Ф.	1161
О		Сальманова А.И.	133
Овчинников Д.С.	112	Сафарова Е.В.	884
Огогоева Д.Д.	271, 282	Сафрин М.В.	1168
Олушева И.Н.	286	Сахаров А.Д.	1171
Омшев В.Ю.	563	Свотин А.А.	305
Орлова А.А.	68	Сельцова Е.М.	42
Орлова В.Е.	568	Семенова С.А.	887
Орлова К.В.	289	Сергеева Е.О.	788
Охримчук А.Д.	1453	Симакова М.С.	839
		Симоненко Ю.А.	310
П		Симутина А.С.	314
Павлова А.Ю.	294	Ситникова П.А.	1432
Палагина А.А.	572	Скорик Ю.А.	767
Палагина М.А.	839	Сметанина Д.Я.	609
Панков Д.И.	35	Смирнов А.С.	615
Панфилова О.А.	3	Смирнова С.Е.	1176
Парамонов Г.В.	579	Смирнов С.В.	892
Парфенова И.А.	1130	Соколова А.А.	1457
Перова Д.И.	1134	Соловьева М.А.	895
Перфильева С.А.	808	Сорока Е.А.	1182
Петроченко А.А.	1138	Сорокина К.Н.	620
Пимонова Е.Э.	585	Сорокин Д.С.	863
Пинчук А.В.	589	Сотникова Т.В.	136, 317
Пинясова Е.А.	842	Статкевич В.С.	322
Писевич М.М.	846	Степанов Г.С.	141
Платонов А.С.	851	Степанов К.С.	1185
Плохова А.К.	808	Степкина Д.М.	898
Подойницына А.А.	115	Стрелкова А.В.	1188
Поклонский И.А.	1143	Сунцова О.Д.	820
Полевая Е.В.	1147	Сурбеева Е.С.	189, 213, 274, 327
Полецук А.А.	1150	Суханова В.А.	332
Полякова Д.С.	593	Сухоруков А.А.	901

Сучкова К.М.	1212	Ч	
Суязова О.С.	335	Чемакина А.Ю.	149
Сынникова В.П.	1191	Черепанова А.Д.	652
Сычева А.А.	1194	Черноносова А.А.	659
		Чернышенко В.С.	930
Т		Чистякова В.В.	1240
Татамов А.А.	44	Чистякова Е.С.	1243
Темная Ю.А.	1105	Чистякова Е.Ю.	152
Тимофеева П.В.	624	Чистяков К.С.	376
Титовская Е.А.	906	Чувакова В.Д.	1061
Тихомиров В.А.	910	Чутко А.А.	935
Толстикова А.А.	340		
Тоцкая Я.В.	1197	Ш	
Трапезникова А.С.	1461	Шайдулин М.Р.	665
Тропова А.И.	344	Шалджян А.А.	892
Трофимова Д.А.	1200	Шамайлова П.Е.	1249
Труханова Ю.А.	12, 20, 47, 145	Шаповалов С.В.	383
Тунгускова Л.А.	22	Шарапов Я.А.	935
Туравинина З.А.	145	Шахорский В.И.	383
Турко П.А.	589	Швецова А.И.	380
Турсынбек А.С.	628	Шевчук И.С.	671
Турспаева Ж.Ж.	1205	Шеховцова М.А.	940
Тухватуллина Е.Р.	1209, 1212	Шикова В.А.	1255
		Шниц Д.Д.	124, 156, 1260
У		Шмакова Я.В.	252
Улыбина М.А.	1215	Шмыкова Ю.А.	944
Ульянова И.Е.	633	Шопска М.Н.	1264
		Штырхунова А.А.	913
Ф		Шубина Е.А.	674
Фалин В.Д.	636	Шубина К.А.	678
Федоренко М.Д.	348	Шумилова А.А.	949
Федоров А.Е.	352	Шуракова В.С.	327
Федорова К.И.	913	Шутова А.А.	820
Федоров И.П.	356	Шхалахова Б.К.	159
Федотова А.А.	919		
Федотова А.А.	949	Щ	
Федотова Е.С.	360	Щекина У.Д.	953
Финк М.А.	922		
Фомина А.Р.	1220	Ю	
Фомичев Е.А.	1457	Юдников Д.М.	1267
Фридман Н.А.	50	Юнацкевич А.Р.	1271
		Юсупова А.А.	959
Х			
Хабаров В.А.	775	Я	
Хайруллина Л.А.	363	Язикова Е.А.	963
Хайруллина С.Н.	839		
Хагорова А.В.	366		
Хван А.Э.	927		
Хизбуллина Л.Р.	641		
Хлебникова Е.С.	1223		
Хорунжая А.А.	645, 649		
Хохрина Е.Е.	258		
Хрипкова М.С.	1226		
Худякова С.Д.	1229		
Ц			
Царегородцев А.М.	55		
Цвирко В.В.	370		
Церковная К.М.	1232		
Цечёев А.Т.	373		
Цыганкова Л.А.	1236		

A		S	
Aleshechkina Y.A.	1394	Safarova E.V.	1164
		Savinkova A.A.	1394
B		Savvi K.I.	1392
Barykina A.A.	1283	Shamajlova P.E.	1414
		Shikova V.A.	1420
C		Shiling E.A.	1426
Chistyakova E.S.	1325	Shishkina A.S.	1294
		Simakova M.S.	1361
D		Sirotkina M.S.	1321
Dobrynina T.V.	1309		
		T	
E		Tikhomirov V.A.	1398
Efremova N.V.	1312	Tikhonova D.A.	1401
F		V	
Fedotova A.A.	1405	Vasendin M.I.	1287
		Vasileva V.M.	1294
G		Veselova S.R.	1297
Gabdulhakova A.F.	1301		
Gritsyuk E.A.	1305	Y	
		Yunackevich A.R.	1325
I			
Ivanova A.V.	1325	Z	
		Zayretdinova D.R.	1317
K		Zenkova A.K.	1321
Kaprelova A.S.	1294		
Kheyfets D.K.	1409		
Kiseleva A.N.	1331		
Kochnova A.A.	1398		
Kolosova O.S.	1333		
Kravchenko M.A.	1337		
M			
Makarova D.Yu.	1341		
Marinin A.S.	1345		
Marochkina M.A.	1350		
Mikryukova A.I.	1355		
Mironenkov A.I.	1164		
Mozgovoy I.R.	1358		
Muhina V.D.	1325		
Muraveva N.A.	1398		
Musinskaya M.A.	1361		
N			
Novikova M.P.	1309		
Novinkov A.G.	1365		
P			
Palagina A.A.	1369		
Panfilov V.Yu.	1294		
Pershina P.A.	1301		
Platonov A.S.	1361		
Pokatovich A.V.	1373		
Poklonskiy I.A.	1373		
Polyakov A.D.	1377		
Ponomareva O.M.	1380		
R			
Razumova O.A.	1384		
Rechkalov G.V.	1401		
Ryabinkina A.M.	1388		

СОДЕРЖАНИЕ

**СЕКЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА:
НОВОЕ В ТЕХНОЛОГИЯХ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА**

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ «МОДЕЛЬНОГО» ТИИРАНА С ПРОИЗВОДНЫМИ ИМИДАЗОЛА И ПИРАЗОЛА <i>Акимова Е.С., студ. 5 курса, Панфилова О.А., студ. 4 курса, Германова У.В., студ. 4 курса</i>	3
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-(6-МЕТИЛ-4-ОКСО-4Н-ХРОМЕН--3-ИЛ)АКРИЛОНИТРИЛА С ГИДРАЗИДАМИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ <i>Анисимов С.О., студ. 4 курса бакалавриата, Пыта Ю.В., маг. 1 года обучения, Кустин Р.П., асп. 3 года обучения</i>	6
ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2,4-ТИАДИАЗОЛА: СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ <i>Дахно П.Г., маг. 1 года обучения, Левченко А.Г., маг. 1 года обучения.</i>	8
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ БИС(ПИРРОЛИДИН-2,5-ДИОНОВ) <i>Дубовицкая О.В., студ. 4 курса, Труханова Ю.А., асп. 1 г.о.</i>	12
ОПТИМИЗАЦИЯ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ (ПИРАНО[3,2-с]ХРОМЕН-5-ИЛ)УКСУСНЫХ КИСЛОТ <i>Ефимов С.В., студ. 4 курса.</i>	14
ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ ДЕКСТРАНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОТОЧНОЙ МИКРОРЕАКТОРНОЙ СИСТЕМЫ <i>Киселёва А.Н., маг. 1 года обучения, Ляхова К.Б., студ.4 курса</i>	16
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИФЕНИЛГУАНИДИНА <i>Кузнецова П.С., студ. 4 курса, Труханова Ю.А., асп. 1 года обучения</i>	20
СИНТЕЗ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,5-ТРИАЗИНА <i>Левицкова П.О., асп. 2 курса, Тулуцкова Л.А., студ. 4 курса ФФ.</i>	22
СИНТЕЗ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВОДОРАСТВОРИМОГО СУЛЬФОЭТИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО ХЛОРАЗМЕЩЁННОГО САЛИЦИЛАНИЛИДА <i>Лисовский Д.С., маг. 2-ого года обучения</i>	25
ОБ ОПТИМИЗАЦИИ СИНТЕЗА ПАРАЦЕТАМОЛА <i>Малащенко Е.В., студ. 4 курса, Ракульцева О.А., студ. 4 курса</i>	27
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА АНАЛИЗА ГИДРАЗИДОВ И АЗИДОВ ПЕКТИНОВОЙ КИСЛОТЫ <i>Мяндина Т.А., маг. 2 года обучения.</i>	32
ЛИОФИЛИЗАЦИЯ КАК СПОСОБ МОДИФИКАЦИИ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ <i>Панков Д.П., студ. 5 курса</i>	35
ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-А]ПИРИДИНОВ ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ВИНИЛХРОМОНОВ <i>Пыта Ю.В., маг. 1 года обучения, Кустин Р.П., асп. 3 года обучения</i>	40
ОПТИМИЗАЦИЯ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИДИНА ИЗ 3-ФОРМИЛХРОМОНОВ <i>Сельцова Е.М., маг. 1 года обучения</i>	42
ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ РАЗРАБОТКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ НАНОПОКРЫТИЙ ДЛЯ ОЧИСТКИ ВОДЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИОКСИДА ТИТАНА <i>Татамов А.А., студ. 6 курса</i>	44
РАЗРАБОТКА ОДНОСТАДИЙНОГО СИНТЕЗА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,4-ТИАДИАЗИНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ <i>Труханова Ю.А., асп. 1-ого года обучения</i>	47

ВОЗМОЖНОСТИ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ПРОЦЕССОВ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ХЛОРИРОВАНИЯ В ПРОТОЧНЫХ МИКРОРЕАКТОРАХ <i>Фридман Н.А., асп. 2 года обучения.</i>	50
СИНТЕЗ КАРБОКСИМЕТИЛАПЕКТИНОВОЙ КИСЛОТЫ <i>Царегородцев А.М., студ. 4 года обучения, Магдиев С.Х., студ. 4 года обучения.</i>	55
СЕКЦИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	
ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И АКТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ФИТОЭКСТРАКТОВ ЖИВУЧКИ ТУРКЕСТАНСКОЙ И СПАРЖИ КИСТЕВИДНОЙ <i>Алексеева Ю.С., асп. 1 года обучения.</i>	59
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТЛИЧИТЕЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРУКТУРЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, НЕ ВЫХОДЯЩИХ ЗА ПРЕДЕЛЫ НОРМАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ В ПЕРСОНАЛЬНЫХ ДАННЫХ <i>Барыкина А.А., студ. 2 курса.</i>	63
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО ПЕРИЛЕНА В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ОСВЕЩЕННОСТИ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГРИППА А/АІСНІ/2/68(Н3N2) <i>Биятдинова Е.К., студ. 4 курса, Орлова А.А., студ. 4 курса.</i>	68
ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОТРЕБИТЕЛЬСКОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ВЫБОРЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ АПЕТЧНОГО СЕГМЕНТА ЦФО <i>Бубенчикова К.Р., студ. 1 группы 4 курса фармацевтического факультета.</i>	72
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА <i>Гришина А.Ю., асп. 1 года обучения.</i>	76
ДРАГ-ДИЗАЙН БЛОКАТОРОВ β_1 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ <i>Гутий Т.А., студ. 3 курса.</i>	81
ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ЛИСТЬЕВ ЕЖЕВИКИ СИЗОЙ (RUBUS CAESIUS L.) <i>Дряхлова Е.А., студ. 4 курса.</i>	85
ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 4,4' –(ПРОПАНАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ НА МОДЕЛИ АДРЕНАЛИНОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ <i>Ежова А.О., студ. 4 курса.</i>	89
ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ МАФЕДИНА НА МОДЕЛИ ОККЛЮЗИИ СРЕДНЕМОЗГОВОЙ АРТЕРИИ В ТЕСТЕ «СУЖАЮЩАЯСЯ ДОРОЖКА» <i>Заварина Е.Ю., студ. 5 курса, Красова Е.К., студ. 5 курса.</i>	93
ВЛИЯНИЕ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ <i>DIOSCOREA DELTOIDEA</i> НА МАССУ ТЕЛА И СОДЕРЖАНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У КРЫС НА ФОНЕ ГИПЕРКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ <i>Ковансков В.Е., студ. 3 курса.</i>	97
ВЛИЯНИЕ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ <i>TRIBULUS TERRESTRIS</i> НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ <i>Ковансков В.Е., студ. 3 курса, Кушир В.П., студ. 4 курса, Вагина Е.М., студ. 3 курса.</i>	100
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТРЕНИРОВОЧНОГО ПРОЦЕССА НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ У БЕСПОРОДНЫХ МЫШЕЙ <i>Каликова А.Р., студ. 4 курса, Мельникова Ю.А., студ. 4 курса, Алексеева Ю.С., асп. 1 года.</i>	103
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ <i>Кузьмина Ю.С., студ. 4 курса.</i>	106

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 5-АРИЛ-8,8-ДИМЕТИЛ-2-(2-ФЕНИЛЭТИЛ)-3,7,8,9-ТЕТРАГИДРО-2Н-ПИРИДО[4,3,2- <i>de</i>]ЦИННОЛИН-3-ОНОВ Намятова К.В.1, аспирант кафедры фармакологии 2-го года обучения, Овчинников Д.С.2, магистрант кафедры органической химии 2-го года обучения	112
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ТРАНСПОРТ АДИПОНЕКТИНА ЧЕРЕЗ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ Подойницына А.А., студ. 5 курса	115
КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ЛЕПТИНРЕЗИСТЕНТНЫХ МЫШЕЙ Приходько В.А., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Матузюк Т.М., асп. 2 курса	119
ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АЛЛИЛМОРФОЛИНА НА МЫШАХ ЛИНИИ BALB/C Пучик М.М., студ. 4 года обучения, Шиц Д.А., студ. 4 года обучения	124
ЛИМОННИК КИТАЙСКИЙ (<i>SCHISANDRA CHINENSIS</i>) И ЕГО ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НА ОСНОВЕ АДАПТОГЕННЫХ СВОЙСТВ Савченкова А.С., студ. 3 курса	126
ПОДАВЛЕНИЕ АВС-ТРАНСПОРТЕР-ОПОСРЕДОВАННОЙ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ПОМОЩИ МИМЕТИКОВ АТФ Сагайдак А.В., асп. 4 года обучения, Киндт Д.Н., магистрант 2 года обучения	130
ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ АДИПОНЕКТИНА НА ЭНДОТЕЛИЙ СОСУДОВ Сальманова А.П., студ. 5 курса	133
ОЦЕНКА НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ Сотникова Т.В., студ. 5 курса, Жигалина А.А., асп. 3 г.о.	136
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ В МОЗГЕ Степанов Г.С., студ. 5 курса	141
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ СИНТЕЗИРОВАННЫХ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИДИН-2,5-ДИОНА Туравина З.А., студ. 3 курса, Труханова Ю.А., асп. 1 года обучения	145
ПРИВЕРЖЕННОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ ЛИЦ, ПРИОБРЕТАЮЩИХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА В АПТЕКАХ г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ Чемакина А.Ю., студ. 5 курса, Кислов Г.А., студ. 5 курса, Комова С.П., студ. 5 курса	149
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЕ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДИМЕТИЛАМИНОЭТАНОЛА НА СИЛУ ХВАТА И КООРДИНАЦИЮ ДВИЖЕНИЙ АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ Чистякова Е.Ю., соискатель	152
ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ МАФЕДИНА, ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА И ЦИТИКОЛИНА НА МОДЕЛИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У КРЫС В ТЕСТАХ ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ И ПОСТАНОВКА КОНЕЧНОСТИ НА ОПОРУ Шиц Д.А., студ. 4 года обучения, Пучик М.М., студ. 4 года обучения	156
КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ТРИТЕРПЕНОВЫХ САПОНИНОВ С ПОМОЩЬЮ ВЕБ-РЕСУРСА WAY2DRUG ANTIVAS – PRED Шхалахова Б.К., студ. 5 курса	159

**СЕКЦИЯ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СИНТЕТИЧЕСКОГО И ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ,
ЛРС И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК**

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА 4-((3-ОКСО-3-ЭТОКСИПРОПАНОИЛ)АМИНО)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ (ЭТМАБЕНА) МЕТОДОМ МАТЕРИАЛЬНОГО БАЛАНСА <i>Адамова А.А., студ. 4 курса.</i>	163
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДХОДОВ К КОНТРОЛЮ СОДЕРЖАНИЯ ГЕРБИЦИДОВ ДИКАМБА, МЕТРИБУЗИНА И ИМАЗАПИРА В ЛРС И СЫРЬЕ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА БАД <i>Александров М.А., студ. 3 курса.</i>	166
ОСОБЕННОСТИ РАЗРАБОТКИ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛАППАКОНИТИНА И ЕГО АКТИВНОГО МЕТАБОЛИТА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ ВЭЖХ-МС/МС <i>Арчакова О.А., заведующая лабораторией биоаналитических исследований.</i>	171
ПРИМЕНЕНИЕ ВАЛИДАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ СЫРЬЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ВАКЦИН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА <i>Грицюк Е.А., маг. 1 года обучения, Молчанова К.В., зав. микробиологической лабораторией</i>	175
ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА РАСТВОРЕНИЯ МЯГКИХ КАПСУЛ ИБУПРОФЕНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ pH <i>Друян Л.М., студ. 3 курса, Алексеева А.К., студ. 3 курса</i>	179
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКОВ ДАВНОСТИ УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ВОЛОС <i>Ерлин Г.В., студ. 5 курса, Викман П.С., асп. 2 года.</i>	183
РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕРТРАЛИНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ <i>Ершова А.А., студ. 5 курса фармацевтического факультета, Викман П.С., асп. 2 года обучения.</i>	186
ПОЛУЧЕНИЕ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ФРАКЦИЙ БАВ СЕЛЬДЕРЕЯ ЛИСТОВОГО <i>Ефремова У.А., студ. 4 курса, Сурбеева Е.С., асп. 2 года обучения</i>	189
РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИИ ИЗ ВОДОРОСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ В ЖЕЛАТИНОВЫХ ПАСТИЛКАХ И МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ИХ КАЧЕСТВА <i>Инкин А.Д., студ. 5 курса</i>	193
DLS ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРОВ ВИРУСОПОДОБНЫХ (VLP) ЧАСТИЦ, АДЬЮВАНТОВ (ВЕКТОРОВ), ИНАКТИВИРОВАННЫХ МИКРОБНЫХ ЧАСТИЦ В ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ <i>Казымова П.В., асп. 3 года</i>	198
ОБЗОР ОСОБЕННОСТЕЙ СОСТАВЛЕНИЯ СПЕЦИФИКАЦИИ НА 3D НАПЕЧАТАННЫХ ТАБЛЕТОК <i>Канюкова А.П., студ. 3 года обучения</i>	201
АНАЛИЗ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ДЕКСИБУПРОФЕНА <i>Кибирев М.А., студ. 3 курса, Копина М.А., студ. 3 курса, Габдулхакова А.Ф., студ. 2 курса</i>	205
НЕРАЗРУШАЮЩАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ МЕТОДИКА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БАД, СОДЕРЖАЩИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА <i>Колябина Е.С., асп. 3 года обучения.</i>	209
ПОДХОДЫ К АНАЛИЗУ И КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И БАД <i>Колмова С.П., студ. 5 курса, Сурбеева Е.С., асп. 2 года обучения</i>	213
ВИДЫ РОДА ВЕРБЕЙНИК – <i>LYSIMACHIA L.</i> : ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ <i>Кривак Е.М., асп. 1 курса.</i>	219

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ 5 <i>Кузьмина Ю.С., студ. 4 курса</i>	225
ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКОЙ ПОДВИЖНОСТИ ПРЕПАРАТА КВ-R7943 МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА <i>Кулева Ю.Ю., студ. 2 курса</i>	231
ВЛИЯНИЕ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ И УЛЬТРАЗВУКОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПРОЦЕСС НАБУХАНИЯ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ <i>Лебедев А.А., студ. 3 курса</i>	234
ХИМИЧЕСКАЯ ДЕСТРУКЦИЯ БОРТЕЗОМИБА КАК ЭТАП УТИЛИЗАЦИИ И ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОТХОДОВ <i>Малявко Д.А., студ. 4 курса, 3,5 года обучения</i>	237
ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ АЛЬФРЕДИИ ПОНИКШЕЙ (<i>ALFREDIA CERNUA</i> (L.) CASS.) И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДОМ <i>IN SILICO</i> <i>Мамонов М.А., студ. 5 курса</i>	241
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЭФИРНОГО МАСЛА ТРАВЫ ДУШИЦЫ С ЦЕЛЬЮ ПРОВЕДЕНИЯ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА <i>Марков А.А., студ. 4 курса, Агаев М.М., студ. 4 курса</i>	247
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ВОЛОСАХ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ <i>Мещерякова Ю.Н., студ. 4 курса, Шмакова Я.В., студ. 4 курса</i>	252
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНУЛИНА В КОРНЕКЛУБНЯХ ТОПИНАМБУРА (<i>HELIANTHUS TUBEROSUS</i> L.) <i>Минеев А.А., студ. 3 курса, Хохрина Е.Е., студ. 3 курса, Лебедев А.К., студ. 3 курса</i>	258
ИЗУЧЕНИЕ ПРОФИЛЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДИФЛУНИЗАЛА ИЗ ПОЛИМЕРНОЙ МАТРИЦЫ <i>Михайлова Г.А., студ. 4 курса</i>	260
ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ПРЕНИЛИРОВАННЫХ ФЛАВОНОИДОВ ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ <i>Моргацкая О.В., студ. 5 курс, Груздева А.А., студ. 4 курс</i>	264
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НОВОГО БИОАКТИВНОГО СРЕДСТВА МЕТОДОМ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРОВАНИЯ <i>Мурсалова Е.А., студ. 4 курса</i>	268
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ ВАЛЕРИАНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ <i>Нагорнов П.А., магистр 1 года обучения, Оготовева Д.А., асп. 2 года обучения, Галкина Д.А., асп. 1 года обучения</i>	271
ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ПРОБОПОДГОТОВКИ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОРТОВЫХ ПРЕИМУЩЕСТВ СЕЛЬДЕРЕЯ ЛИСТОВОГО <i>Неведюк К.С., студ. 4 курса, Сурбеева Е.С., асп. 2 года обучения</i>	274
АНАЛИЗ РОСТОВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРЫ АРАЛИИ СЕРДЦЕВИДНОЙ (<i>ARALIA CORDATA</i> THUNB.) <i>Некрасова Д.А., асп. 2 курса</i>	279
ХЕМОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА <i>Оготовева Д.А., асп. 2 года обучения, Галкина Д.А., асп. 1 года обучения, Нагорнов П.А., магистр 1 года обучения</i>	282
АНАЛИЗ МЕТАБОЛИТОВ ТРУТОВИКА ЧЕШУЙЧАТОГО (<i>CERIOPORUS SQUAMOSUS</i>) <i>Олушева П.Н., студ. 4 курса</i>	286

СИНТЕЗ И ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ КОМПЛЕКСА ЦИНКА С ХЛОРОГЕНОВОЙ КИСЛОТОЙ <i>Орлова К.В., студ. 5 курса, Вишняков Е.В., асп. 3 года обучения</i>	289
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОБНАРУЖЕНИЯ МЕБЕВЕРИНА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ <i>Павлова А.Ю., студ. 5 курса, Демикова А.О., студ. 4 курса, Викман П.С., асп. 2 года.</i>	294
ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ВОДЯНИКИ ЧЁРНОЙ (<i>EMPETRUM NIGRUM</i> L.) НА ИНДУЦИРОВАННУЮ ТРОМБИНОМ АКТИВАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ <i>Пронин Н.А., студ. 4 курса, Демина Е.В., студ. 4 курса</i>	298
ХИМИЧЕСКАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ДОКСОРУБИЦИНА ПРИ ОБЕЗВРЕЖИВАНИИ ОТХОДОВ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ <i>Пышинский А.В., студ. 4 курса.</i>	302
ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛЕНОК НА ОСНОВЕ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И L-ЛИЗИНА <i>Свотин А.А., студ. 5 курса.</i>	305
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ЛЬНЯНКИ ОБЫКНОВЕННОЙ (<i>LINARIA VULGARIS</i> MILL.) <i>Симопенко Ю.А., студ. 4 курса.</i>	310
МЕТОДЫ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ И ДВУМЕРНОГО ЛАЗЕРНОГО СВЕТОРАССЕЯНИЯ ДЛЯ АНАЛИЗА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ПОСЛЕ ПРОИЗВЕДЕННОГО МЕХАНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ <i>Симутина А.С., магистрант 1 года, Кузьмина Е.С., студ. 4 курса</i>	314
ОЦЕНКА НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ <i>Сотникова Т.В., студ. 5 курса, Жигалина А.А., асп. 3 г.о.</i>	317
КАЧЕСТВЕННОЕ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУРАНОКУМАРИНОВ В ЭКСТРАКТЕ БОРЩЕВИКА СОСНОВСКОГО <i>Статкевич В.С., студ. 4 курса</i>	322
РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОЙ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУРАНОКУМАРИНОВ МЕТОДОМ ВЭЖХ <i>Сурбеева Е.С., асп. 2 курса обучения, Шуракова В.С., студ. 3 курса, Ефремова У.А., студ. 4 курса.</i>	327
ПРИМЕНЕНИЕ IN SILICO МЕТОДОВ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ ДОКИНГА ЛЕВОФЛОКСАЦИНА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ С АКТИВНЫМ ЦЕНТРОМ РЕЦЕПТОРА <i>Суханова В.А., студ. 4 курса.</i>	332
ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИТАМИНОВ В1 И В6 В ПОЛИВИТАМИННОМ СИРОПЕ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА <i>Сяязова О.С., студ. 2 курса, Иванова С.В., студ. 2 курса.</i>	335
АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СПОСОБ СПЕКТРОФЛУОРИМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИМЕСИ АЛЮМИНИЯ <i>Галстикова А.А., студ. 5 курса, Вишняков Е.В., асп. 3 года обучения</i>	340
ПЛАНИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТА ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ СИНТЕЗА ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА <i>Тропова А.П., студ. 5 курса</i>	344
ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ КУЛЬТУРЫ РАСТИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ МЕТОДОМ ПОТЕНЦИОМЕТРИИ <i>Федоренко М.Д., студ. 2 курса</i>	348

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ВЬЮНКА ПОЛЕВОГО (<i>CONVOLVULUS ARVENSIS L.</i>) Федоров А.Е., студ. 4 курса	352
РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ Федоров П.П., студ. 5 курса, Викман П.С., асп. 2 года	356
ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНЫХ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА Федотова Е.С., студ. 1 курса	360
АНАЛИЗ ЛИСТЬЕВ <i>E. VIMINALIS</i> МЕТОДОМ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ МИКРОСКОПИИ Хайруллина Л.А., ассистент, Колева П.А., студ. 4 курса	363
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИПРЕНОЛОВ В ОБРАЗЦАХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ХРОМАТОГРАФА «МИЛИХРОМ А-02» Хайрова А.В., студ. 4 курса, Бабенко Д.П., студ. 3 курса	366
ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ АУРИКУЛЯРИИ ГУСТОВОЛОСИСТОЙ Цвирко В.В., студ. 3 курса	370
МЕТОД ОСАДИТЕЛЬНОГО ТИТРОВАНИЯ В АНАЛИЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ, ПРОИЗВОДНОГО 2-АМИНОПИРРОЛА Щечёв А.Т., асп. 3 года обучения	373
ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДЕКСА NDVI ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПОПУЛЯЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ Чистяков К.С.	376
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПУСТЫРНИКА ПЯТИЛОПАСТНОГО ТРАВЫ, ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В ПЕРМСКОМ КРАЕ Швецова А.П., студ. 5 курса, Каликина П.Ю., асп. 2 года обучения	380
СЕКЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ: ТЕНДЕНЦИИ В ЭКОНОМИКЕ И УПРАВЛЕНИИ	
РАЗРАБОТКА ИНСТРУМЕНТОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИННОВАЦИОННОГО РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА В СЕГМЕНТЕ ПРЕПАРАТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ Акамова А.В., молодой ученый, Шаповалов С.В., студ. 5 курса, Шахорский В.П., студ. 5 курса	383
ПРОДВИЖЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ Алексеева А.А., студ. 1 курса магистратуры	385
АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОФСЕТНЫХ КОНТРАКТОВ В СИСТЕМЕ ГОСЗАКУПОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ Алешечкина Ю.А., маг. 1 года обучения	388
АНАЛИЗ РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С Атлашева Д.А., маг. 2 года обучения	392
ВЫЯВЛЕНИЕ ПОТРЕБНОСТЕЙ К КОРПОРАТИВНОМУ СПОРТУ И ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЕ СОТРУДНИКОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ АО «ФАРМПРОЕКТ» Балабанов М.С., студ. 2 курса магистратуры	397
ИНФОРМИРОВАНИЕ, КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ОПЕКА В РАМКАХ ОКАЗАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ Баранова В.П., студ. 5 курса	402

АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОСЗАКУПОК АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ (ЦЕФТРИАКСОНА) НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ ЮЖНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА <i>Борискина М.А., провизор (ORCID: 0000-0002-9025-3030)</i>	405
ОТРАЖЕНИЕ СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО КЛИМАТА КОЛЛЕКТИВА НА РЕПУТАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ <i>Бочкова Т.П., маг. 2 года обучения</i>	409
АНАЛИЗ РОССИЙСКОГО РЫНКА ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ <i>Гусинская Е.А., маг. 1 год обучения</i>	414
МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ ПЕРЕВЯЗОЧНЫХ СРЕДСТВ – САЛФЕТОК МАРЛЕВЫХ <i>Дзидзоева М.И., студ. 5-го года обучения</i>	418
ИССЛЕДОВАНИЕ РОССИЙСКОГО РЫНКА ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ <i>Егорова К.Ю., маг. 2 года обучения</i>	421
АНАЛИЗ ПРОДАЖ ПРЕПАРАТОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ <i>Елизарова М.С., маг. 2 года обучения</i>	427
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АВТОМАТИЗАЦИИ СКЛАДА ГОТОВОЙ ПРОДУКЦИИ <i>Ермуханбетова А.А., студ. 4 курса</i>	431
АНАЛИЗ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ <i>Есикова А.А., студ. 5 курса</i>	435
РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ <i>Журавлев Д.А., ст. преподаватель кафедры фармации с курсом ПО</i>	437
ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ С ПОТРЕБИТЕЛЯМИ В АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ: МОНИТОРИНГ И АНАЛИЗ <i>Зяц Е.С., студ. 5 курса</i>	441
НОРМАТИВНОЕ ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНЫМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ: ОПЫТ ЛАТВИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА <i>Зеликова А.А., студ. 4 курса</i>	445
АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ <i>Иванова И.Д., студ. 4 курса</i>	449
ФОРМИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ СИСТЕМЫ НАСТАВНИЧЕСТВА КАК ИНСТРУМЕНТ КАДРОВОЙ ПОЛИТИКИ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ <i>Ильичева Е.С., студ. 2 курса магистратуры ФПТЛ</i>	454
МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ РАЗРАБОТКИ ПРОФИЛЕЙ ДОЛЖНОСТЕЙ НА ПРИМЕРЕ ЭКСПОРТНО ОРИЕНТИРОВАННОГО БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ <i>Казакова Е.В., соискатель</i>	457
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛЬГОТНОГО И КОММЕРЧЕСКОГО КРЕДИТОВАНИЯ МАЛЫХ И СРЕДНИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ <i>Каленциц А.А., студ. 4 курса</i>	461
ПРОБЛЕМЫ «ВЕЧНОЗЕЛЕННЫХ ПАТЕНТОВ» В СИСТЕМЕ ПАТЕНТНОЙ ЗАЩИТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ В РФ <i>Карасева Е.В., магистрант 1 года обучения</i>	467

АНАЛИЗ ОПЫТА ПРИВЛЕЧЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ СОТРУДНИКОВ НА ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ <i>Катилова К.А., маг. 2 года обучения</i>	471
РАБОТА С КАДРОВЫМ РЕЗЕРВОМ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ПРЕДПРИЯТИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ <i>Каширина А.С., магистрант 2 года обучения</i>	475
РАЗРАБОТКА РЕКОМЕНДАЦИЙ СОП «ФАРМКОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ СИНДРОМЕ ЛОНГ-КОВИД» <i>Кимасова В.А., студ. 5 курса</i>	481
ВНЕШНИЙ ОБЛИК АПТЕКИ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ КАК ФАКТОР ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ИМИДЖА И ПОВЫШЕНИЯ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ АПТЕК <i>Киреева А.А., студ. 1 курса, Ковалева М.А., студ. 1 курса</i>	485
ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ПОТРЕБНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ <i>Кирпикова К.Е., асп. 3 года обучения</i>	489
ИЗУЧЕНИЕ ОПЫТА ПРОХОЖДЕНИЯ ПРЕКВАЛИФИКАЦИИ ВОЗ <i>Ковальчук А.А., маг. 2 года обучения</i>	492
ФОРМИРОВАНИЕ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО ПОДХОДА К ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ ПОДГОТОВКИ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ И РЕГИСТРАЦИИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ <i>Конева Н.А., начальник отдела работы с регуляторными органами</i>	496
РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ КАК ЭТАП ФОРМИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СПЕЦИАЛИСТА <i>Костеева А., студ. 5 курса фармацевтического факультета</i>	498
МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УТРЕВОЙ БОЛЕЗНИ <i>Кривоногов П.В., студ. 5 курса фармацевтического факультета</i>	502
АНАЛИЗ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПОК ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НУЖД ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ <i>Кузнецова П.В., студ. 5 курса</i>	504
ПРОКУРОРСКИЙ НАДЗОР В ОТНОШЕНИИ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ <i>Лапинова О.А., студ. 3 курса фармацевтического факультета, Динеева А.Ю., студ. 3 курса фармацевтического факультета</i>	508
ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ СРЕДНЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ НИЖНЕГО НОВГОРОДА И НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Лиджикова А.С., студ. 5 курса фармацевтического факультета</i>	515
ТРЕНДЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И КАЧЕСТВО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ <i>Лиджикова А.С., студ. 5 курса фармацевтического факультета</i>	519
ИЗМЕНЕНИЕ КОМПЕТЕНЦИЙ И СВЯЗАННАЯ С НИМ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ ПРАВОВОГО ПОЛЯ ВЫПУСКНИКА СРЕДНЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ» В СВЯЗИ С ВСТУПЛЕНИЕМ В СИЛУ НОВОГО ФГОС СПО <i>Лиджикова А.С., студ. 5 курса фармацевтического факультета</i>	523
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНЦЕПЦИЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С COVID-19 В РАМКАХ ГЛОБАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ <i>Майстренко М.А., ассистент кафедры управления и экономики фармации</i>	530

РЕГУЛИРОВАНИЕ ИНТЕРНЕТ-РЕКЛАМЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БАД В РОССИИ И ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАНАХ <i>Маклакова А.А., студ. 3 курса</i>	534
ВЫЯВЛЕНИЕ МОТИВАЦИОННЫХ ТИПОВ БУДУЩИХ СОТРУДНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ <i>Малащенко Е.В., студ. 4 курса</i>	541
ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ О СИСТЕМЕ МАРКИРОВКИ «ЧЕСТНЫЙ ЗНАК» <i>Малыгина К.С., студ. 5 курса</i>	544
АКТУАЛЬНОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ КАДРОВОГО РЕЗЕРВА ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ <i>Матюшенкова Е.А., бак. 3 года обучения</i>	548
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОРГАНИЗАЦИОННОЙ КУЛЬТУРЫ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЛОЯЛЬНОСТИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ <i>Милейчева П.П., студ. 5 курса</i>	552
IT-ТЕХНОЛОГИИ В СИСТЕМЕ ОКАЗАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ В УСЛОВИЯХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ <i>Мотыгуллина Л.П., асп. 1 года обучения</i>	557
ФОРМИРОВАНИЕ КРИТЕРИЕВ ЦЕННОСТИ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ДЛЯ ПОКУПАТЕЛЕЙ <i>Муравина М.П., студ. 4 курса</i>	560
МНОГОВЕКТОРНАЯ ОЦЕНКА СОВРЕМЕННЫХ ИНСТРУМЕНТОВ ПРОДВИЖЕНИЯ В СИСТЕМЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО МАРКЕТИНГА <i>Омиев В.Ю., студ. 5 курса</i>	563
АНАЛИЗ ЦЕНОВОЙ ЭЛАСТИЧНОСТИ СПРОСА НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ <i>Орлова В.Е., студ. 3 курса</i>	568
ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИИ И В МИРЕ <i>Палагина А.А., магистрант 1 года обучения</i>	572
АНАЛИЗ ПЕРСПЕКТИВ РЕАЛИЗАЦИИ В РОССИИ ПРОИЗВОДСТВА ТЕСТ-СИСТЕМ НА ОСНОВЕ 3D-КУЛЬТУР КЛЕТОК КОЖИ ЧЕЛОВЕКА <i>Парамонов Г.В., студ. 4 курса</i>	579
ИССЛЕДОВАНИЕ ТРЕБОВАНИЙ РАБОТОДАТЕЛЕЙ К СПЕЦИАЛИСТАМ ПО РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ДРУГИХ ТОВАРОВ АПТЕЧНОГО АССОРТИМЕНТА <i>Пимонова Е.Э., студ. 4 курса</i>	585
АНАЛИЗ ВРЕМЕНИ ОБСЛУЖИВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ В АПТЕКАХ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ <i>Пинчук А.В., соискатель 4 года; Турко Г.А., студ. 4 курса; Максимова О.А., студ. 4 курса</i>	589
НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОНЯТИЯ «HR-БРЕНДИНГ» <i>Полякова Д.С., маг. 1 года обучения</i>	593
РЕАЛИЗАЦИЯ ИНВЕСТИЦИОННО-СТРОИТЕЛЬНОГО ПРОЕКТА НА ПРИМЕРЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ <i>Полякова Ю.Ю., магистрант 2 года обучения</i>	597
АНАЛИЗ РЫНКА ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ ВАКЦИН РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ <i>Ранняя С.Р., магистрант 2 года обучения</i>	601
ОБЗОР ПРОДУКТОВЫХ ИННОВАЦИЙ НА ГЛОБАЛЬНОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ <i>Савинкова А.А., маг. 1 года обучения</i>	606

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ОКАЗАНИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ <i>Сметанина Д.Я., студ. 4 курса</i>	609
ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ <i>Смирнов А.С., магистрант 1 года обучения</i>	615
РЫНОК И РЕГУЛИРОВАНИЕ ОБРАЩЕНИЯ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ <i>Сорокина К.Н., магистрант 1 года обучения</i>	620
ПРЕДПОЧИТАЕМЫЕ КАЧЕСТВА НАСТАВНИКОВ ДЛЯ БУДУЩИХ СОТРУДНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ <i>Тимофеева П.В., студ. 4 курса</i>	624
АНАЛИЗ РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ОТ КАШЛЯ И ПРОСТУДЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН <i>Турсынбек А.С., магистрант 2 курса</i>	628
РАЗРАБОТКА РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ САЙТОВ ОНЛАЙН-АПТЕК <i>Ульянова П.Е., аспирант 1 года обучения</i>	633
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ <i>Фалин В.Д., маг. 2 года обучения</i>	636
РЕАЛИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДИСТАНЦИОННЫМ СПОСОБОМ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ <i>Хизбуллина Л.Р., студ. 5 курса</i>	641
ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОДВИЖЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ ОТ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ДО ПОТРЕБИТЕЛЯ <i>Хоружая А.А., асп. 1 года обучения</i>	645
АНАЛИЗ ДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ ПЛАТФОРМ СУБЪЕКТАМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЕТЕЙЛА <i>Хоружая А.А., асп. 1 года обучения</i>	649
ОСОБЕННОСТИ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ, ВКЛЮЧАЯ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ГЕНОТЕРАПИИ <i>Черепанова А.Д., студ. 2 курса, Головацкая К.Ю., студ. 4 курса</i>	652
ВНЕДРЕНИЕ ИНСТРУМЕНТОВ ЦИФРОВОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ В ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ <i>Черноусова А.А., студ. 4 курса</i>	659
ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ В УПРАВЛЕНИИ ПЕРСОНАЛОМ НА ПРОИЗВОДСТВЕННОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ <i>Шайдулин М.Р., маг. 1 года обучения</i>	665
АВС-АНАЛИЗ РАСХОДА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В КРУПНОМ МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ Г. КРАСНОЯРСКА <i>Шевчук П.С., студ. 5 курса, Авлиякулыева А.М., студ. 5 курса, Киндякова Е.К., студ. 5 курса</i>	671
ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ОБУЧЕНИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ <i>Шубина Е.А., студ. 5 курса</i>	674

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЙ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ Шубина К.А., асп. 2 года обучения (ORCID: 0000-0002-2397-0224)	678
СЕКЦИЯ БИОТЕХНОЛОГИЯ: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ	
ОБЗОРНЫЙ АНАЛИЗ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЛЬЦИТОНИНА В СМЫВЕ ИЗ ПУНКЦИОННОЙ ИГЛЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Агапова Ю.В., студ. 4 курса	682
ПОЛУЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КУЛЬТУРЫ <i>E. COLI</i> VL-21, ПРОДУЦИРУЮЩЮЮ БЕЛОК GST-EZH2, С ПОМОЩЬЮ ХИМИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ Акимов Н.О., маг. 2 года обучения	686
ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАКОПЕЙНОГО МЕТОДА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ АКТИВНОСТИ ЛИПАЗ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ Байбикова А.Н., студ. 4 курса	689
СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ КОЛИСТИНА С КОЛЛОИДНЫМ ЗОЛОТОМ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ Барвинская М.Б., студ. 3 курса	692
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУКОЗАЛЬНЫХ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЖИВЫХ ВАКЦИН НА ОСНОВЕ ПРОБИОТИЧЕСКОГО ШТАММА <i>ENTEROCOCCUS FAECIUM</i> L3 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ Богатырева К.П., студ. 3 курса	696
АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО СОЕДИНЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА Балховитина Е.А., студ. 2 курса, Жуляева Ю.А., студ. 2 курса	701
БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ШТАММА <i>STREPTOMYCES SP.</i> 038 ВИЗР ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВОГО БИОПРЕПАРАТА С ФУНГИЦИДНЫМ, БАКТЕРИЦИДНЫМ И ИНСЕКТИЦИДНЫМ ДЕЙСТВИЕМ Бондарчук А.И., студ. 4 курса	706
ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ НА РОСТ И РАЗВИТИЕ МИКРОКЛОНОВ <i>SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI</i> Бронских Е.А., студ. 4 курса	709
ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА АБСЦИЗОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЁ ПРОИЗВОДНЫХ Бутин А.А., студ. 4 курса	712
ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ НА БИОСИНТЕЗ ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ Вакулина А.С., студ. 4 курса	716
ИСТОРИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИРОДНЫХ И ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ ГЛИКОПЕПТИДОВ Венедиктова Н.В., асп. 1 года обучения	720
ВЛИЯНИЕ ТИПА ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ И ЭКСПРЕССИИ РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА НА МОРФОЛОГИЮ КЛЕТОК <i>E. COLI</i> Веселова С.Р., маг. 1 г. о.	724
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ПЛОТНОСТИ СУСПЕНЗИОННЫХ КЛЕТОК НЕК293 ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНЗИЕНТНОЙ ТРАНСФЕКЦИИ ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ НА КОММЕРЧЕСКИХ МИКРОНОСИТЕЛЯХ В ФОРМАТЕ КОЛБ Готлиб Р.А., маг. 2 г. о.	729

АКТУАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ CRISPR-CAS9 СИСТЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ <i>Джуга М.В., студ. 2 курса</i>	733
РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО ПРОТОКОЛА СТАБИЛИЗАЦИИ ИММОБИЛИЗИРОВАННОГО БЕЛКОВОГО АНТИГЕНА В ИММУНОФЕРМЕНТНОМ АНАЛИЗЕ <i>Дресвянникова А.А., студ. 3 курса, Лихачёв П.В., м.н.с.</i>	737
АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ТИОГИДРАЗИДНЫЙ ФРАГМЕНТ <i>Другова Е.Д., студ. 4 курса</i>	743
ПОДХОД К РАЗРАБОТКЕ НАБОРА РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ОДНОВРЕМЕННОГО ТЕСТИРОВАНИЯ СЕМИ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ <i>Ермолаева А.А., студ. 3 курса</i>	747
БИОТЕХНОЛОГИЯ: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ <i>Ермолов В.К., студ. 4 курса</i>	751
СОЗДАНИЕ СТАБИЛЬНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РНК-СОДЕРЖАЩИХ ВИРУСОВ <i>Жукова А.А., маг. 2 года обучения</i>	755
ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗА – ФЕРМЕНТ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ <i>Зайретдинова Д.Р., маг. 1 года обучения</i>	759
ПРОБИОТИКИ КАК ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ <i>Закирова К.Р., студ. 2 курса</i>	763
РАЗРАБОТКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ НАНОНОСИТЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА <i>Зеленцова Е.В., маг. 2 года обучения, Пошина Д.Н., Скорик Ю.А.</i>	767
ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ <i>ESCHERICHIA COLI</i> НА ПРОДУКЦИЮ ПЛАЗМИДНОЙ ДНК <i>Зенкова А.К., маг. 1 года обучения</i>	771
ЛАВАНДА УЗКОЛИСТНАЯ (<i>LAVANDULA ANGUSTIFOLIA</i> MILL.) В КУЛЬТУРАХ <i>IN VITRO</i> : ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ <i>Иванов П.А., студ. 4 курса, Хабаров В.А., студ. 4 курса</i>	775
ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ И АВТОМАТИЗАЦИИ МЕТОДИК АНАЛИЗА СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ <i>Кованева А.В., маг. 2 года обучения</i>	780
ПУТИ ВЛИЯНИЯ АЭРАЦИИ И ПЕРЕМЕШИВАНИЯ НА БИОСИНТЕЗ ЦЕЛЕВЫХ БЕЛКОВ ПРИ АЭРОБНОМ КУЛЬТИВИРОВАНИИ БАКТЕРИЙ <i>Ковтун М.М., маг. 1 года обучения, Сергеева Е.О., маг. 1 года обучения</i>	788
ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА БИОСИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ В ЛАБОРАТОРНОМ БИОРЕАКТОРЕ SARTORIUS BIOSTAT A <i>Козлов К.А., студ. 4 курса</i>	792
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИОНООБМЕННОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В ОЧИСТКЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ ВИРУСОВ <i>Колосова О.С., маг. 1 года обучения</i>	795
БИОТЕХНОЛОГИЯ В СПХФУ: ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ <i>Красовицкая П.А., ст. преп. (соискатель)</i>	801
КОНДУМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АДСОРБЦИИ ИОНОВ КОБАЛЬТА НА МИЦЕЛИИ БАЗИДОМИЦЕТОВ <i>Крутько Я.С., студ. 2 курса; Плохова А.К., студ. 2 курса; Перфильева С.А., студ. 2 курса</i>	808

АКТУАЛИЗАЦИЯ СВЕДЕНИЙ О ВОЗБУДИТЕЛЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ЕЕ ЛЕЧЕНИИ <i>Луцева Н.Р., студ. 2 курса.</i>	811
ХАРАКТЕРИСТИКА И АНАЛИЗ МОРФОЛОГО-БИОСИНТЕТИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВЫХ ШТАММОВ АФИЛЛОФОРОИДНЫХ БАЗИДИОМИЦЕТОВ <i>Максимова В.Ю., студ. 4 курса.</i>	816
ВЛИЯНИЕ НОВОЙ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ <i>RHARONTICUM CARTHAMOIDES</i> НА НАБОР МАССЫ ЦЫПЛЯТ БРОЙЛЕРОВ ПРИ НАПОЛЬНОМ И КЛЕТОЧНОМ СОДЕРЖАНИИ <i>Мальшиева К.О., соискатель, Кашина Т.А., студ. 4 курса, Шутова А.А., студ. 4 курса, Коба А.А., студ. 4 курса, Суицова О.А., студ. 4 курса, Борисов П.Д., студ. 2 курса</i>	820
ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ СТАДИЙ ПОЛУЧЕНИЯ КОКАРБОКСИЛАЗЫ <i>Матюхова М.В., студ. 4 курса, Бутенко А.А., студ. 4 курса, Красовицкая П.А., ст. преп.</i>	823
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ МИКРОЗЕЛЕНИ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА BRASSICA НА СИНТЕЗ СУЛЬФОРАФАНА <i>Мирошников А.П., маг. 1 года обучения</i>	826
ВЛИЯНИЕ ЛИДЕРНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ OST1 <i>S. CEREVISIAE</i> НА УРОВЕНЬ СЕКРЕЦИИ РЕКОМБИНАНТНОГО РОСТОВОГО ФАКТОРА PDGF-BB В МЕТИЛОТРОФНЫХ ДРОЖЖАХ <i>P. PASTORIS</i> <i>Мистерова А.-А.В., асп. 2 курса</i>	828
ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОЛЛЕКЦИОННОГО ШТАММА <i>STREPTOMYCES SP. 022</i> ВИЗР <i>Москвина О.А., студ. 4 курса</i>	832
МОЛОЧНАЯ СЫВОРОТКА, КАК ИСТОЧНИК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ БЕЛКОВ <i>Мышкина О.А., асп. 1 курса</i>	836
РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ ГЛИКОЛИТИЧЕСКОГО ПУТИ УТИЛИЗАЦИИ ГЛЮКОЗЫ В БИОСИНТЕЗЕ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ <i>Палагина М.А., студ. 4 курса, Хайруллина С.Н., студ. 4 курса, Симакова М.С., маг. 1 года обучения, Колжунная А.В., студ. 3 курса</i>	839
ИЗУЧЕНИЕ ВЫДЕЛЕНИЯ КОМПЛЕКСА ФЕРМЕНТОВ ИЗ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ <i>ASPERGILLUS ORYZAE</i> НА СОРБЕНТАХ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЫ <i>Пиясова Е.А., студ. 4 курса</i>	842
СТРАТЕГИЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА БАНКОВ КЛЕТОК <i>E. COLI</i> , ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА РЕКОМБИНАНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ <i>Писевич М.М., маг. 2 года обучения</i>	846
РАЗВИТИЕ МЕТОДА КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК И ТКАНЕЙ ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ <i>Платонов А.С., маг. 1 года обучения, Некрасова Е.В., старший преподаватель кафедры биотехнологии (соискатель)</i>	851
ФИТОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕВЗЕИ САФЛОРОВИДНОЙ (<i>RHARONTICUM CARTHAMOIDES</i> (WILLD.)) <i>Попков Н.С., студ. 4 курса</i>	855
ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОЛЛЕКЦИОННОГО ШТАММА <i>STREPTOMYCES SPP. 007</i> ВИЗР, ВОССТАНОВЛЕННОГО ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ХРАНЕНИЯ <i>Попов П.К., студ. 4 курса</i>	860
ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КАК МЕХАНИЗМ КООРДИНАЦИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У РАСТЕНИЙ <i>Пряников П.Д., студ. 2 курса, Сорокин Д.С., студ. 2 курса</i>	863
СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ТЕРАПИИ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ <i>Роденков Е.М., асп. 1 года обучения</i>	868

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ ФАБРИЦИЕВОЙ СУМКИ ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ <i>Руди Р.В., маг. 2 года обучения</i>	872
XXI ВЕК: МИКОЗЫ И ЭХИНОКАНДИНЫ. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ КЛАССА ЭХИНОКАНДИНОВ (МИКАФУНГИН, КАСПОФУНГИН) <i>Русаква А.В., асп. 1 года обучения</i>	878
РАЗРАБОТКА СОРБЦИОННОГО МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАЗЫ ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА <i>Сафарова Е.В., маг. 1 год обучения</i>	884
ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛЕТОЧНОЙ БИОМАССЫ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО КАК АЛЬТЕРНАТИВНОГО ИСТОЧНИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ <i>Семенова С.А., студ. 4 курса</i>	887
РЕКОМБИНАНТНЫЙ ФРАГМЕНТ БЕЛКА ФИБРИЛЛЫ КАК ЭВЕНТУАЛЬНЫЙ АНТИГЕН ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К АДЕНОВИРУСУ 5 ТИПА <i>Смирнов С.В., лаборант-исследователь, маг. 2-го года обучения; Шалджян А.А., лаборант-исследователь</i>	892
ПРОБЛЕМЫ МАСШТАБИРОВАНИЯ ПРОЦЕССА ИОНООБМЕННОЙ ХРОМАТОГРАФИИ <i>Соловьева М.А., маг. 2 года обучения</i>	895
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРЕ ШААФЕЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО (<i>SALVIA OFFICINALIS</i>) <i>Степкина Д.М., студ. 3 курса</i>	898
ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ РОДСТВЕННЫХ ПРИМЕСЕЙ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ ВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ <i>Сухоруков А.А., маг. 2 года обучения</i>	901
БУНЬЯВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ В РОССИИ <i>Титовская Е.А., студ. 2 курса, Ахмадышина А.П., студ. 2 курса</i>	906
КОКЛЮШ: НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ <i>Тихамиров В.А., студ. 2 курса</i>	910
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ <i>Федорова К.П., студ. 2 курса, Штырхунуова А.А., студ. 2 курса</i>	913
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИОННОГО МЕТОДА ДЛЯ ОЧИСТКИ ЭКСТРАКТА ИЗ ЯНТАРНОЙ ПУДРЫ <i>Федотова А.А., маг. 1 года обучения</i>	919
РАЗРАБОТКА КОМПОЗИТНЫХ СКАФФОЛДОВ НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНА ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ <i>Финк М.А., студ. 4 курса</i>	922
ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ РАСТЕНИЙ РОДА <i>VITEX</i> <i>Хван А.Э., студ. 4 курса, Мушинская М.А., маг. 1 года обучения</i>	927
МОРФОЛОГО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВЫХ ШТАММОВ АГАРИКОМИЦЕТОВ <i>Чернышенко В.С., студ. 4 курса</i>	930
ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ АНТИМИКРОБНОГО ПЕПТИДА ПРОТЕГРИНА-1 (PG-1) НА КЛЕТКИ ГЛИОБЛАСТОМЫ <i>Чутко А.А., студ. 4 курса, Шаратов Я.А., студ. 3 курса</i>	935
ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ РЫНОК ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ ВАКЦИН <i>Шеховцова М.А., маг. 1 года обучения</i>	940

СОЗДАНИЕ СТАБИЛЬНОЙ ПРЕПАКУЮЩЕЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ ДЛЯ НАРАБОТКИ ВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ НА ОСНОВЕ АДЕНОАССОЦИИРОВАННОГО ВИРУСА <i>Шмыкова Ю.А., маг. 2 года обучения</i>	944
РАЗРАБОТКА МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ОТХОДОВ ЯНТАРНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ <i>Шумилова А.А., студ. 4 курса, Федотова А.А., маг. 1 года обучения</i>	949
БИОТЕХНОЛОГИЯ В РОССИИ: ОСНОВНЫЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ <i>Щекина У.Д., студ. 1 курса, Раудониките Э.А., студ. 1 курса</i>	953
ОПТИМИЗАЦИЯ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МИЦЕЛИЯ НЕКОТОРЫХ ШТАММОВ БАЗИДИОМИЦЕТОВ ПРИ ГЛУБИННОМ КУЛЬТИВИРОВАНИИ <i>Юсупова А.А., маг. 2 года обучения</i>	959
РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ПОВЫШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ И ГЛИКОПЕПТИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ, НАНЕСЕННЫХ НА ПОДЛОЖКИ ИЗ ПОЛИСТИРОЛА И ФИЛЬТРОВАЛЬНОЙ БУМАГИ <i>Язикова Е.А., студ. 3 курса</i>	963
СЕКЦИЯ СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ	
ПОДХОД QUALITY BY DESIGN ПРИ РАЗРАБОТКЕ ИННОВАЦИОННОГО ДЖЕНЕРИКА ЭБАСТИНА МЕТОДОМ ЭКСТРУЗИИ ГОРЯЧЕГО РАСПЛАВА <i>Алиев А.Р., студ. 4 курса</i>	967
ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ УЧАСТКА ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ В УСЛОВИЯХ САНКЦИЙ С УЧЕТОМ АНАЛИЗА РИСКОВ <i>Андрюшиков П.А., маг. 2 года обучения</i>	971
ПОЛУЧЕНИЕ ЭКСТРАКТА АИРА ОБЫКНОВЕННОГО ДЛЯ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АЛОПЕЦИИ <i>Анисимова У.А., студ. 4 курса</i>	976
ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ – ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО <i>Антохова П.А., студ. 4 курса, Речкалов Г.В., студ. 2 курса</i>	980
МИКРОКАПСУЛЫ. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕХНОЛОГИИ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ <i>Аракелян А.Д., студ. 4 курса</i>	984
ТЕХНОЛОГИЯ ТРЁХМЕРНОЙ ПЕЧАТИ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ <i>Архипова Н.О., студ. 2 курса</i>	987
ОБЗОР ОСОБЕННОСТЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЛАНЕТАРНЫХ МЕЛЬНИЦ В ПРОИЗВОДСТВЕ НАНОПОРОШКОВ <i>Ахуньянова К.Р., студ. 2 курса, Коченко Д.В., студ. 2 курса</i>	992
ПЕРСПЕКТИВА ИССЛЕДОВАНИЯ И СТАНДАРТИЗАЦИИ РАСТЕНИЙ РОДА ПАТРИНИЯ В КАЧЕСТВЕ СЫРЬЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА СЕДАТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ <i>Беговаткина П.Н., студ. 4 курса</i>	996
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МИНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЗУБНОЙ ПАСТЫ НА ОСНОВЕ ЭФИРНОГО МАСЛА ЧАЙНОГО ДЕРЕВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА <i>Беличенко Т.А., студ. 4 курса</i>	999
ПРИМЕНЕНИЕ НАНОПОРОШКОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ <i>Блинова О.Ю., студ. 2 курса, Вилисова М.А., студ. 2 курса, Буданова Г.Ю., студ. 2 курса</i>	1003

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕДЕНЦОВ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ЗАМАНИХИ <i>Богомолова Е.А., студ. 3 курса</i>	1006
РАЗРАБОТКА И МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКТИВНОЙ ДИСТИЛЛЯЦИИ <i>Бутамо Т.В., маг. 2 года обучения</i>	1008
ПЕРСПЕКТИВА РАЗРАБОТКИ СОСТАВА ГЕЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО С ЭКСТРАКТАМИ ШАЛФЕЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО (<i>SALVIA OFFICINALIS L.</i>) И НОГОТКОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ (<i>CALENDULA OFFICINALIS L.</i>) (ОБЗОР) <i>Волкова А.С., студ. 4 года обучения</i>	1012
АНАЛИЗ ТЕНДЕНЦИЙ РАЗВИТИЯ КОНСТРУКЦИЙ БАРАБАННЫХ СМЕСИТЕЛЕЙ ДЛЯ СЫПУЧИХ МАТЕРИАЛОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ <i>Воробьев М.А., студ. 3 курса</i>	1015
МОДИФИКАЦИЯ АКТИВНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ ИХ РАСТВОРИМОСТИ И БИОДОСТУПНОСТИ <i>Воронов А.В., асп. 1 года обучения</i>	1020
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ФОТОЗАЩИТНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ЛАБАЗНИКА ВЯЗОЛИСТНОГО ТРАВЫ И ЦВЕТКОВ <i>Герасимова О.К., студ. 4 курса</i>	1024
РАЗРАБОТКА ПЭГИЛИРОВАННЫХ ЛИПОСОМ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ ИЗ НОСА В МОЗГ <i>Гордеева А.С., асп. 3 года обучения</i>	1028
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И СОХРАННОСТИ ПРЕПАРАТОВ <i>Даурбекова М.М., студ. 2 курса, Рогожина С.А., студ. 3 курса</i>	1033
ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАКТА ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ЗАМАНИХИ ВЫСОКОЙ, СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ И ДУШИЦЫ ОБЫКНОВЕННОЙ <i>Ефимов А.В., студ. 4 курса</i>	1037
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ ЭКСТРАГЕНТА И ВРЕМЕНИ МАЦЕРАЦИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫДЕЛЕНИЯ ГЕСПЕРИДИНА ИЗ КОЖУРЫ АПЕЛЬСИНА <i>Ефимова В.В., студ. 2 курса, Коченко А.В., студ. 2 курса</i>	1042
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КРЕМА ДЛЯ КОЖИ ЛИЦА С АНТИОКСИДАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ОСНОВЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ В ВОЗРАСТНОЙ КАТЕГОРИИ 45+ <i>Ефремова А.О., студ. 4 курса</i>	1045
ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ РАЗРАБОТКИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ БАД НА ОСНОВЕ ЛИММОНИКА КИТАЙСКОГО <i>Жижимов Г.Э., студ. 2 курса</i>	1049
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНА НА РАСТВОРИМОСТЬ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ <i>Зарифи К.О., студ. 4 курса, Малков С.А., студ. 4 курса</i>	1052
РАЗРАБОТКА ПРОЦЕДУРЫ DQ <i>Зеленина Д.Д., студ. 4 курса</i>	1056
КАРАНДАШИ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА И ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА (ОБЗОР) <i>Злобина А.А., студ. 3 курса, Чувакова В.А., студ. 3 курса</i>	1061
ПОСТРОЕНИЕ ФУНКЦИИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КАПЕЛЬ ПО РАЗМЕРУ ПРИ ОДИНОЧНОМ ИСПЫТАНИИ НА ДРОБЛЕНИЕ В АППАРАТЕ С МЕХАНИЧЕСКИМ ПЕРЕМЕШИВАНИЕМ <i>Игнатенко М.А., студ. 4 курса</i>	1067

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ И КОНЦЕНТРАЦИИ ЭМУЛЬГАТОРА НА СВОЙСТВА МИКРОКАПСУЛ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ДИФФУЗИИ ЭМУЛЬСИОННОГО РАСТВОРИТЕЛЯ <i>Касымов И.Д., асп. 1 года обучения, Валеева М.Е., студ. 4 курса</i>	1073
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КРЕМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОЛНЕЧНЫХ ОЖОГОВ НА ОСНОВЕ ОБЛЕПИХОВОГО МАСЛА И СОКА АЛОЭ <i>Кондратьева А.Е., студ. 4 курса</i>	1079
ОЦЕНКА И СРАВНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ПОЛУЧЕНИЯ НЕОПЕНТИГЛИКОЛЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ МОДЕЛИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА <i>Корнилова А.Д., маг. 1 года обучения</i>	1082
СИНТЕЗ ЛИПОСОМ НА ОСНОВЕ ЛЕЦИТИНА <i>Красненкова Е.А., студ. 3 курса</i>	1086
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ БАЛЬЗАМА ОТ УКУСОВ НАСЕКОМЫХ В ФОРМЕ ЛАСТИКА С ДОБАВЛЕНИЕМ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ <i>Кузьменко Т.А., студ. 4 курса</i>	1089
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОСМЕЦЕВТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА – МАСКИ ДЛЯ ОБЕРТЫВАНИЯ ОТ СТРИЕВ НА ОСНОВЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ <i>Лашина В.П., студ. 4 курса</i>	1092
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОРНЕЙ КУПЕНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ <i>Макарова Д.Ю., маг. 1 года обучения</i>	1095
ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ <i>Марченко Е.А., студ. 2 курса</i>	1099
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИРОКИЯ ОБЫКНОВЕННОГО КАК ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ <i>Матюшенкова Е.А., студ. 3 курса</i>	1102
ОБЗОР РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ <i>Медведева С.С., студ. 3 курса, Темная Ю.А., студ. 3 курса</i>	1105
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ОПОЛАСКИВАТЕЛЯ ДЛЯ ПОЛОСТИ РТА НА ОСНОВЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЭФФЕКТАМИ <i>Миляева А.С., студ. 4 курса</i>	1110
РЕГЕНЕРИРУЮЩИЕ КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПЕПТИДОВ <i>Миронова А.А., студ. 4 курса</i>	1112
АНАЛИЗ ИСХОДНЫХ ДАННЫХ И РАЗРАБОТКА АППАРАТУРНЫХ СХЕМ ПРОЦЕССОВ СИНТЕЗА ДИМЕТИЛОВОГО ЭФИРА ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ И ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕССА <i>Миронова И.С., магистр 1 года обучения</i>	1116
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО КРЕМА ДЛЯ РУК НА ОСНОВЕ МАСЛА ЖАСМИНА, МАСЛА ЛАВАНДЫ, ЭКСТРАКТА АЛОЭ И ВИТАМИНА Е <i>Назаренко Т.О., студ. 4 курса</i>	1120
ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА <i>Невоструева Д.Ю., ординатор 2 года обучения</i>	1123
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕВЗЕИ САФЛОРОВИДНОЙ <i>Нечаев М.В., студ. 4 курса, Антохова И.А., студ. 4 курса</i>	1126
ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ В ТЕХНОЛОГИИ ЭЛИКСИРА ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ <i>Парфенова И.А., студ. 4 курса</i>	1130

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПЛЕНКИ, КАК СОВРЕМЕННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА <i>Перова Д.П., студ. 3 курса</i>	1134
ЭКСТРАКЦИЯ ТРИТЕРПЕНОВЫХ САПОНИНОВ С ПОМОЩЬЮ ПРИРОДНЫХ ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ИЗ АРАЛИИ МАНЬЧЖУРСКОЙ (<i>ARALIA MANDSHURICA</i>) <i>Петроченко А.А., асп. 2 курса обучения</i>	1138
МОДЕЛИРОВАНИЕ И АНАЛИЗ ГИДРОГАЗОДИНАМИКИ АППАРАТА ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ В КОМПАС <i>Поклонский П.А., студ. 2 года курса</i>	1143
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ АРОМАТИЧЕСКИХ СВЕЧЕЙ УСПОКАИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ <i>Полевая Е.В., студ. 4 курса</i>	1147
ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ РОССИЙСКИХ ОФИСНЫХ ПАКЕТОВ ДЛЯ АНАЛИЗА ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ДАННЫХ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ <i>Полеишук А.А., студ. 3 курса</i>	1150
К РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА <i>Процюк А.П., студ. 4 курса, Абдрахманов А.П., студ. 4 курса</i>	1154
ПРИМЕНЕНИЕ БИБЛИОТЕКИ АРМ FEM ДЛЯ КОМПАС-3D В РАСЧЕТЕ АППАРАТА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ <i>Речкалов Г.В., студ. 2 курса, Бабурин А.В., студ. 2 курса</i>	1157
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТВЁРДОГО ШАМПУНЯ 1 НА ОСНОВЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ С АБСОРБИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ <i>Сагайдакова А.Ф., студ. 4 курса</i>	1161
THE DEVELOPMENT OF AN ANTIDIABETIC COMPLEX TINCTURE BASED ON BLUEBERRIES, GINGER AND ELEUTHEROCOCCUS <i>Safarova E.V., master 1th year of study, Mironenkov A.I., master 1th year of study</i>	1164
АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ВОЗРАСТНЫХ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРИ РАЗРАБОТКЕ РЕКТАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ <i>Сафрин М.В., студ. 4 курса, Белимова У.Д., студ. 4 курса</i>	1168
РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ ГЕСПЕРИДИНА ИЗ КОЖУРЫ ЦИТРУСОВЫХ <i>Сахаров А.А., студ. 4 года обучения</i>	1171
СОВРЕМЕННЫЕ КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ПРОТИВ АКНЕ <i>Смирнова С.Е., студ. 4 курса</i>	1176
РЕЛЕВАНТИЗАЦИЯ ВНЕДРЕНИЯ СЫРЬЯ НА ОСНОВЕ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ <i>Сорока Е.А., студ. 2 курса</i>	1182
ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ UNIFAC-DMD ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАСТВОРИМОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ <i>Степанов К.С., аспирант 1 года обучения</i>	1185
ТРАНСФЕР ТЕХНОЛОГИЙ НАНЕСЕНИЯ ПЛЕНОЧНЫХ ПОКРЫТИЙ. БЫТЬ ИЛИ НЕ БЫТЬ <i>Стрелкова А.В., аспирант 2 курса</i>	1188
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ПОМАДЫ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА РОМАШКИ И МЯТЫ <i>Сытшикова В.П., студ. 4 курса</i>	1191
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ВАГИНАЛЬНЫХ СВЕЧЕЙ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЭФФЕКТОМ НА ОСНОВЕ ФИТОЭКСТРАКТОВ <i>Сычева А.А., студ. 4 курса</i>	1194

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ, ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО И ЭЛЕУТЕРОКОККА КОЛЮЧЕГО <i>Тоцкая Я.В., маг. 1 года обучения.</i>	1197
ЦИФРОВИЗАЦИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ И ФАРМАЦЕВТИКЕ <i>Трофимова Д.А., студ. 1 курса.</i>	1200
АВТОМАТИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ <i>Турспаева Ж.Ж., студ. 3 курса.</i>	1205
ОПИСАНИЕ РАСТВОРЕНИЯ ПОЛИДИСПЕРСНОЙ СИСТЕМЫ ЧАСТИЦ В НЕПРОТОЧНОЙ СИСТЕМЕ НА ОСНОВЕ ФУНКЦИИ ПЛОТНОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КРИСТАЛЛОВ ПО РАЗМЕРАМ <i>Тухватуллина Е.Р., студ. 3 курса, Литовский П.Н., студ. 3 курса.</i>	1209
ВЛИЯНИЕ ИМИДАЗОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ НА ПОЛУЧЕНИЕ БЕЛКОВЫХ ГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА <i>Тухватуллина Е.Р., студ. 3 курса, Сучкова К.М., студ. 3 курса, Капранова Е.А., студ. 2 курса</i>	1212
РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИИ ОРОДИСПЕРГИРУЕМЫХ ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ КОМБИНАЦИЮ СУБСТАНЦИЙ, ОБЛАДАЮЩИХ ИММУНОМОДЕЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ <i>Улыбина М.А., студ. 5 курса</i>	1215
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО ПЛОДОВ И ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ ТРАВЫ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ <i>Фомина А.Р., студ. 3 курса (ORCID: 0009-0004-3164-237X)</i>	1220
АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЖЕНЬШЕНЯ, КУЛЬТИВИРУЕМОГО В РОССИИ, ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ <i>Хлебникова Е.С., студ. 4 курса</i>	1223
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ФИТО-СПРЕЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА КАЛЕНДУЛЫ <i>Хрипкова М.С., студ. 4 курса</i>	1226
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МАСЛА ДЛЯ ПИТАНИЯ И УКРЕПЛЕНИЯ ВОЛОС НА ОСНОВЕ КАСТОРОВОГО И РЕПЕЙНОГО МАСЕЛ С ВИТАМИНАМИ ГРУППЫ В <i>Худякова С.А., студ. 4 курса</i>	1229
ПОДБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ МИНИ-ТАБЛЕТОК МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ <i>Церковная К.М., асп. 2 курса.</i>	1232
МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОРИСТЫХ ЧАСТИЦ С ПУЗЫРЬКАМИ ГАЗА <i>Цыганкова Л.А., студ. 4 курса, Колегов Д.А., студ. 4 курса.</i>	1236
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ОХЛАЖДАЮЩЕЙ МАЗИ ПРОТИВ УКУСОВ КОМАРОВ С ДОБАВЛЕНИЕМ МЕНТОЛА, ОКСИДА ЦИНКА НА ОСНОВЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ <i>Чистякова В.В., студ. 4 курса</i>	1240
РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ПРОТИВ ПЕРХОТИ С БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ ПИЖМЫ И КРАПИВЫ <i>Чистякова Е.С., маг. 1 года обучения</i>	1243
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРЕБОВАНИЙ К ЯЙЦУ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ИНАКТИВИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА <i>Шамайлова П.Е., маг. 1 года обучения.</i>	1249

ОПТИМИЗАЦИЯ ЭКСТРАКЦИИ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЗ КОРНЕЙ <i>GLYCYRRHIZA GLABRA</i> L. С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИРОДНЫХ ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ <i>Шикова В.А., студ. 2 курса</i>	1255
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ВЕТЕРИНАРИИ (ОБЗОР) <i>Шиц Д.А., студ. 4 курса</i>	1260
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МАСКИ ДЛЯ ЛИЦА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЭФФЕКТОМ ВОЗРАСТНОЙ КАТЕГОРИИ С 14 ДО 20 ЛЕТ <i>Шопка М.Н., студ. 4 курса</i>	1264
ОСОБЕННОСТИ МЕТОДА ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИЗДЕЛИЙ ПУТЕМ ПОСЛОЙНОГО НАПЛАВЛЕНИЯ МАТЕРИАЛА <i>Юдников Д.М., студ. 2 курса, Раевский В.М., студ. 2 курса, Василенко М.А., студ. 2 курса</i>	1267
МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РИСКА В ОРГАНИЗАЦИИ ПРОЦЕССА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА <i>Юнацкевич А.Р., маг. 1 года обучения</i>	1271
СЕКЦИЯ WORLD YOUNG PHARMACY	
ПЕРЕВОДЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ ХИМИЧЕСКИХ ТЕРМИНОВ <i>Асанова С.Ю., студ. 1 курса, Бурякова А.С., студ. 1 курса</i>	1279
THE USE OF EXPERT-ANALYTICAL SYSTEMS IN MEDICINE <i>Barykina A.A., 2nd year student</i>	1283
RECENT DEVELOPMENTS IN CHEMISTRY AND PHARMACOLOGY OF SALICYLANILIDES (REVIEW) <i>Vasendin M.I., 1st year master student</i>	1287
TRENDS IN ENGLISH LANGUAGE LEARNING OVER THE COURSE OF STUDY AT SPCPU <i>Vasileva V.M., 2nd year student, Kaprelova A.S., 2nd year student, Panfilov V.Yu., 2nd year student, Shishkova A.S., 2nd year student</i>	1294
CHOLESTEROL OXIDASE BIOSYNTHESIS IN A LABORATORY BIOREACTOR EVIO-LAB. OPTIMIZATION OF CHOLESTEROL OXIDASE PRODUCER CULTIVATION PROCESS <i>Veselova S.R., 1st year master student</i>	1297
DEVELOPMENT PROSPECTS OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY <i>Gabdulbakova A.F., 2nd year student, Pershina P.A., 2nd year student</i>	1301
METHODS FOR THE EXTRACTION AND DETECTION OF SERTRALINE IN BIOLOGICAL FLUIDS <i>Gritsyuk E.A., 1st year master student</i>	1305
STRESS AS A GLOBAL THREAT TO THE PUBLIC HEALTH <i>Dobrynina T.V., 3rd year student, Novikova M.P., 3rd year student</i>	1309
PHARMACEUTICAL MARKET DEVELOPMENT UNDER SANCTIONS <i>Efremova N.V., 2nd year student</i>	1312
OPTIMIZATION OF THE PROCESS OF EXTRACTION OF IMBRICIN FROM THE CULTURE FLUID OF <i>STREPTOMYCES IMBRICATUS</i> <i>Zayretdinova D.R., 1st year master student</i>	1317
DEVELOPMENT AND CREATION OF A COMPOSITE MATRIX FROM TYPE I AND V COLLAGEN AS AN EQUIVALENT TO REPLACE THE EYE CORNEAL <i>Zenkova A.K., 1st year master student, Sirotkina M.S., junior researcher</i>	1321

DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC AND COSMETIC PRODUCTS BASED ON MEDICINAL HERBS. QUALITY ASSURANCE AND RISK ANALYSIS IN THEIR PRODUCTION <i>Ivanova A.V., 1st year student, Mubina V.D., 1st year student, Chistyakova E.S., 1st year student, Yunackevich A.R., 1st year student</i>	1325
STUDY OF THE PERIODATE OXIDATION OF DEXTRAN IN A MICROREACTOR <i>Kiseleva A.N., 1st year Master student</i>	1331
INVESTIGATION OF THE REVERSIBILITY OF MITOCHONDRIAL PERMEABILITY TRANSITION PORE OPENING <i>Kolosova O.S., 1st year Master student</i>	1333
STRESS AMONG STUDENTS OF PHARMACY AND METHODS OF MANAGING IT <i>Kravchenko M.A., 2nd year student</i>	1337
OBTAINING A DRY EXTRACT FROM THE ROOTS OF THE POLYGONATUM ODORATUM <i>Makarova D.Yu., 1st year Master student</i>	1341
ACID-BASE POTENTIOMETRIC TITRATION AND THE DETECTION OF PH IN CARBONATED BEVERAGES <i>Marinin A.S., 2nd year student</i>	1345
SPCPU STUDENTS AWARENESS OF COGNITIVE IMPAIRMENTS <i>Marochkina M.A., 1st year student</i>	1350
CHOLESTEROL OXIDASE FED-BATCH BIOSYNTHESIS IN LABORATORY BIOREACTOR <i>Mikryukova A.I., 1st year Master student</i>	1355
STUDY OF FLUID DYNAMICS OF A FLUIDIZED BED DRYER WITH INERT MEDIA <i>Mozgovoy I.R., 1st year Master student</i>	1358
INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF THE MODIFICATION OF CATTLE ALBUMIN ON THE PHYSICO-CHEMICAL AND IMMUNOCHEMICAL PROPERTIES <i>Musinskaya M.A., 1st year Master student, Platonov A.S., 1st year Master student, Simakova M.S., 1st year Master student</i>	1361
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF THE BASIS OF THE THERAPEUTIC-COSMETIC PRODUCT FOR ACNE PREVENTION USING DESIGN OF EXPERIMENTS <i>Novinkov A.G., 1st year Master student</i>	1365
FORMATION OF A SYSTEM OF NON-MATERIAL INCENTIVES FOR THE WORK OF EMPLOYEES AT A PHARMACEUTICAL ENTERPRISE <i>Palagina A.A., 1st year Master student</i>	1369
PHARMACY AND POLICY: WRONG PRESCRIPTION OF DRUGS <i>Poklonskiy I.A., 2nd year student, Pokatovich A.V., 2nd year student</i>	1373
SELECTION AND VERIFICATION OF A COMPOSITION OF A MEDICINE WITH ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY IN A SEMISOLID DOSAGE FORM <i>Polyakov A.D., 1st year Master student</i>	1377
THE EFFECTIVENESS OF DIFFERENT MANAGEMENT STYLES IN FEMALE COLLECTIVES IN COMPARISON WITH MIXED COLLECTIVES IN PHARMACY <i>Ponomareva O.M., 2nd year student</i>	1380
CLICK CHEMISTRY – AT THE FOREFRONT OF INNOVATION <i>Razumova O.A., 2nd year student</i>	1384
IDENTIFICATION OF THE ETIOLOGY AND DYNAMICS OF ONCOLOGICAL DISEASES IN THE REPUBLIC OF DAGESTAN AND IN SAINT PETERSBURG <i>Ryabinkina A.M., 3rd year student</i>	1388

DISSOLUTION OF MONODISPERSE OLANZAPINE PARTICLES IN ETHANOL <i>Sarvi K.I., 1st year Master student.</i>	1392
TECHNOLOGY OF PRODUCTION OF LYOPHILIZATES ON THE EXAMPLE OF «SUPEROXIDE DISMUTASE», LYOPHILIZATE FOR THE PREPARATION OF A SOLUTION FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF 5 MILLION UNITS IN VIALS <i>Savinkova A.A., 1st year Master student, Aleshechkina Y.A., 1st year Master student.</i>	1394
DETERMINATION OF THE INFLUENCE OF DIFFERENT DISINFECTANTS ON SPORO-FORMING AND NON-SPORE-FORMING BACTERIA <i>Tikhomirov V.A., Kochnova A.A., Muraveva N.A., 2nd year students</i>	1398
APPLICATION OF SILICONE IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY AND MEDICINE <i>Tikhonova D.A., 2nd year student, Rechkalov G.V., 2nd year student</i>	1401
ISOLATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM AMBER INDUSTRY WASTE <i>Fedotova A.A., 1st year Master student</i>	1405
SHORT-TERM IMPACT OF SOCIAL MEDIA ON THE BRAIN <i>Khayfets D.K., 1st year student.</i>	1409
SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL SUBSTANTIATION OF METHODS FOR PROCESSING DOUBLE-RESISTANT GOLD-CONTAINING RAW MATERIALS <i>Shamajlova P.E., 1st year Master student.</i>	1414
PHYTOCHEMISTRY, BIOLOGICAL ACTIVITY, AND APPLICATIONS IN MEDICINE AND COSMETOLOGY OF GLYCYRRHIZA GLABRA: A SHORT REVIEW <i>Shikova V.A., 2nd year student.</i>	1420
STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF SULFONAMIDES AGAINST <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i> <i>Shiling E.A., 1st year Master student</i>	1426
СЕКЦИЯ СРЕДНЕЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ: ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ФАРМАЦИИ	
ЗОЖ – ОНО ВАМ НАДО? <i>Балыбердина В.В., студ. 2 курса, Ситникова Г.А., студ. 2 курса фармацевтического техникума</i>	1432
ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ <i>Галина Э.Э., студ. 2 года фармацевтического техникума.</i>	1436
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ИНФОРМАЦИИ В СМИ НА ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЕЖЬ <i>Грамова А.А., студ. 1 курса фармацевтического техникума.</i>	1440
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И СОХРАННОСТИ ПРЕПАРАТОВ <i>Даурбекова М.М., студ. 2 курса, Рогожина С.А., студ. 3 курса</i>	1444
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЦВЕТКАХ БЕССМЕРТНИКА ПЕСЧАНОГО, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ <i>Лягина Т.О., студ. 3 курса фармацевтического отделения, Бабкина А.В., студ. 3 курса фармацевтического отделения</i>	1447
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИКАСОЛА МЕТОДОМ ВИЗУАЛЬНОГО КОЛОРИМЕТРИРОВАНИЯ <i>Мамедова А.Р., студ. 1 курса фармацевтического техникума.</i>	1450
СРАВНЕНИЕ САЙТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ <i>Охримчук А.А., студ. 1 курса фармацевтического техникума</i>	1453

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ НИКОТИНА НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА <i>Соколова А.А., студ. 5 курса, Фомичев Е.А., студ. 4 курса, Пустыльников В.Э., студ. 4 курса</i>	1457
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СУММЫ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ОБРАЗЦАХ ЧАЯ С ДОБАВКАМИ И ИХ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ <i>Трапезникова А.С., студ. 3 курса</i>	1461
ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ	1465

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Организатор конференции
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Наркевич Игорь Анатольевич, ректор ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, д-р фармацевт. наук, профессор

Главный редактор

Маймистов Денис Николаевич, заведующий лабораторией аддитивных технологий
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Технический редактор

Роденкова Вера Анатольевна, заведующий библиотекой ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Редакционная коллегия

Оковитый Сергей Владимирович, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Немятых Оксана Дмитриевна, профессор кафедры управления и экономики фармации
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук, доцент

Рожков Григорий Александрович, директор научно-образовательного центра иностранных языков
и межкультурной коммуникации ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, кандидат педагогических наук

Чернов Никита Максимович, старший научный сотрудник отдела синтеза ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России,
кандидат химических наук

Уэйли Андрей Кеннет, доцент кафедры фармакогнозии, (и.о. заведующего кафедрой фармакогнозии),
кандидат фармацевтических наук

Сурбеева Елизавета Сергеевна, химик-аналитик ИА ЦККАС

Красовицкая Ирина Александровна, старший преподаватель кафедры биотехнологии
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Терентьева Оксана Андреевна, доцент кафедры технологии лекарственных форм
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, кандидат фармацевтических наук

Чистякова Елизавета Юрьевна, преподаватель фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России
Фармацевтический техникум

Юшкова Елена Викторовна, доцент кафедры биотехнологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России,
кандидат технических наук

Дизайн

Омельянова Александра Павловна, ОПТиТО ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России
Чистяков Кирилл Сергеевич, ОПТиТО ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Верстка

Демина Мария Павловна, редакционно-издательский отдел ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России
Пономарева Анна Викторовна, редакционно-издательский отдел ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

ISBN 978-5-8085-0560-5



**ХIII ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ШКОЛЬНИКОВ, СТУДЕНТОВ И АСПИРАНТОВ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»**

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ

1 марта – 11 апреля 2023 года

Зав. издательством *О. А. Олейник*

Компьютерная верстка *М. П. Деминой*

Заказ 2405.

Гарнитура «Garamond».

**Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14**